1873

НТШ

ЛІКАРСЬКА КОМІСІЯ

ЗАХІДНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР

SHEVCHENKO SCIENTIFIC SOCIETY
MEDICAL COMMISSION
WESTERN SCIENTIFIC CENTER OF THE NATIONAL ACADEMY
OF SCIENCE AND MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE
OF UKRAINE

PROCEEDINGS
of the SHEVCHENKO SCIENTIFIC SOCIETY

Volume XLI
Medicine

MEDICAL COLLECTION

New series
Volume XXVI

Founded by
Eugene Osarkevych
in 1898

LVIV — 2015

НАУКОВЕ ТОВАРИСТВО ІМЕНІ ШЕВЧЕНКА
ЛІКАРСЬКА КОМІСІЯ
ЗАХІДНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР НАН УКРАЇНИ І МОН УКРАЇНИ

ПРАЦІ
НАУКОВОГО ТОВАРИСТВА
ім. ШЕВЧЕНКА

Том XLI
Медичні науки

ЛІКАРСЬКИЙ ЗБІРНИК

Нова серія
Том XXVI

Заснований
Євгеном Озаркевичем
у 1898 році

ЛЬВІВ — 2015

ПРАЦІ НАУКОВОГО ТОВАРИСТВА ім. ШЕВЧЕНКА
PROCEEDINGS OF THE SHEVCHENKO SCIENTIFIC SOCIETY

Друкується за ухвалою Видавничої ради Наукового товариства ім. Шевченка у Львові та виконкому Західного наукового центру НАН України і МОН України

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

Роман КУШНІР чл.-кор. НАН України, д.ф.-м.н., професор, голова Наукового товариства ім. Шевченка

ЗАСТУПНИКИ ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

Роман ГЛАДИШЕВСЬКИЙ чл.-кор. НАН України, д.х.н., професор
Ростислав СТОЙКА чл.-кор. НАН України, д.б.н., професор

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Борис БІЛИНСЬКИЙ
Михайло ГОНЧАР
Ярослав ДОВГИЙ
Ігор ЗАВАЛІЙ
Оксана ЗАЯЧКІВСЬКА
Борис ЗІМЕНКОВСЬКИЙ
Олександр КІЦЕРА
Мирослава КОВБУЗ
Микола КОЗЛОВСЬКИЙ
Богдан КОТУР
Максим ЛУЦИК
Олександр ЛУЦИК
Леся МАТЕШУК-ВАЦЕБА
Галина МІДЯНА
Ігор МРИГЛОД
Богдан НОВОСЯДЛИЙ
Микола ОБУШАК
Йосип ОПЕЙДА
Роман ПЛЯЦКО
Мирослава СОРОКА
Ігор СТАСЮК
Лідія ТАСЕНКЕВИЧ
Платон ТРЕТЯК
Юрій ЧЕРНОБАЙ
Юрій ЯРЕМКО
Йосип ЯТЧИШИН

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Андрій БАЗИЛЕВИЧ
Оксана ВОЛОД (Лос-Анджелес)
Ярослав ГАНІТКЕВИЧ
Іван ГУТ (Лондон)
Ніколас ГУТОВСЬКИЙ (Лондон)
Роман ҐРЕХ (Лондон)
Юрій ІВАНІВ
Юліан КИЯК
Василь КОВАЛИШИН
Олег КУПЧИНСЬКИЙ
Зеновія СЛУЖИНСЬКА
Сергій СУШЕЛЬНИЦЬКИЙ (Стокгольм)
Олександр ФІЛЬЦ
Орест ШЕВЧИК (Інсбрук)

Відповідальний науковий редактор *Оксана ЗАЯЧКІВСЬКА*
Відповідальний секретар *Ольга КУХЛЕНКО*

Літературні редактори *Наталія ПЛИСА* (укр. мова), *Оксана ЗУБЧЕНКО* (англ. мова)

Адреса: Наукове товариство ім. Шевченка, вул. Генерала Чупринки, 21, 79013, м. Львів, Україна,
www.ntsh.org Веб-сайт: http://journals.ntsh.org/uk/medsc
ntshntshoffice@gmail.com ntshamed@gmail.com

ISSN 1563-3950

© Наукове товариство ім. Шевченка, 2015.
© Західний науковий центр НАН України і МОН України, 2015

ПРАЦІ НАУКОВОГО ТОВАРИСТВА ім. ШЕВЧЕНКА
PROCEEDINGS OF THE SHEVCHENKO SCIENTIFIC SOCIETY

Printed by the decision of the Publishing Board of the Shevchenko Scientific Society in Lviv and executive committee of the Western Scientific Center of the National Academy of Science of Ukraine and Ministry of Education and Science of Ukraine

CHIEF EDITOR

Roman KUSHNIR corresponding member of the NAS of Ukraine, professor, the Head of the Shevchenko Scientific Society

ASSOCIATE EDITORS

Roman GLADYSHEVSKII corresponding member of the NAS of Ukraine, professor
Rostyslav STOIKA corresponding member of the NAS of Ukraine, professor

EDITORIAL BOARD

Borys BILYNSKY
Mykhaylo GONCHAR
Yaroslav DOVHYI
Ihor ZAVALIY
Oksana ZAYACHKIVSKA
Borys ZIMENKOVSKY
Oleksandr KITSERA
Myroslava KOVBUZ
Mykola KOZLOVSKY
Bogdan KOTUR
Maxim LUTSYK
Aleksander LUTSYK
Lesya MATESHUK-VACEBA
Galyna MIDYANA
Ihor MRYGLOD
Bogdan NOVOSYADLYI
Mykola OBUSHAK
Yosyp OPEIDA
Roman PLYATSKO
Myroslava SOROKA
Ihor STASYUK
Lidiya TASENKEVICH
Platon TRETYAK
Yurij CHERNOBAY
Yurij YAREMKO
Yosyp YATCHYSHYN

EDITORIAL COUNSIL

Andriy BAZYLEVYCH
Orest CHEVTCHIK (Innsbruck)
Roman CREGG (London)
Yaroslav HANITKEVYCH
Ivan GOUT (London)
Nicholas GUTOWSKI (London)
Yurij IVANIV
Vasyl KOVALYSHYN
Yulian KYYAK
Oleh KUPCHYNSKYI
Zenovija SLUZHYNSKA
Serhiy SOUCHELNYTSKYI (Stockholm)
Alexander FILTS
Oxana VOLOD (Los Angeles)

Scientifical Editor-in-Chief *Oksana ZAYACHKIVSKA*
Secretary-in-Chief *Olga KUHKLENKO*

Editors *Natalia PLYSA* (Ukrainian), *Oksana ZUBCHENKO* (English)

Address: Shevchenko Scientific Society, Generala Chuprynky Str. 21, 79013, Lviv, Ukraine,
www.ntsh.org Journal Homepage: http://journals.ntsh.org
ntshntshoffice@gmail.com ntshamed@gmail.com

ISSN 1563-3950

© Shevchenko Scientific Society, 2015.
© Western Scientific Center at the NAS of Ukraine and MES of Ukraine, 2015

ЗМІСТ

Від редакційної колегії та ради 8

ОГЛЯД 13

Оксана Маланчук, Іван Гут, Валерій Філоненко. Регуляція біосинтезу КоА в нормі та при паталогії 13

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ: ФУНДАМЕНТАЛЬНІ НАУКИ 27

Олена Адамович, Юрій Кривко. Аналіз щільності кісткової тканини хребців шийного відділу в осіб юнацького віку, які проживають на львівщині 27

Людмила Безпалько, Олена Гаврилюк, Оксана Заячківська. Вплив пренатального середовища, що сприяє ожирінню, на активність бурої та білої жирової тканини та печінки в дорослому віці 33

Назар Була, Дзвенислава Хирівська, Олена Гаврилюк, Оксана Заячківська. H_2S-похідні нестероїдних протизапальних препаратів як нові модулятори цілісності слизової оболонки стравоходу та шлунка 53

Лариса Дахно. Дослідження щільності кісткової тканини коміркового відростка верхньої щелепи в осіб різної статі й аналіз її вікової динаміки 64

Роман Криницький, Зоряна Масна. Аналіз щільності кісткової тканини основної та комірковоі частин нижньої щелепи у віковій динаміці для осіб різної статі 74

Соломія Федевич, Юрій Поспішіль, Юліан Кияк, Василь Ковалишин. Ультраструктура гіалінових глобул туморозного вузла при високодиференційованому (G1) світлоклітинному раку нирки 84

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ: КЛІНІЧНІ НАУКИ 92

Вікторія Забор, Олександр Фільц. Характеристика екзистенційного наповнення у пацієнтів з коморбідними тривожно-астенічними розладами 92

Мар'яна Служинська, Світлана Зубченко, Андрій Сороколіт. Особливості епідемологічної ситуації з ВІЛ-інфекції/сніду у Львівській області за 2014 рік 100

Ігор Трутяк, Іван Гайда, Іван Богдан, Григорій Прохоренко, Валентин Медзин. Особливості сучасної бойової хірургічної травми 109

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ 117

Мар'яна Чемерис, Леся Білик. Застосування препаратів срібла при лікуванні гнійничкових захворювань шкіри 117

Андріана Дехтярчук, Леся Білик. Результати застосування лазеротерапії як альтернативного методу лікування оніхомікозів в центрі дерматології та косметології «НовоДерм» 124

МІЖНАРОДНІ ПУБЛІКАЦІЇ УКРАЇНСЬКИХ АВТОРІВ 131

Хроніка першого півріччя 2015 року 157

РЕЦЕНЗІЇ 163

Олена Дєльцова. Луцик О. Д., Чайковський Ю. Б. Гістологічна термінологія. Міжнародна термінологія з цитології та гістології людини. – Київ: Медицина, 2010. – 304 с. 163

Зеновій Масний, Аретій Кравець. Ігор Герич: діонісійське // Незалежний культурологічний часопис "Ї". – 2015. – Спецвипуск. – 303 с. 166

КАЛЕНДАР 169

Олександр Кіцера, Олександр Кіцера (мол.). Софія Окуневська-Морачевська 169

До 90-річчя з Дня народження професора Даценко Ірини Іванівни 179

Онуфрій Банах. Цеолітно-хроматографічна група під професорським крилом Ірини Даценко 180

Зеновій Масний. Його зірка не погасла. Минає рік від часу відходу у вічність Ігоря Герича 197

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРІВ 201

CONTENTS

From Editorial Board and Council 8

REVIEW 13

Oksana Malanchuk, Ivan Gout, Valeriy Filonenko. Regulation of CoA biosynthesis in norm and pathology 13

RESEARCH: FUNDAMENTAL SCIENCES 27

Olena Adamovych, Yurii Kryvko. Analysis of the bone tissue density of the cervical vertebrae in young individuals from Lviv region 27

Lyudmyla Bezpalko, Elena Gavrilyuk, Oksana Zayachkivska. Impact of prenatal exposure to obesogenic environment on later-life brown and white adipocytes and liver outcomes 33

Nazar Bula, Dzvenyslava Khyrivska, Elena Gavrilyuk, Oksana Zayachkivska. H_2S-derivative non-steroid antiinflammatory drugs as new modulators of esophageal and gastric mucosa integrity 53

Larysa Dakhno. Bone tissue density investigation of the alveolar process of the upper jaw in individuals of different sex and analysis of its age dynamics 64

Roman Krynytskyj, Zoryana Masna. Analysis of bone tissue density of the base and alveolar parts of the mandible in age dynamics for males and females 74

Solomiia Fedevych, Yurii Pospishil, Yulian Kyyak, Vasyl Kovalyshyn. Ultrastructure of hyaline globules of tumorous nodes in highly differentiated (G1) clear cell renal carcinoma 84

RESEARCH: CLINICAL SCIENCES 92

Viktoriya Zabor, Aleksandr Filts. Characteristics of the existential content of the patients with comorbid anxiety-asthenic disorders 92

Mariana Sluzhynska, Svitlana Zubchenko, Andrii Sorokolit. Peculiarities of the epidemiological situation of HIV infection/aids in Lviv region for 2014 100

Ihor Trutyak, Ivan Hajda, Ivan Bohdan, Hryhorij Prohorenko, Valentin Medzyn. Features of the present-day surgical combat trauma 109

BRIEF COMMUNICATION 117

Maryana Chemerys, Lesya Bilyk. Use of argentum in management of purulent skin disease 117

Andriyana Dehktyarchuk, Lesya Bilyk. Results of using laserotherapy as alternative method during care of Onychomycosis in Centre of Dermatology and Cosmetology «NovoDerm» 124

INTERNATIONAL PUBLICATIONS OF UKRAINIAN AUTHORS 131

Chronicle of the first half of 2015 157

REVIEWS 163

Elena Dyeltsova. Lutsyk A.D, Tchaikovsky Yu.B. Histological terminology. International terminology of human cytology and histology. – Kyiv: Medicine, 2010. – 304 p. 163

Zenoviy Masny, Arethiy Kravets. Igor Gerych: Dionysian // Independent Cultural Journal «JI».– 2015. – Special edition. – 303 p. 166

CALENDAR 169

Olexandr Kitsera, Olexandr Kitsera (young). Sophia Okunevska-Morachevska 169

On the 90th anniversary of the birth of Professor Irina Ivanivna Datsenko 179

Onufriy Banach. Zeolite-chromatographic group under led by professor Iryna Datsenko 180

Zenoviy Masny. His star is not quenched. After one year of passing away of Igor Gerych 197

AUTHOR RULES 201

ВІД РЕДАКЦІЙНОЇ КОЛЕГІЇ ТА РАДИ

2015 рік – особливий рік для нашого журналу, що за час свого існування отримав визнання медичної наукової громади, оскільки вдало поєднував здобутки фундаментальних та клінічних досліджень, історичні, гострі та актуальні теми вітчизняної медицини та представляв відомі та невідомі постаті видатних вітчизняних та зарубіжних вчених. Відгукуючись на нові виклики часу та для оперативного подання інформації, в цьому році наше видання вперше з'являється в он-лайн просторі (www.journals.ntsh.org/uk/medsc) та у новому форматі, оскільки завдяки зусиллям нашої редколегії, Видавничої Ради НТШ та Ради Західного наукового центру НАН України вперше у 2014 р. (XXV том) увійшло до науковометричної бази Copernicus*. XXVI том підготовано за новими правилами, а наступні числа будуть укладатися згідно уніфікованих міжнародних стандартів (див. Правила для авторів). Це й також рік 95-річчя від дня виходу «Лікарського вісника» як друкованого органу Українського лікарського товариства (УЛТ) у Львові, перший номер якого побачив світ 20 січня 1920 року (рис. 1). «Лікарський вісник» – одне з небагатьох українських фахових науково-практичних медичних видань у Галичині міжвоєнного двадцятиліття (редколегія: М. Панчишин, І. Бережницький, С. Дрималик, І. Куровець), в якому публікувались оригінальні наукові праці українських лікарів, звіти товариства, новини світової медичної науки, повідомлялось про цікаві казуїстичні випадки з медичної практики, оновлювали українську наукову медичну термінологію (рис. 2, 3).

2015 рік – це також рік, коли Україна вперше стала членом великої європейської наукової ґрантової програми Horizon 2020, коли реально з'явився шанс реалізовувати свої задуми у співпраці з колегами однодумцями з інших країн. Нові ідеї завжди приходять від нових людей і новітні уявлення про важливість різноманіття наукового інтелекту команди однодумців стало провідним у рішенні оновити склад редакційної колегії, створити редакційну раду, залучивши до них талановитих вчених. Саме тому ми вважали, що необхід-

* — http://journals.indexcopernicus.com/passport.php?id=24781353

ч. 1. Львів, дня 20. січня 1920. Рік I.

Лікарський Вістник

НАУЧНО-СТАНОВИЙ ОРҐАН УКРАЇНСЬКОГО ЛІКАРСЬКОГО ТОВАРИСТВА У ЛЬВОВІ.

ВИХОДИТЬ 20-го КОЖНОГО МІСЯЦЯ.

Редакція і Адміністрація: Львів, вул. Бенедикта ч. 11, II. пов. Передплата річна 50 К, кварталь 25 К, поодиноке число 5 корон.

Видає редакційний комітет. З ласки і коштів видають: Д-р Іван Боровицький, Д-р Сильвестер Дзмальх, Д-р Іван Куровець, Д-р Маріян Панчишин.

У всіх редакційних і адміністраційних справах треба відносити до Редакції і Адміністрації у Львові при вул. Бенедикта ч. 11. I. пов.

ЗМІСТ: Від Редакції. — Др Маріян Панчишин. Про лічення проволочної чахотки мочово полового укладу проміними кремінної лямпи. — Терепевтичні звідомлення. — Міністерство народного здоровля, центральні краєві і повітові уряди здоровля. — Польське Міністерство здоровля. — Звідомлення Українського лікарського Товариства. — Східно-галицька лікарська Палата. — З жалібної книги. — Др Евген Озаркевич, (посмертна згадка. — Опонїстки. — Оголошення.

КНИГАРНЯ НАУК. ТОВ. ІМ. ШЕВЧЕНКА

у Львові, Ринок ч. 10.

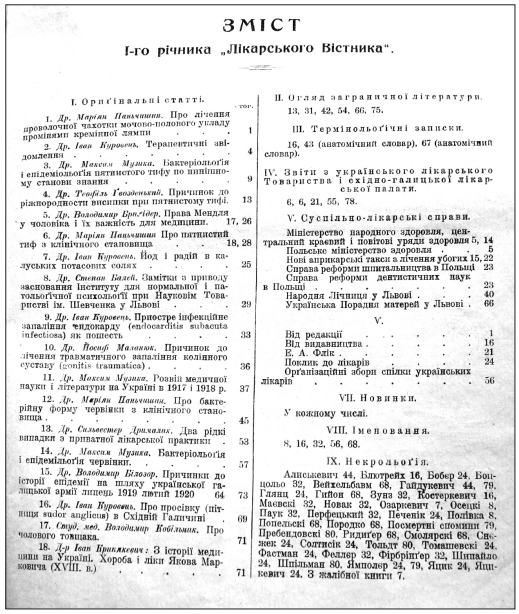
має великий вибір українських книжок найновійших видань і найріжнороднійшого змісту. — Фахові книжки з обсягу медицини у всіх мовах можна замовляти через книгарню.

Земельний Банк Гіпотечний

акційна спілка у Львові вул. Підвалє ч. 7.

УДІЛЮЄ ВЕКСЛЕВІ І ГІПОТЕЧНІ ПОЗИЧКИ. — ПРИЙМАЄ ВКЛАДКИ. — КУПУЄ І ПРОДАЄ ЗАГРАНИЧНІ ГРОШІ, ЧЕКИ, ТА ВСЯКІ ВАРТНІ ПАПЕРИ І ДАЄ НА НИХ ЗАЧЕТИ І КРЕДИТИ. — ПОСЕРЕДНИЧИТЬ В КУПНІ І ПРОДАЖИ ВСЯКИХ ТОВАРІВ І НЕДВИЖИМОСТЕЙ. — ВЗАГАЛІ ПЕРЕВОДИТЬ ВСЯКІ ФІНАНСОВІ ІНТЕРЕСИ І БАНКОВІ ПРИПОРУЧЕННЯ ПІД НАЙКОРИСНІЙШИМИ УМОВАМИ. — НЕЗВИЧАЙНО КОРИСНОЮ ЛЬОКАЦІЄЮ КАПІТАЛУ Є АКЦІЇ ЗЕМЕЛЬНОГО БАНКУ ГІПОТЕЧНОГО.

Рис. 1. Обкладинка першого номера «Лікарського вісника», (1920)



ЗМІСТ

І-го річника „Лікарського Вістника".

I. Оригінальні статті. стор.

1. *Др. Маріян Панчишин.* Про лічення проволочної чахотки мочово-полового укладу проміними кремінної лямпи 1
2. *Др. Іван Куровець.* Терапевтичні звідомлення 4
3. *Др. Максим Мушка.* Бактеріольоґія і епідеміольоґія пятнистого тифу по нинішному станови знання 9
4. *Др. Теофіль Гвоздецький.* Причинок до різнородности висипки при пятнистому тифі. 13
5. *Др. Володимир Дрекслер.* Права Менделя у чоловіка і їх важність для медицини. 17, 26
6. *Др. Маріян Панчишин* Про пятнистий тиф з клінічного становища 18, 28
7. *Др. Іван Куровець.* Йод і радій в калуських потасових солях 25
8. *Др. Степан Балеб.* Замітки з приводу заснования Інституту для нормальної і патольоґічної психольоґії при Науковім Товаристві ім. Шевченка у Львові 29
9. *Др. Іван Куровець.* Приострє інфекційне запалінє ендокарду (endocarditis subacuta infectiosa) як пошесть 33
10. *Др. Йосиф Малюнок.* Причинок до лічення траматичного запаління колінного суставу (coxitis traumatica) 36
11. *Др. Максим Мушка.* Розвій медичної науки і літератури на Україні в 1917 і 1918 р. 37
12. *Др. Маріян Панчишин.* Про бактерійну форму червіяки з клінічного становища 45
13. *Др. Сильвестер Дзмальх.* Два рідкі випадки з приватної лікарської практики . 53
14. *Др. Максим Мушка.* Бактеріольоґія і епідеміольоґія червіяки. 57
15. *Др. Володимир Білозор.* Причинки до історії епідемії на шляху української галицької армії липень 1919 квітень 1920 64
16. *Др. Іван Куровець.* Про просіяку (піґмиця sudor anglicus) в Східній Галичині . 69
17. *Студ. мед. Володимир Кобільник.* Про чоловоного томпака. 71
18. *Др Іван Крилжевич:* З історії медицини на Україні. Хороба і ліки Якова Марковича (XVIII. в.) 71

II. Огляд заграничної літератури.

13, 31, 42, 54. 66. 75.

III. Термінольоґічні записки.

16, 43 (анатомічний словар), 67 (анатомічний словар).

IV. Звіти з українського лікарського Товариства і східно-галицької лікарської палати.

6, 6, 21, 55. 78.

V. Суспільно-лікарські справи.

Міністерство народного здоровля, центральний краєвий і повітові уряди здоровля 5, 14
Польське міністерство здоровля . . 5
Нові аптикарські такси а лічення убогих 15, 22
Справа реформи шпитальництва в Польщі 23
Справа реформи дентистичних наук в Польщі 23
Народня Лічниця у Львові . . . 40
Українська Порадня матерей у Львові . 66

V.

Від редакції 1
Від видавництва 16
Е. А. Фетік 21
Поклик до лікарів 24
Орґанізаційні збори спілки українських лікарів 56

VII. Новинки.

У кожному числі.

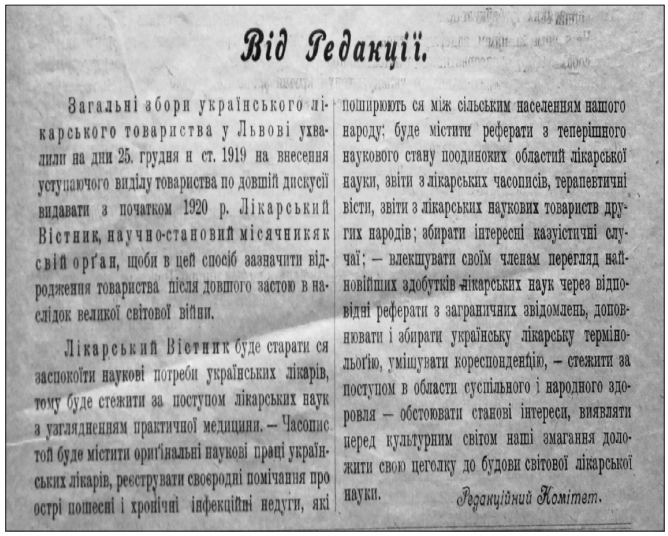
VIII. Іменовання.

8, 16, 32, 56, 68.

IX. Некрольоґія.

Алиськевич 44, Блютрейх 16, Бобер 24. Бонцольо 32, Вейхельбаум 68, Гайдукевич 44, 79, Глянц 24, Гіпон 68, Зуґз 32, Костеркевич 16, Маєвскі 32, Новак 32, Озаркевич 7, Осецкі 8, Паук 32, Перфецький 32, Печеник 24, Поліївка 8, Поцельскі 68, Породно 68, Посмертні спомини 79, Пребендовскі 80, Ридиґер 68, Смолярскі 68, Свєжек 24, Солтисік 24, Тольдт 80, Томашевскі 24, Фастман 24, Фелдер 32, Фірбріґер 32, Шпіґаліо 24, Шпільман 80, Ямполер 24, 79, Ящик 24, Яцкевич 24. З жалібної книги 7.

Рис. 2. Зміст першого номера «Лікарського вісника», (1920)



Від Редакції.

Загальні збори українського лікарського товариства у Львові ухвалили на дни 25. грудня н ст. 1919 на внесення уступаючого виділу товариства по довшій дискусії видавати з початком 1920 р. Лікарський Вістник, научно-становий місячник як свій орґан, щоби в цей спосіб зазначити відродження товариства після довшого застою в наслідок великої світової війни.

Лікарський Вістник буде старати ся заспокоїти наукові потреби українських лікарів, тому буде стежити за поступом лікарських наук з узглядненням практичної медицини. — Часопис той буде містити оригінальні наукові праці українських лікарів, реєструвати своєродні помічання про острі пошесні і хронічні інфекційні недуги, які поширюють ся між сільським населенним нашого народу; буде містити реферати з теперішного наукового стану поодиноких областий лікарської науки, звіти з лікарських часописів, терапевтичні вісти, звіти з лікарських наукових товариств других народів; збирати інтересні казуістичні случаї; — влекшувати своїм членам перегляд найновійших здобутків лікарських наук через відповідні реферати з заграничних звідомлень, доповнювати і збирати українську лікарську термінольоґію, умішувати кореспонденцію, — стежити за поступом в области суспільного і народного здоровля — обстоювати станові інтереси, виявляти перед культурним світом наші змагання доложити свою цеголку до будови світової лікарської науки.

Редакційний Комітет.

Рис. 3. Фрагмент постанови Загальних зборів УЛТ
про мету та завдання «Лікарського вісника», (1920)

Рис. 4. Установча конференція з відродження УЛТ, Львів, 1990 р.
Проф. О. О. Кіцера та проф. В. Й. Кімакович разом
з Митрополитом Володимиром Стернюком

но «повернути» досвід наших наукових колег українців, які нині працюють у провідних дослідницьких центрах Старого та Нового Світу для допомоги вітчизняній медичній науці, розширити географію авторів і залучити їх до роботи у нашому журналі, сесіях і конференціях Лікарської комісії НТШ, а також спонукати наших авторів до написання статей англійською мовою для більш широкого оприлюднення отриманих результатів і можливого порозуміння з колегами різних країн світу та збільшення аудиторії читачів.

Хоч 2015 рік залишається надзвичайно складним для України: на нашій землі триває кровопролитна боротьба з ворогом і важкі соціально-економічні умови є ґрунтом, щоб декларації про необхідність розвитку вітчизняної університетської науки «обривалися» на рівні розмов, українські науковці медики на тлі повного «знедержавлення» науки не зупиняють своїх досліджень і самовіддано залучають перспективну молодь до наукової творчості, виявляючи високий професіоналізм і велику фаховість у втіленні нових, сміливих ідей, про що свідчать подані у нашому виданні їхні публікації, а також реферати статей з міжнародних журналів, внесених до наукометричної бази Scopus за другу половину 2014 р. і першу 2015 р. (див. розділ: Міжнародні публікації українських авторів).

У контексті того, що 2015 рік став також роком небувалого активного обговорення гендерних реальностей у науці після обурливих сексистських висловлювань британського лауреата Нобелівської премії з медицини та фізіології біохіміка Тіма Ханта, що призвело до його звільнення з Університетського коледжу Лондона, вважаємо, що потрібно акцентувати увагу читачів на публікаціях, присвячених вшануванню пам'яті видатних українських жінок, їхньої долі у медичній науці, ювілеї яких ми святкуємо цьогоріч – 150-річчя від дня народження Софії Окуневської-Морачевської (1865–1926), першої жінки-лікаря й науковця в Австро-Угорщині, та 90-річчя від дня народження Дійсного члена НТШ Ірини Іванівни Даценко (1925–2006), професора, завідувача кафедри загальної гігієни з екологією (1970–1999) Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Ми також приєднуємося до святкування 25-річчя відновлення діяльності Українського лікарського товариства (УЛТ) у Львові, коли рішенням близько 300 делегатів-лікарів Львова та області було відроджено УЛТ, засноване у Львові 1910 р. і ліквідоване 1939 р., а головою управи УЛТ тоді було обрано професора-отоларинголога Олександра Кіцеру (рис. 4). Блаженніший Любомир Гузар, Архиєпископ-емерит Української Греко-Католицької Церкви, говорячи про спадщину Митрополита Андрея Шептицького та його уроки для сучасних українців, наголошував про важливість дотримання принципу субсидіарності для громади, яке полягає в тому, що актуальні рішення слід

приймати на нижчому можливому рівні, а верхні ланки управління мають вдаватись до дій лише у тому разі, коли ці дії будуть ефективніші за відповідні дії нижчих ланок.

Кажуть, що людина живе доти, доки живе пам'ять про неї. Книга – це своєрідний пам'ятник – увічнення в академічному світі. Думки, викладені у рецензії спеціального випуску журналу «Ї», присвяченого вшануванню річниці смерті професора Ігоря Герича (1961–2014): «Ігор Герич: діонісійське», повертають нас до Людини з великої літери.

Ці та інші моменти знайшли своє відображення у пропонованому Вашій увазі часописі. Щиро віримо, що пропонований формат видання знайде гідне місце у Світі медичного друкованого слова, буде корисним кожному читачеві та сприятиме розвитку наукового середовища в Україні.

Висловлюємо подяку працівникам архіву НТШ, д-ру Аретію Кравцю і директору музею історії медицини Галичини імені Мар'яна Панчишина п. Олександру Канчалабі за надані фото та студентці медичного факультету ЛНМУ Соломії Чех за пошук матеріалів стосовно першого номера «Лікарського вісника».

Праці НТШ
Мед. науки 2015. Т. XLI. С. 13–26
Огляд

Proc. Shevchenko Sci. Soc.
Medicine 2015. Vol. XLI. P. 13–26
Review

УДК 616.8-003.8, 577.125, 577.121

Оксана МАЛАНЧУК[1], Іван ГУТ[2], Валерій ФІЛОНЕНКО[1]

РЕГУЛЯЦІЯ БІОСИНТЕЗУ КоА В НОРМІ ТА ПРИ ПАТОЛОГІЇ

*[1] Інститут молекулярної біології і генетики, НАН України,
Київ, Україна, malanchook@ukr.net
[2] Інститут структурної та молекулярної біології,
Університетський коледж Лондона,
Велика Британія, i.gout@uci.ac.uk*

Коензим А (КоА) важливий кофактор у всіх живих організмах, а його тіоефірні похідні (ацетил-СоА, малоніл-КоА, ГМГ-КоА, пропіоніл-КоА, сукциніл-КоА і т. п.) залучені до різноманітних анаболічних і катаболічних процесів, алостеричних регуляторних взаємодій, регуляції експресії генів тощо. Біосинтез КоА – консервативний біосинтетичний шлях від прокаріот до еукаріот і складається з п'яти ферментативних реакцій, які потребують наявності пантотенової кислоти, цистеїну та АТФ. Внутрішньоклітинний рівень КоА та його похідних змінюється у відповідь на позаклітинні стимули, стрес і метаболіти, а також за патологічних станів, як онкологічні захворювання, метаболічні розлади, нейродегенеративні процеси. Подано сучасне бачення механізмів біосинтезу КоА, ролі КоА та його похідних у регуляції фізіологічних процесів, їхньої дерегуляції за різних патологічних станів, що є підґрунтям для розробки нових діагностичних і терапевтичних підходів.

Ключові слова: *біосинтез КоА, похідні КоА, регуляція біосинтезу КоА, таргетна терапія*

Кофермент А (КоА) є універсальним переносником активованих ацил-радикалів у клітинах живих організмів, що зумовлює ключову роль цієї молекули в ліпідно-вуглеводному й енергетичному обміні. Крім того, КоА залучений до процесів ацилюванння білків і до регуляції активності та/або субклітинної локалізації компонентів сигнальних шляхів, транскрипційних факторів, іонних каналів тощо [1]. Незважаючи на велику кількість даних літератури щодо ролі КоА та його похідних у клітинному метаболізм, протягом останніх 20 років значення КоА як ключового регулятора стало поступово виходити за межі його класичної ролі в метаболічних

процесах. Значна кількість розрізнених, але інтригуючих відкриттів, сприяли відродженню інтересу до КоА. Важливим фактором, який став основою відродження досліджень КоА, було з'ясування механізмів біосинтезу та його регуляції, а також ідентифікація генів ензимів залучених у процес його біосинтезу. Це відкрило шлях до нових уявлень щодо біохімічних і фізіологічних функцій не тільки за допомогою генних маніпуляцій на клітинних моделях і на рівні цілісних організмів [2–4], а й також з використанням специфічних інгібіторів [5, 6].

***De novo* біосинтез КоА в клітинах ссавців**

Кофермент А – життєво необхідна та незамінна сполука для всіх живих організмів. Відомо, що близько 4% всіх відомих сьогодні ферментів використовують КоА як облігативний кофактор [1]. Крім того, КоА та його похідні безпосередньо залучені до понад 100 різноманітних метаболічних реакцій: біосинтез жирних кислот, кетонових тіл і холестерину (малоніл-КоА і ГМГ-КоА), метаболізм амінокислот (пропіоніл-КоА і сукциніл-КоА), окиснення жирних кислот (ацил-КоА і ацетил-КоА), біосинтез нейротрансмітера ацетилхоліну (ацетил-КоА), і ацетилювання гістонів і регуляції експресії генів (ацетил-КоА) та є джерелом 4'-фосфопантетеїну, який є простетичною групою білків-переносників жирних кислот, полікетидів і нерибосомальних пептид-синтаз (рис. 1).

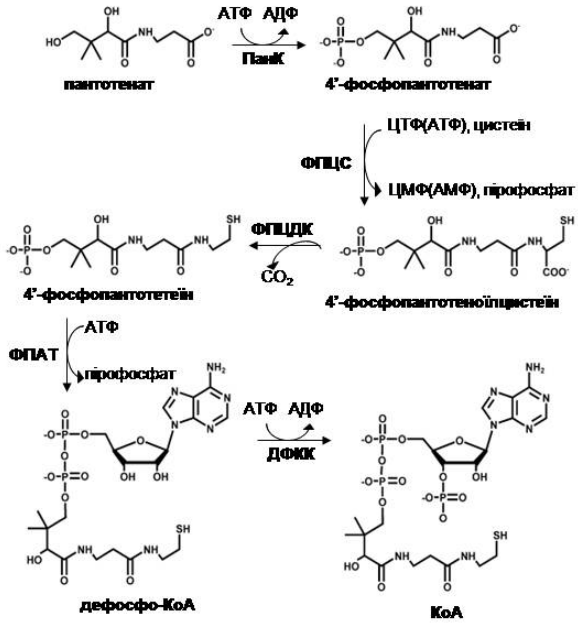


Рис. 1. Функції КоА та КоА похідних у клітинах ссавців

Біосинтез КоА з пантотенової кислоти, яка загальновідома як вітамін B_5, є консервативним біосинтетичним шляхом, який наявний у всіх живих організмах, і складається з п'яти ферментативних реакцій (рис.2). Першу реакцію, фосфорилування пантотенату до 4'-фосфопантотенату каталізує пантотенаткіназа (ПанК). Наступний крок – конденсація 4'-фосфопантотенату з амінокислотою цистеїном за допомогою 4'-фосфопантетоноїлцистеїн синтази (ФПЦС). Третьою ферментативною реакцією є декарбоксилювання 4'-фосфопантетоноїлцистеїну з утворенням 4'-фосфопантетеїну, яка опосередковується 4'-фосфопантетоноїлцистеїн декарбоксилазою (ФПЦДК). Два останні етапи біосинтезу – це приєднання АМФ до 4'-фосфопантетеїну з утворенням дефософо-КоА та фосфорилування дефосфо-КоА з утворенням коферменту А. Ці дві реакції відбуваються у прокаріот і рослин двома окремими ферментами – фософопанетеїн-аденінлілтрансферазою (ФПАТ) та дефосфо-КоА кіназою (ДФКК), відповідно. У грибів і тварин ці дві активності поєднані в одному біфункціональному ферменті ФПАТ/ДФКК, що отримав додаткову назву КоА-синтаза (CoASY) [1]. Гени, які кодують ферменти біосинтезу КоА у бактерій, рослин і ссавців, були лише нещодавно ідентифіковані та схарактеризовані. Заразом самі ферменти, регуляція біосинтетичного шляху та їхня роль у фізіології клітин та організмів залишаються мало вивченими.

Пантотенаткіназа (ПанК) – це перший фермент у шляху біосинтезу КоА. Всі відомі пантотенат кінази мають на 80% ідентичний каталітичний домен, до якого з N-кінця прикріплюють неспоріднені подовження, довжина яких може сягати від кількох до 100-200 амінокислотних залишків [1]. У ссавців три гени кодують чотири різних ізоформи ПанК (*PANK1*, *PANK2, PANK3* та *PANK4*), які диференційно відповідають на алостеричну регуляцію за типом зворотного зв'язку з боку КоА або його похідних, потенційно дають змогу їм діяти як метаболічні датчики [7]. У цьому контексті логічно, що ізоформи ПанК ссавців мають різну субклітинну локалізацію, що допомагає зберігати гомеостаз КоА в різних субклітинних компартментах. Незважаючи на певні особливості локалізації та регуляторні властивості ізоформ ПанКу ссавців, механізми функціональної компенсації задіяні в КоА біосинтезі, оскільки у нокаутних мишей, які позбавлені експресії окремих генів, Pank проявляється відносно помірний фенотип [7]. Однак подвійний нокаут летальний вже для ембріона (Pank1/Pank3 і Pank2/Pank3), або такі тварини вмирають невдовзі після народження (Pank1/Pank2) [7], що ілюструє фундаментальну значимість КоА.

Ферменти, які використовують другу та третю реакції біосинтезу КоА, досліджені дуже мало. З'ясували, що гени, які кодують 4'-фосфопантотеноїл-цистеїн-синтазу (ФПЦС) та фосфопантотеноїл-цистеїн-декарбоксилазу (ФПЦДК) (рис. 2),

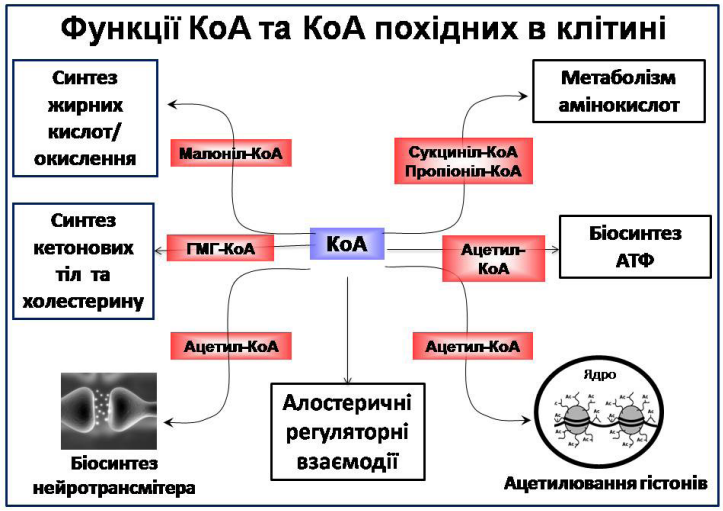


Рис. 2. Схема біосинтезу коферменту А з пантотенату (вітамін В5), цистеїну і АТФ та ферменти, які його використовують

існують в одиничних копіях у геномі людини [8]. Кристалографічні дослідження свідчать, що функціональною формою ФПЦС є димер, який складається з двох ідентичних мономерних субодиниць [1]. Натомість ФПЦДК функціонує як тример за даними кристалографії, кожен мономер якого зв'язаний із флавіновим мононуклеотидним кофактором [1].

Четверту та п'яту реакції біосинтезу коферменту А у ссавців та інших тварин каталізує 4'-фосфопантетеїн-аденеліл-трансфераза/дефосфо-КоА кіназа (ФПАТ/ДФКК), яка також має спрощену назву КоА-синтаза. Характерна особливість цього білка – наявність у його складі двох каталітичних центрів, які переносять аденеліловий залишок з АТФ до 4'-фосфопантетеїну з утворенням дефосфо-КоА та подальше фосфорилування дефосфо-КоА із утворенням КоА (див. рис. 2).

Перше повідомлення щодо існування біфункціонального ферменту, що виконує останні реакції біосинтезу КоА, з'явилось ще в 1983 р. Воррал та Тубс ізолювали з печінки свині фермент молекулярної маси приблизно 57 кДа, який мав ФПАТ і ДФКК каталітичну активності. Внаслідок того, що кінцевим продуктом цього ферменту є КоА, він отримав спрощену назву – КоА-синтаза [9]. Тоді не вдалося ідентифікувати відповідний ген і визначити амінокислотну послідовність цього білка, а отже, виконання двох останніх реакцій біосинтезу КоА одним біфункціональним ферментом залишилось остаточно не доведеним.

кДНК КоА-синтази ссавців ми вперше ідентифікували та схарактеризували у 2002 р. під час скринування кДНК бібліотеки ембріонів миші, спрямованого на

пошук білків партнерів кінази рибосомного білка S6 (S6K) методом двогібридної системи дріжджів [10], а також ще двома незалежними групами дослідників із використанням інших методичних підходів [8, 11].

Регуляція біосинтезу КоА

Рівень КоА і його тіоефірних похідних регулюється різними позаклітинними стимулами, у тім числі факторами росту, гормонами метаболічного гомеостазу, поживними речовинами, внутрішньоклітинними метаболітами, а також у відповідь на стрес. Давно відомо, що голодування, а також гіполіпідемічні препарати – глюкагон і глюкокортикоїди – збільшують загальний рівень КоА [12–14]. З іншого боку, виявили, що інсулін, глюкоза, жирні кислоти і піруват знижують рівень внутрішньоклітинного КоА [15, 16]. Зміни в рівні КоА також спостерігаються за таких патологічних станів: діабет, синдром Рейє, онкопатології, дефіцит вітаміну B_{12} і серцева гіпертрофія [12, 17–21]. Важливо зазначити, що більшість з цих досліджень було проведено в 60–80-х роках минулого століття, тому є потреба підтвердити та продовжувати ініційовані дослідження з використанням чутливіших методів.

Молекулярні механізми регуляції внутрішньоклітинного рівня КоА і співвідношення КоА/похідні КоА поки не дуже зрозумілі. Більшість досліджень було зосереджено на вивченні регуляції двох ферментів, які лімітують швидкість біосинтезу КоА – ПанК і КоА-синтази. Відомо щонайменше два механізми, які можуть регулювати біосинтез КоА на рівні ПанК, серед яких регуляція активності різних ізоформ пантотенат кінази за принципом зворотного зв’язку кінцевими продуктами шляху – КоА та його тіоестерами [22, 23] та регуляція рівня транскрипції мРНК різних ізоформ ПанК у відповідь на певні екзогенні стимули та метаболіти [24].

Враховуючи, що внутрішньоклітинний рівень КоА/похідних КоА регулюється гормонами, поживними речовинами та внутрішньоклітинними метаболітами, ми ініціювали дослідження перехресту між шляхами сигнальної трансдукції і регуляцією біосинтезу КоА. Ми вперше виявили, що КоА-синтаза формує комплекси з низкою білків, які є компонентами сигнальних шляхів клітини, серед яких кіназа рибосомного білкаS6 (S6K) [25], p85α регуляторна субодиниця ФІ3 кінази (PI3K) [26], фосфатаза Shp2PTP та тирозинкіназа Src [27], і адаптерний білок процесивних тілець (P-bodies) EDC4 [28]. З’ясовано, що деякі з цих взаємодій модулюють фактори росту, або ж чутливі до стресових умов. Крім того, з’ясувалося, що активність і функції КоА-синтази регулюються на рівні післятрансляційних модифікацій. Фосфорилювання КоА-синтази представниками родини Src тирозинових кіназ важливе для її взаємодії з p85α [26]. З іншого боку, дефосфорилювання КоА-синтази фосфатазою Shp2PTP *in vitro* призводить до підвищення її ФПАТ активності [29].

Натомість взаємодія КоА-синтази з EDC4, яка також регулюється факторами росту і змінюється за умов стресу, суттєво пригнічує її ДФКК активність *in vitro* [28].

Внутрішньоклітинний вміст КоА в клітинах ссавців

Добре відомо, що рівень коферменту А є нерівномірним всередині клітини і змінюється від одного компартменту до іншого. Особливо високий рівень КоА є в пероксисомах і мітохондріях, де концентрації оцінюють від 0,7 мМ і 2,2–5,0 мМ, відповідно. Цитозольні концентрації КоА значно нижчі і коливаються від 0,02 до 0,14 мМ у різних тканинах і органах [30, 31]. Накопичення КоА в субклітинних компартментах передбачає два варіанти його біосинтезу і транспортування всередині клітини. Перший варіант припускає існування механізм біосинтезу КоА в цитозолі, пероксисомах і мітохондріях і, відповідно, всі ферменти біосинтезу КоА мають бути наявні в цих субклітинних компартментах. Інший варіант передбачає збірку біосинтетичного комплексу лише в цитозолі у відповідь на різні позаклітинні стимули та стреси, а потім відбувається транспортування синтезованого КоА в різні компартменти. В літературі є кілька повідомлень про можливість транспортування КоА в мітохондрії, виділені з дріжджів і клітин ссавців [32].

Сьогодні даних про те, як відбувається та регулюється деградація КоА також дуже мало, а відомості щодо ферментів, які виконують цю деградацію *in vivo* залишаються гіпотетичними. Відомо, що КоА може бути дефосфорильованим із утворенням дефосфо-КоА і цю реакцію може виконувати лізосомальна фосфатаза [33]. Альтернативно, КоА може бути гідролізованим із розщепленням фосфодиестерного зв'язку з утворенням 4'-фосфопантетеїну та 3',5'-аденозін-мононуклеотиду і таку реакцію може виконувати нуклеотид-пірофосфатаза, що є ензимом, який асоційований із плазматичною мембраною [34]. Деградувати КоА може також пероксисомальна фосфодиестераза відома як нудікс (Nudix) гідролаза. Нудікс гідролази є родиною широко розповсюджених ферментів, що елімінують токсичні метаболіти нуклеотидів та ймовірно, регулюють їхню концентрацію та розподілення [35]. Цей ензим є активним щодо КоА та ацил-КоА, а продуктами гідролізу у цьому випадкує 3',5'-аденозин монофосфати та 4'-фосфопантетеїн або ж ацил-фосфопантетеїн похідні у випадку гідролізу ацил-КоА [35].

Регуляція деградації КоА залишається майже не дослідженою. Існують дані, що рівень деградації КоА корелює з підвищеним вмістом жирних кислот [36]. Біохімічна природа регуляції деградації КоА в цих умовах невідома, хоча зазначена вище нуклеотид-пірофосфатаза має схильність щодо ацил-КоА [34]. Утворення ацил-КоА залежить від кількості жирних кислот у цитозолі, відповідно, деградація цитозольних молекул може лімітувати його накопичення. Всупереч цьому припущенню, сер-

цева тканина трансгенних мишей із надекспресією ацил-КоА-синтази накопичувала тригліцериди, що призводило до її гіпертрофії, розладнання функціонування серця та ранньої смерті тварин [37].

Деградація 4'-фосфопантетеїну до пантотенату, який може бути повторно використаний для біосинтезу КоА та цистеаміну, який є попередником таурину та гіпотаурину, а також задіяний у метаболізмі глутатіону, є важливим шляхом метаболізму КоА. Цю біохімічну реакцію виконує родина асоційованих із плазматичною мембраною, позаклітинних пантетеїназ, які отримали назву Ваніни. Генетичні та біохімічні дані засвідчують протекторну функцію цього білка за оксидативного стресу, що, скоріше за все, пов'язано з біосинтезом цистеаміну, який є антиоксидантом [38, 39, 63]. Цей метаболічний шлях є унікальним прикладом функціонування КоА-похідного 4'-фосфопантетеїну як проміжної сполуки в синтезі іншої молекули.

Дерегуляція КоА біосинтезу при нейродегенеративних захворюваннях

Нещодавно виявлено, що причиною комплексу спадкових патологічних синдромів, обумовлених нейродегенерацією у людини, є мутація в гені *hPANK2,* який кодує одну з ізоформ ферменту ПанК. Ці аутосомнорецесивні патології назвали нейродегенерації асоційовані з пантотенат кіназою (ПКАН) і належать до групи нейродегенерацій мозку асоційовану з накопиченням заліза (рис. 3) [90]. Унікальною особливістю ПанК2 ізоформи є те, що в клітинах людини вона локалізована в міто-

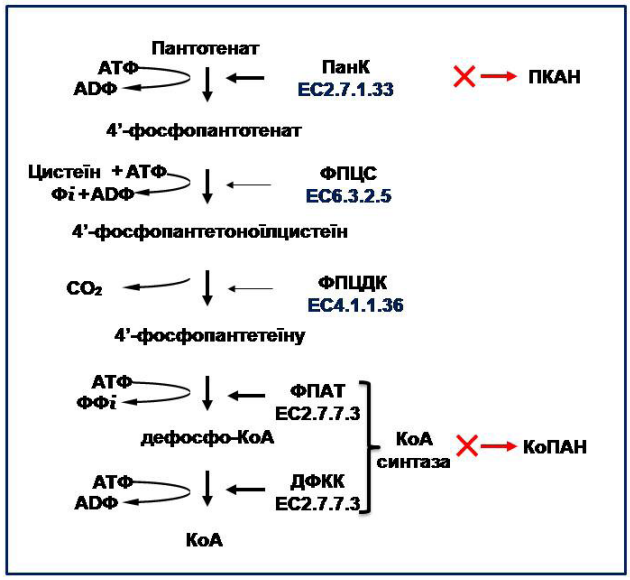


Рис. 3. Мутації генів ПанК та КоА-синтази спричиняють нейродегенерацію мозку асоційовану з накопиченням заліза

хондріальному матриксі [41]. Для детального вивчення цієї хвороби було зроблено спробу створити модель захворювання в організмі миші. Однак аналіз трансгенних тварин із делетованим ортологом *hPANK2* гена не виявив у них синдромів, які є характерні для хворих на ПКАН, а саме накопичення заліза в базальних гангліях, порушень моторики у вигляді дистонії, дизартрії, розладів інтелекту та порушень ходи. Натомість основними фізіологічними порушеннями у *mPanK2*$^{-/-}$ тварин було незначне відставання в рості, дегенерація сітківки ока та азооспермія, що призводила до стерильності у самців [42].

Відсутність симптомів, притаманних трансгенним мишам із делецією гена *PanK2* у людей хворих на ПКАН може бути пов'язано з тим, що у таких хворих виявлено точкові міссенс, але не нуль мутації в гені *PANK2*. Отже, можливо, що ділянки білка, які відповідають за розвиток цих симптомів залишилися функціональними. Крім того, хворих на ПКАН системно не досліджували на наявність нормального сперматогенезу, оскільки при розвитку хвороби в ранньому віці пацієнти зазвичай не доживають до статевого дозрівання, а даних про наявність нащадків у пацієнтів із розвитком хвороби у пізньому віці немає. Пояснити ж відсутність ПКАН синдромів у мишей з нуль мутацією в ортологічному гені складніше. Одне з можливих пояснень – розбіжності в профілях експресії різних ізоформ пантотенаткінази в органах миші та людини, що може означати, що продукти ортологічних генів не є функціонально ідентичними у цих двох видів. Леонарді зі співавторами виявили на рівні мРНК, що тоді як ПанК2 є домінуючою ізоформою пантотенаткінази в мозку людину, її експресія в мозку миші значно нижча, а домінуюча форма в нервовій тканині миші ПанК3. Водночас рівень експресії ПанК2 у спермі миші найвищий порівняно з іншими ізоформами, тоді як в спермі людини ця ізоформа не є кількісно домінуючою [42].

Відкриття в 2014 р. нової форми нейродегенерації мозку асоційовану з накопиченням заліза, відомої як КоА асоційована нейродегенерація (КоПАН), що асоціюється з КоА-синтазою та порушенням кінцевих етапів біосинтезу КоА (рис. 3), додало рішучої підтримки важливої ролі коферменту в функції нейронів і розвитку нейродегенеративних захворювань [43]. Позаяк ПанК2 і КоА-синтаза є асоційованими з мітохондріями в організмі людини, тому виникає важливе питання, чи пониження рівня КоА в мітохондріях є першопричиною порушення функції нейронів. Незважаючи на невирішені механістичні питання з ПКАН, є обнадійливі перспективи для терапії пантотенаткіназо-асоційованих нейродегенерацій, які можуть бути реалізовані завдяки пошуку синтетичних сполук, які зможуть обходити ферментативні блоки в біосинтезі КоА.

Узагальнюючи, можна зробити припущення, що клітини мозку, сперматогенні клітини, а також клітини сітківки ока найчутливіші до нестачі КоА, зумовлені порушенняя *de novo* КоА біосинтезу. Причини такої чутливості невідомі.

Біосинтез КоА як мішень для нових терапевтичних препаратів

Молекулярні шляхи біосинтезу КоА розглядають як потенційні мішені для створення нових діагностичних і терапевтичних підходів. Зокрема, Салібо зі співавторами дослідили потенціал розробки антималярійних сполук, спрямованих на пригнічення біосинтезу КоА у різних видів *Plasmodium* [44]. Інша група вчених, яку очолив Щалквийк, намагалась підібрати хіміко-біологічний інструментарій для інгібування Ванінів [6], а Стросс і співавтори визначили структурні та біохімічні відмінності між бактеріальними та людськими ферментами біосинтезу КоА, а також ідентифікували специфічні ділянки деяких ферментів як мішені в дизайні антимікробних препаратів [5].

Проведення високоефективних структуро-орієнтованих скринів допомогло визначити вибіркові та потужні *in vitro* інгібітори PanK типу I *Mycobacterium tuberculosis* (MtPanK1). На жаль, ці сполуки виявилися неефективними *in vivo.* Також є відомості про інгібітори ФПЦС і ФПЦД, але сьогодні їх клінічно не застосовують.

Альтернативний підхід до селективного інгібування ферменту, який розробляють з 40-х років XX ст., є розробка похідних пантотенової кислоти (anti-Pans), які можуть бути антиметаболітами КоА (anti-CoAs) [5, 6]. Ці сполуки не дають змоги каталітично чутливому тіолу включатися в структуру КоА або, навпаки, включають шкідливі реакційно здатні частинки, що в обох випадках призводить до утворення молекул, які інтерферують з КоА-залежними процесами. N-заміщені пантотенаміди, N5-Pan (N-pentylpantothenamide) і N7-Pan (N-heptylpantothenamide) найефективніші інгібітори росту бактерій, що виявлені сьогодні [5, 6]. Ці сполуки були також досліджені як антиплазмодійні агенти, але вони ефективні тільки коли Ванінові пантотенази неактивні або інгібовані. Високороздільні таргетні скринінги активності пантотеїназ дали підстави ідентифікувати зворотні, конкурентні інгібітори ванінів *in vitro* та визначити оптимальні головні компоненти серед отриманих інгібіторів з IC50 в наномолярному діапазоні [6]. Наступні дослідження виявили, що антибіотики пантотенаміди також можуть бути субстратами для цих ферментів, що інгібітори Ванінів можуть захищати ці сполуки від гідролізу. Отож, інгібітори Ванінів знайшли альтернативне потенційне використання в комбінованій терапії з антиметаболітами КоА.

ВИСНОВКИ ТА НЕВИРІШЕНІ ПИТАННЯ

Після молекулярного клонування генів, які кодують ферменти біосинтезу КоА, виявлення асоціації біосинтезу КоА з нейродегенеративними процесами та усвідомлення перспектив розробки нових антибактеріальних препаратів на підставі особливих відмінностей КоА біосинтезу в прокаріот і ссавців дослідження в цьому напрямі особливо актуальні. Треба зберегти цей імпульс і продовжувати інтенсивні дослідження механізмів регуляції біосинтезу КоА в різних організмах, його субклітинної локалізації та визначення механізмів, за допомогою яких підтримуються субклітинні пули, критичний аналіз їхньої ролі в різних КоА-залежних процесах. Важливим моментом у цьому контексті є використання інноваційних підходів, сучасних технологій і методів для проведення точних вимірювань рівнів КоА/похідних КоА на клітинному та субклітинному рівнях, для моніторингу утворення багатоензимного комплексу КоА біосинтезу, а також для розробки нових моделей досліджень. Визначення ролі КоА і його похідних у нормі та патології є важливим завданням на майбутнє.

БІБЛІОГРАФІЧНІ ПОСИЛАННЯ

1. Leonardi, R., Zhang, Y.M., Rock, C.O., Jackowski, S., 2005. Coenzyme A: back in action. Prog. Lipid. Res. 44 (2-3), 125-153.
2. Rubio, S., Larson, T.R., Gonzalez-Guzman, M., Alejandro, S., Graham, I.A., Serrano, R. et al., 2006. An Arabidopsis mutant impaired in coenzyme A biosynthesis is sugar dependent for seedling. Plant Physiol 140(3), 830-843.
3. Garcia, M., Leonardi, R., Zhang, Y.M., Rehg, J.E., Jackowski, S., 2012. Germline deletion of pantothenate kinases 1 and 2 reveals the key roles for CoA in postnatal metabolism. PLoS ONE. 7, e40871.
4. Nakamura, T., Pluskal, T., Nakaseko, Y., Yanagida, M., 2012. Impaired coenzyme A synthesis in fission yeast causes defective mitosis, quiescence-exit failure, histone hypoacetylation and fragile DNA. Open Biol 2, 120117.
5. Moolman, W.J.A., de Villiers, M., Strauss, E., 2015. Recent advances in targeting coenzyme A biosynthesis and utilization for antimicrobial drug development. Biochem. Soc. Trans. 42, 1080–1086.
6. Schalkwijk, J., Jansen, P., 2014. Chemical biology tools to study pantetheinases of the vanin family. Biochem. Soc. Trans. 42, 1052–1055.

7. Dansie, L.E., Reeves, S., Miller, K., Zano, S.P., Frank, M., Pate, C. et al., 2014. Physiological roles of pantothenate kinases.Biochem. Soc. Trans. 42, 1033–1036.
8. Daugherty, M., Polanuyer, B., Farrell, M., 2002. Complete reconstitution of the human coenzyme A biosynthetic pathway via comparative genomics. J. Biol. Chem. 277 (24): 21431-21439.
9. Worrall, D.M., Tubbs, P.K., 1983. A bifunctional enzyme complex in coenzyme A biosynthesis: purification of pantetheine phosphate adenylyltransferase and dephospho-CoA kinase. Biochem. J. 215(1), 153-157.
10. Zhyvoloup, A., Nemazanyy, I., Babich, A., Panasyuk, G. et al., 2002. Molecular cloning of CoA Synthase. The missing link in CoA biosynthesis. J. Biol. Chem. 277(25), 22107-22110.
11. Aghajanian, S., Worrall, D.M., 2002. Identification and characterization of the gene encoding the human phosphopantetheineadenylyltransferase and dephospho-CoA kinase bifunctional enzyme (CoA synthase). Biochem. J. 365(1), 13-18.
12. Kerbey, A.L., Radcliffe, P.M., Randle, P.J., 1977. Diabetes and the control of pyruvate dehydrogenase in rat heart mitochondria by concentration ratios of adenosine triphosphate/adenosine diphosphate, of reduced/oxidized nicotinamide-adenine dinucleotide and of acetyl-coenzyme A/coenzyme A. Biochem. J., 164, 509–519.
13. Horie, S., Isobe, M., Suga, T., 1986. Changes in CoA pools in hepatic peroxisomes of the rat under various conditions. J. Biochem. 99(5), 1345–52.
14. Smith, C.M., Savage, C.R., 1980. Regulation of coenzyme A biosynthesis by glucagon and glucocorticoid in adult rat liver parenchymal cells. Biochem. J. 188(1), 175–84.
15. Robishaw, J.D., Berkich, D., Neely, J.R., 1982. Rate-limiting step and control of coenzyme A synthesis in cardiac muscle. J. Biol. Chem. 257(18), 10967–72.
16. Berge, R.K., Hosøy, L.H., Farstad ,M.N., 1984. Influence of dietary status on liver palmitoyl-CoA hydrolase, peroxisomal enzymes, CoASH and long-chain acyl-CoA in rats. Int. J. Biochem. 16(4), 403–10.
17. Zhou, B., Westaway, S.K., Levinson, B., Johnson, M.A., Gitschier, J., Hayflick S.J., 2001. A novel pantothenate kinase gene (PANK2) is defective in Hallervorden-Spatz syndrome. Nat. Genet. 28(4), 345–349.
18. McAllister, R.A., Fixter, L.M., Campbell, E.H., 1988. The effect of tumour growth on liver pantothenate, CoA, and fatty acid synthetase activity in the mouse. Br. J. Cancer 57, 83–86.
19. Brass, E.P., Tahiliani, A.G., Allen, R.H., Stabler, S.P., 1990. Coenzyme A metabolism in vitamin B-12-deficient rats. J. Nutr. 120(3), 290–297.

20. Corkey, B.E., Hale, D.E., Glennon, M.C., Kelley, R.I., Coates, P.M., Kilpatrick, L. et al., 1988. Relationship between unusual hepatic acyl coenzyme A profiles and the pathogenesis of Reye syndrome. J. Clin. Invest. 82(3), 782–788.
21. Reibel, D.K., Uboh, C.E., Kent, R.L., 1983. Altered coenzyme A and carnitine metabolism in pressure-overload hypertrophied hearts. Am. J. Physiol. 244(6), 839–843.
22. Rock, C.O., Calder, R.B., Karim, M.A., Jackowski, S., 2000. Pantothenate kinase regulation of the intracellular concentration of coenzyme A. J. Biol. Chem. 275 (2), 1377-1383.
23. Hong, B.S., Senisterra, G.,Rabeh W.M. et al., 2007. Crystal structures of human pantothenate kinases. Insights into allosteric regulation and mutations linked to a neurodegeneration disorder. J. Biol. Chem. 282(38), 27984-27993.
24. Ramaswamy, G., Karim, M.A., Murti, K.G., Jackowski, S., 2004. PPARalpha controls the intracellular coenzyme A concentration via regulation of PANK1alpha gene expression. J. Lipid Res. 45(1), 17-31.
25. Breus, O.S., Panasyuk, G., Gout, I., Nemazanyy, I.O., Filonenko, V., 2008. Proline rich regions of coenzyme A synthase a and b interact with SH3 domains of signaling proteins in vitro. Biopolimery ta klityna [Biopolymers and cell] 24(2), 123-128.
26. Breus, O., Panasyuk, G., Gout, I.T., Filonenko, V., Nemazanyy, I., 2009. CoA synthase is in complex with p85alphaPI3K and affects PI3K signaling pathway.BiochemBiophys Res Commun. 385(4), 581-585.
27. Breus, O., Gout, I.T., Filonenko, V., Nemazanyy, I., Panasyuk, G., 2009. CoA Synthase influences adherence- independent growth and survival of mammalian cells in vitro Biopolymers and Cell 25(5), 384-389.
28. Gudkova, D., Panasyuk, G., Nemazanyy, I. et al., 2012. EDC4 interacts with and regulates the dephospho-CoA kinase activity of CoA synthase. FEBS Lett. 586(20), 3590-3595.
29. Breus, O., Panasyuk, G., Gout, I.T., Filonenko, V., Nemazanyy, I., 2010. CoA Synthase is phosphorylated on tyrosines in mammalian cells, interacts with andis dephosphorylated by Shp2PTP. Mol. Cell. Biochem. 335(1-2), 195-202.
30. Idell-Wenger, J.A., Grotyohann, L.W., Neely, J.R., 1978. Coenzyme A and carnitine distribution in normal and ischemic hearts. J. Biol. Chem. 253, 4310–4318.
31. Williamson, J.R., Corkey, B.E., 1979. Assay of citric acid cycle intermediates and related compounds--update with tissue metabolite levels and intracellular distribution. Methods Enzymol. 55, 200–222.

32. Tahiliani, A.G., 1989. Dependence of mitochondrial coenzyme A uptake on the membrane electrical gradient. J. Biol. Chem. 264(31), 18426–32
33. Bremer, J., Wojtczak, A., Skrede, S., 1972. The leakage and destruction of CoA in isolated mitochondria. Eur. J. Biochem. 25(1), 190-197.
34. Franklin, J.E., Trams, E.G., 1971. Metabolism of coenzyme A and related nucleotides by liver plasma membranes. Biochim. Biophys. Acta. 26(1), 105-116.
35. Gasmi, L., McLennan, A.G., 2001. The mouse Nudt7 gene encodes a peroxisomalnudix hydrolase specific for coenzyme A and its derivatives. Biochem. J., 357, 33-38.
36. Lopaschuk, G.D., Neely, J.R., 1987. Coenzyme A degradation in the heart: effects of diabetes and insulin. J. Mol. Cell. Cardiol. 19(3), 281-288.
37. Chiu, H.C., Kovacs, A., Ford, D.A. et al., 2001. A novel mouse model of lipotoxic cardiomyopathy.J.Clin. Invest. 107(7), 813-822.
38. Maras, B., Barra, D., Duprè, S., Pitari, G., 1999. Is pantetheinase the actual identity of mouse and human vanin-1 proteins? FEBS Lett. 19(3): 149-152.
39. Pitari, G., Malergue, F., Martin, F. et al., 2000. Pantetheinase activity of membrane-bound Vanin-1: lack of free cysteamine intissues of Vanin-1 deficient mice. FEBS Lett. 483(2-3), 149-154.
40. Zhou, B., Westaway, S.K., Levinson, B. et al., 2001. A novel pantothenate kinase gene (PANK2) is defective in Hallervorden-SpatzSyndrome. Nat. Genet. 28(4), 345-349.
41. Leonardi, R., Zhang, Y.M., Lykidis, A. et al., 2007. Localization and regulation of mouse pantothenate kinase 2. FEBS Lett. 581(24), 4639-4644.
42. Kuo, Y.M., Duncan, J.L., Westaway, S.K. et al., 2005. Deficiency of pantothenate kinase 2 (Pank2) in mice leads to retinal degeneration and azoospermia. Hum. Mol. Genet., 14(1), 49-57.
43. Dusi, S., Valletta, L., Haack, T.B., Tsuchiya, Y., Venco, P., Pasqualato, S. et al., 2014. Exome sequence reveals mutations in CoA synthase as a cause of neurodegeneration with brain iron accumulation. Am. J. Hum. Genet. 94, 11–22.
44. Saliba, K.J., Spry, C., 2014. Exploiting the coenzyme A biosynthesis pathway for the identification of new antimalarial agents: the case for pantothenamides. Biochem. Soc Trans. 42, 1087–1093.

SUMMARY

Oksana MALANCHUK [1], Ivan GOUT [2], Valeriy FILONENKO [1]

REGULATION OF COA BIOSYNTHESIS IN NORM AND PATHOLOGY

[1] Institute of Molecular Biology and Genetics, NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine, malanchook@ukr.net

[2] Institute of Structural and Molecular Biology, University College London, London, U.K., i.gout@uci.ac.uk

Coenzyme A was discovered in 1947 and six years later the Nobel Prize was awarded to F. Lipmann for this discovery. Since that time, CoA and a diverse range of its thioester derivatives have been the focus of intense investigations, which revealed their essential roles in the various pathways of cellular metabolism, posttranslational modifications, signal transduction and gene expression, as well as dysregulation in human pathologies. The biochemistry of CoA biosynthesis was deciphered more than 30 years ago and shown to be universal in all branches of life. Subsequently, the importance of CoA/CoA derivatives was uncovered for diverse cellular functions. These include the biosynthesis of fatty acids, ketone bodies and cholesterol (malonyl-CoA and HMG-CoA); amino acid metabolism (propionyl-CoA and succinyl-CoA); fatty acid oxidation (acyl-CoA and acetyl-CoA); biosynthesis of neurotransmitter acetylcholine (acetyl-CoA); and acetylation of histones and regulation of gene expression (acetyl-CoA). Molecular cloning of genes for the CoA biosynthetic pathway, initially in bacteria and then in yeast and mammals, has provided researchers with essential tools for bioinformatics and mutational studies, expression of recombinant proteins and structural analysis, examining subcellular localization of the CoA biosynthetic enzymes and generation of transgenic animal models, etc. Finally, the association of the CoA biosynthetic pathway with neurodegeneration in the beginning of this century has given a new dimension to this field of research. Initially, inactivating mutations in pantothenate kinase 2 (PANK2) were linked to the NBIA disorder (neurodegeneration with brain iron accumulation) and recently, CoA synthase (COASY) was also found to be a disease-associated gene in patients with NBIA. In this review, we describe the current understanding of the CoA biosynthetic pathway, provide an overview of enzymes implicated in CoA biosynthesis, their regulation and potential for the targeting therapy.

Key words: *CoA biosynthesis, CoA derivatives, CoA-synthase, regulation of CoA biosynthesis*

Стаття надійшла 09. 06 2015
Після доопрацювання 25. 06. 2015
Прийнята до друку 02. 07. 2015

Праці НТШ
Мед. науки 2015. Т. XLI. С. 27–32

Proc. Shevchenko Sci. Soc.
Medicine 2015. Vol. XLI. P. 27–32

Оригінальні дослідження:
Фундаментальні науки

Research:
Fundamental sciences

УДК 611.711.1-018.4:612-053.7(477.83)

Олена АДАМОВИЧ, Юрій КРИВКО

АНАЛІЗ ЩІЛЬНОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ХРЕБЦІВ ШИЙНОГО ВІДДІЛУ В ОСІБ ЮНАЦЬКОГО ВІКУ, ЯКІ ПРОЖИВАЮТЬ НА ЛЬВІВЩИНІ

Кафедра нормальної анатомії,
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
Львів, Україна, adamovych.o@gmail.com

Вступ. *Можливість проведення ранньої діагностики патологічних станів, шляхом виявлення зміни щільності досліджуваних структур передбачає порівняння показників, отриманих при обстеженні пацієнта, з нормативними показниками для осіб певного віку та статі.*

Мета. *Дослідити показники щільності кісткової тканин хребців шийного відділу хребта, проаналізувати їхнє співвідношення в осіб юнацького віку, які проживають на Львівщині.*

Матеріали і методи. *Проаналізовано комп'ютерні томограми практично здорових осіб віком 18–25 років (12 осіб чоловічої та 9 жіночої статі). Всі обстежені – мешканці Львівщини. Обстеження виконані за медичними показами (не пов'язаними зі станом кісткової тканини та хребта) на комп'ютерному томографі четвертого покоління TSX-101A Aquilion 16. Під час дослідження виміряли щільність кісткової тканини передньої дуги атланта та тіла кожного шийного хребця в трьох ділянках (по верхньому краю, по центру та по нижньому краю), а також зуба другого шийного хребця у прямій проекції з використанням стандартної комп'ютерної програми K-Pacs-Lite.*

Результати. *Проведений аналіз показників щільності кісткової тканини хребців шийного відділу хребта осіб юнацького віку засвідчив значну варіабельність і у жінок, і у чоловіків. Проте для осіб кожної статі виявили ділянки максимальної та мінімальної щільності кожного хребця – мінімальним досліджуваний показник найчастіше був на рівні центральної ділянки тіла хребця, а також визначено можливі варіанти їхнього співвідношення, зокрема ті, які трапляються найчастіше.*

Висновки. *Вивчення вікових і статевих особливостей хребетного стовпа й окремих його ділянок і хребців з використанням сучасних цифрових методів променевої діагностики, що допомагають визначати щільність обстежуваних структур, можуть стати підґрунтям для розпрацювання нових і вдосконалення існуючих методів ранньої діагностики розвитку патологічних процесів різних відділів хребта, ще до виникнення їхніх клінічних проявів.*

Ключові слова*: кісткова тканина, щільність, шийний відділ хребта, комп'ютерна томографія.*

ВСТУП

Променеве обстеження пацієнтів з використанням сучасних цифрових методів, зокрема комп'ютерної томографії, дає змогу детально проаналізувати структурні особливості обстежуваної ділянки чи органа, а також визначити їхні фізичні якості, зокрема, щільність досліджуваних тканин, оскільки зміна цього показника може бути свідченням розвитку патологічного стану ще за відсутності його клінічних проявів [3, 6, 7]. Під впливом численних ендо- та екзогенних чинників структура, мінеральний склад, а, відповідно, і щільність кісткової тканини, характеризуються постійною динамікою різного ступеня вираженості та інтенсивності навіть після завершення процесів, які пов'язані з ростом і формуванням скелета [1, 2, 4, 5]. Тому можливість проведення ранньої діагностики патологічних станів, виявляючи зміни щільності досліджуваних структур, передбачає порівняння показників, які отримали обстежуючи пацієнта, з нормативними показниками, характерними для осіб певного віку та статі [2, 4].

Мета нашої роботи – дослідити показники щільності кісткової тканин хребців шийного відділу хребта, проаналізувати їхнє співвідношення в осіб юнацького віку, які проживають на Львівщині.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Проаналізовано комп'ютерні томограми практично здорових осіб віком 18–25 років (12 осіб чоловічої та 9 жіночої статі). Всі обстежені – мешканці Львівщини. Обстеження виконані за медичними показами (не пов'язаними зі станом кісткової тканини та хребта) на комп'ютерному томографі четвертого покоління TSX-101A Aquilion 16. Під час дослідження виміряли щільність кісткової тканини передньої дуги атланта та тіла кожного шийного хребця в трьох ділянках (по верхньому краю, по центру та по нижньому краю), а також зуба другого шийного хребця у прямій проекції з використанням стандартної комп'ютерної програми K-Pacs-Lite.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Проведений аналіз комп'ютерних томограм шийного відділу хребта допоміг визначити показники щільності кісткової тканини досліджуваних ділянок хребців щийного відділу та проаналізувати співвідношення отриманих показників, характерних для кожної з досліджуваних структур у осіб чоловічої та жіночої статі (рис. 1).

Вивчаючи томограми осіб жіночої статі, виявили, що щільність кісткової тканини передньої дуги атланта найчастіше (44%) максимальна по верхньому краю, а найрідше (22%) – по центру; мінімальною у 44% обстежених – по центру, у 33% – по верхньому краю і у 22% – по нижньому. Найчастіше (33%) показники щільності

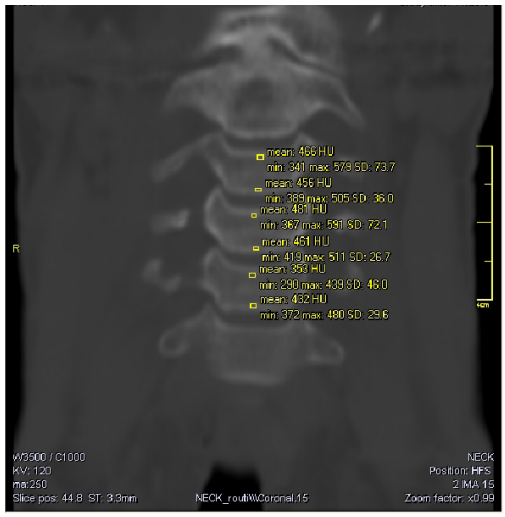


Рис. 1. Визначення щільності кісткової тканини різних ділянок хребців шийного відділу хребта з використанням стандартної комп'ютерної програми K-Pacs-Lite

різних ділянок досліджуваної структури мають таке співвідношення: максимальна щільність вгорі і мінімальна – по центру, рідше (22%) максимальна щільність внизу, мінімальна – по центру, інші варіанти співвідношення виявлено в одиничних випадках.

У чоловіків щільність кісткової тканини передньої дуги атланта має максимальні показники найчастіше (50%) по нижньому краю, а найрідше (17%), як і у жінок – по центру; натомість на рівні середини висоти дуги у чоловіків щільність кісткової тканини найчастіше (67%) була мінімальною. У 33% випадків при максимальних показниках щільності по нижньому краю дуги мінімальні показники визначали по центру.

Щільність кісткової тканини тіла другого щийного хребця і у жінок, і у чоловіків найчастіше має максимальні показники по верхньому краю (67% та 50%, відповідно), мінімальні – по центру у 89% жінок та у 50% у чоловіків. У 89% жінок та у 50% чоловіків щільність кісткової тканини зуба перевищує щільність кісткової тканини тіла другого шийного хребця.

Аналіз щільності кісткової тканини тіла третього шийного хребця засвідчив, що у жінок досліджуваний показник найчастіше є максимальним по верхньому краю (44%), а мінімальним також у 44% – по центру. В обстежуваних чоловіків максимальні значення досліджуваного показника в рівній кількості випадків (по 50%) виявлено по верхньому та нижньому краю тіла хребця, а мінімальні у 100% – по центру.

Щільність четвертого шийного хребця у жінок максимальна найчастіше (44%) по верхньому краю, а найрідше (22%) – по нижньому; мінімальною – найчастіше по цен-

тру (67%). У 83% обстежених чоловіків максимальну щільність кісткової тканини виявлено по нижньому краю тіла четвертого шийного хребця, а мінімальну – по центру.

Аналізуючи щільність кісткової тканини п'ятого шийного хребця, виявили, що в осіб жіночої статі максимальне значення досліджуваного показника найчастіше (67%) визначається по верхньому краю, мінімальне у 89% обстежених – по центру; у 100% осіб чоловічої статі досліджуваний показник максимальний по нижньому краю тіла хребця, а мінімальний найчастіше (83%) – по центру.

Тіло шостого шийного хребця і у чоловіків, і у жінок (83% і 56% відповідно) має максимальну щільність по нижньому краю, а мінімальну у 100% осіб обох статей – по центру.

Щільність кісткової тканини тіла сьомого шийного хребця найчастіше максимальна по нижньому краю (у 67% жінок і 50% чоловіків), а мінімальною у 56% жінок по центру, а у чоловіків у 50% випадків також по центру і ще в 50% – по верхньому краю.

Порівнюючи показники щільності різних ділянок тіл окремих хребців шийного відділу хребта, з'ясували, що для третього шийного хребця у чоловіків з однаковою частотою характерним є співвідношення максимальних показників по верхньому краю – мінімальних по центру та максимальних по нижньому краю – мінімальних по центру (по 50% кожного варіанту), а у жінок співвідношення максимальних показників по верхньому краю – мінімальних по центру і максимальних по верхньому краю – мінімальних по нижньому (по 22% кожного варіанта). Для четвертого шийного хребця у чоловіків найчастішим (67%) є співвідношення максимальних показників по нижньому краю з мінімальними по центру, а у жінок (44%) максимальних показників по верхньому краю з мінімальними по центру. Досліджувані показники п'ятого шийного хребця найчастіше у чоловіків (83%) мають таке співвідношення: максимальними є по нижньому краю, мінімальними – по центру, а у жінок (67%) – максимальними по верхньому краю і мінімальними по центру. І у чоловіків, і у жінок найчастішим варіантом співвідношення показників щільності кісткової тканини тіла шостого шийного хребця є максимальне його значення по нижньому краю з мінімальним по центру (83% чоловіків і 56% жінок). Для сьомого шийного хребця в осіб чоловічої статі з однаковою частотою характерним є співвідношення максимальних показників щільності по верхньому краю з мінімальними по центру та максимальних показників по нижньому краю з мінімальними по верхньому (по 33% кожного варіанта). В осіб жіночої статі у 44% випадків максимальні показники щільності тіла сьомого шийного хребця по нижньому його краю поєднуються з мінімальними по центру, а у 22% випадків для кожного наступного варіанта

максимальні показники по центру поєднуються з мінімальними по нижньому краю або максимальні показники по нижньому краю з мінімальними по верхньому.

ВИСНОВКИ

Проведений аналіз показників щільності кісткової тканини хребців шийного відділу хребта осіб юнацького віку засвідчив значну варіабельність і у жінок, і у чоловіків. Проте для осіб кожної статі виявлено ділянки максимальної та мінімальної щільності кожного хребця, а також визначено можливі варіанти їхнього співвідношення, зокрема ті, які трапляються найчастіше.

Перспективи подальшого розвитку. Вивчення вікових і статевих особливостей хребетного стовпа, окремих його ділянок і хребців з використанням сучасних цифрових методів променевої діагностики, які допомагають визначати щільність обстежуваних структур, можуть стати підґрунтям для розпрацювання нових і вдосконалення існуючих методів ранньої діагностики розвитку патологічних процесів різних відділів хребта, ще до виникнення клінічних проявів.

БІБЛІОГРАФІЧНІ ПОСИЛАННЯ

1. Adamovych, O., Zayachkivska, O, Kordiyak, O, Safonov, A., 2013. Association between osteoporosis and no-related metabolic disorders in rats. Abstracts «5th international symposion of clinical and applied anatomy and 1st paneuropean meeting of anatomists». p. 97.
2. Henyk, I.D., 2010. Doslidzhennia koreliatsiinoi zalezhnosti pokaznykiv shchilnosti kistkovoi tkanyny vid vikovykh, antropometrychnykh ta biokhimichnykh chynnykiv u osib cholovichoi ta zhinochoi stati zriloho viku Prykarpatskoho rehionu. [The research of correlational dependence of density bone tissue values on age, anthropometric and biochemical factors in mature-aged male and female individuals of Precarpathian region]. Ukrainskyi morfolohichnyi almanakh 3,11-12 (in Ukrainian)
3. Khofer, M., 2011. Komp'juternaja tomografija. Bazovoe rukovodstvo. 3-e izd. [Computer tomography. The basics. 3rd edition]. Medical literature (in Ukrainian)
4. Povoroznyuk, V.V., 1999. Strukturno-funktsionalnyi stan kistkovoi tkanyny u ditei ta pidlitkiv Ukrainy: dani ultrazvukovoi densytometrii [Structural functional bone tissue condition in infants and adolescent of Ukraine: ultrasound densitometry data]. Pediatriia, akusherstvo ta hinekolohiia [Pediatrics, obstetrics and gynecolog] 4, 154 (in Ukrainian)
5. Savochkina ,N.L., 2005. Heterohennist zmin mineralnoi shchilnosti kistkovoi tkanyny u zhinok z osteoartrozom v postmenopauzalnomu periodi z riznym indeksom masy [Heterogeneity changes of the bone tissue mineral density in females with osteoarthrosis in postmenopausal period with different body mass index]. Ukr.med. almanac 8(2), 122-124 (in Ukrainian).
6. Smirnov, V.V., Yeliseyev, N.P., Rakovskaya, N.P., 2009. Luchevaja diagnostika travmaticheskih povrezhdenij shejnogo otdela pozvonochnika [Radiological

diagnostics of traumatic cervical spine injuries]. Manualnaja terapija [Manual therapy] 3(35), 81-91 (in Ukrainian).

7. Spuzyak, M.I., Sharmazanova, O.P., 2000. Renthenodiahnostyka travmatychnykh ushkodzhen shyinoho viddilu khrebta u ditei [X-ray diagnostics of traumatic cervical spine injuries in infants]. Ukrainskyi radiolohichnyi zhurnal [Ukr. radiological J.] 3, 291-297 (in Ukrainian)

SUMMARY

Olena ADAMOVYCH, Yurii KRYVKO

ANALYSIS OF THE BONE TISSUE DENSITY OF THE CERVICAL VERTEBRAE IN YOUNG INDIVIDUALS FROM LVIV REGION

Department of Normal Anatomy,
Danylo Halytsky Lviv National Medical University,
Lviv, Ukraine, adamovych.o@gmail.com

Introduction. *The opportunity of the early diagnostic of the pathologies by means of determination changes of the density of the examined structures oversees comparison of the received during the examination indexes with normative indexes for the individuals of the certain age and sex.*

The aim *of our investigation was to study the density indexes of the bone tissue of the cervical vertebrae and to analyze their correlation in the individuals of the juvenile age who live in Lviv region.*

Materials and methods: *Computer tomograms of the practically healthy people ranging in age from 18 to 25 were analyzed (6 male and 9 female). All of the examined individuals live in Lviv region. Examinations were done according to the medical condition (which was not connected with the vertebral column bone tissue state) on the computer tomographic scanner of the fourth generation – TSX-101A Aquilion 16. In the course of the research we have measured bone tissue density of the anterior arch of the atlas and the body of every cervical vertebrae in three areas (on the superior margin, in the central part and on the lower margin) and also of the dens of the second cervical vertebra. The measurement was done in the frontal projection with the use of the ordinary computer program K-Pacs-Lite.*

Results: *Analysis of the bone tissue density of the cervical vertebrae in the individuals of the juvenile age showed significant variability in male and female. Nevertheless, areas of the maximal and minimal density of every vertebra were measured for individuals of every sex – minimal index of the density was on the level of the central area of the vertebrae body and also variants of their correlation were determined.*

Conclusions: *The study of age and gender peculiarities of the vertebral column and its separate parts and vertebrae with the help of the modern digital methods of the X-ray diagnostic enables us to determine the density of the examined structures. Moreover, it can become the basis for the elaboration of new and improvement of the existing methods of the early diagnostic of the pathological development of the different parts of the vertebral column before their clinical manifestation.*

Key words: *computer tomogram, density, bone tissue, cervical part of the vertebral column.*

Стаття надійшла 20. 05 2015
Після доопрацювання 15. 06. 2015
Прийнята до друку 02. 07 2015

Праці НТШ
Мед. науки 2015. Т. XLI. С. 33–52
Оригінальні дослідження:
Фундаментальні науки

Proc. Shevchenko Sci. Soc.
Medicine 2015. Vol. XLI. P. 33–52
Research:
Fundamental sciences

УДК: 618.33:612.014.484]-02:(616.36-003.826+616-056.52-018.26:577)

Lyudmyla BEZPALKO[1], Elena GAVRILYUK[2], Oksana ZAYACHKIVSKA[1]

IMPACT OF PRENATAL EXPOSURE TO OBESOGENIC ENVIRONMENT ON LATER-LIFE BROWN AND WHITE ADIPOCYTES AND LIVER OUTCOMES

[1]Department of Physiology, [2]Department of Pathology and Forestic Medicine,
Danylo Halytsky Lviv National Medical University,
Lviv, Ukraine, ozayachkivska@gmail.com

Aims: *To analyze the link between prenatal obesogenic environment on brown and white adipose tissue (BAT and WAT) functions and its impact on liver activity in postnatal period. To identify biomarkers for predicting the risk of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in adulthood.*

Materials and methods: *The study evaluated female rats (n=20) and their male offspring (n=92). Pregnant rats were exposed to social stress (Pratt, 1989) during the first and third trimester and standard diet (StD, control), nutritional imbalance: high-sugar (Kozar, 2009), high-fat diets (Lintermans, 2011) or their combination – high-sugar and high-fat diet (HSFD). The effects of maternal stress and nutrition on the BAT, WAT and liver were evaluated in 3-month offspring during stress-exposure (Takagi, 1964) without and with abnormal cellular defence (treatment of indomethacin), along with the ELISA levels of IL-1β, IL-8, leptin (OB), adiponectin (AdipoQ) and its ratio (OB/AdipoQ index).*

Results: *Maternal exposure to stress in combination with the HSFD resulted in the most prominent histological changes in offspring's BAT and WAT inflammation and hepatocellular damage. Such effects were accompanied by most significant changes: increased IL (interleukin)-1β (178%, $p \leq 0.001$), IL-8 (57%, $p \leq 0.001$), leptin (OB) (34%, $p \leq 0.001$) and decrease of adiponectin (Adipoq) (53%, $p \leq 0.001$) vs control. In cases of combination of stress and indomethacin injury we noticed an increase of IL-1β (213%, $p \leq 0.001$), IL-8 (27%), OB (30%, $p \leq 0.001$) as well as decrease of AdipoQ (64%, $p \leq 0.001$) vs control.*

Conclusion: *The impairment in the BAT, WAT and liver function in the offspring was related to the sugar overload and stress during the prenatal period. Ectopic fat accumulation, hyperplastic and hypertrophic WAT changes, intracellular lipid and proinflammatory secretion, and the OB/AdipoQ index may be a predictive biomarkers of NAFLD.*

Key words: *liver, adipose tissue, inflammation, diet, stress, leptin, adiponectin, interleukin-1β, interleukin-8*

INTRODUCTION

Recent epidemiological studies have shown that the distribution of diseases related to lifestyle is often associated with a wide variety of chronic diseases leading to morbidity, disability and premature death [1, 2]. Moreover, the data suggest that lifestyle affects energy regulation not only intra- but also inter-generationally, and is thus associated with functional and organic disorders and long-term health problems in offspring [3]. One of these putative life-style generated conditions with inter-generational memory is obesity, a global disease rapidly increasing among world population over the past 30 years and is linked with several visceral disorders, including liver and gastro-intestinal co-morbidities [4, 5]. One of these diseases is non-alcoholic fat liver disease (NAFLD), which may include variable degrees of simple steatosis, non-alcoholic steatohepatitis, and cirrhosis, showing a worldwide prevalence in general population about 20-30% in Western Countries and 5-18% in Asia and 3-fold increasing in the USA over the last 30 years [6, 7]. Moreover, NAFLD, which is pathophysiologically related to hepatocarcinoma, has recently been recognized as one of the most destructive human cancer types with the fourth leading cause of cancer-related deaths [8, 9].

Obesity is the consequence of failure of the physiological activity of brown and white fat tissues (BAT and WAT, respectively). Obesity influences the function of all visceral organs as well as skeletal muscles. It impacts adipokine secretion and its associated signalling pathways. Other affected pathways may include adenosine monophosphate-dependent kinase, peroxisome proliferator-activated receptor alpha, Janus kinase, signal transducer and transcription activator [10, 11].

The proportion (in both quantity and quality) as well as specific activities of brown adipose tissue (BAT) and white adipose tissue (WAT) and their distribution (typical or ectopic) is important for ontogenesis [12, 13]. Recent research reflects that healthy adult human beings possess significant stores of metabolically-active BAT [14]. Having a significant capacity to control chemical energy, triglyceride and glucose metabolism, BAT could be a key factor in obesity [15]. In addition, BAT is a strong activator in a number of autoprotective mechanisms. This includes the proliferation and advancement of cell differentiation as well as apoptosis. BAT is also involved in lipolysis, the production of growth factors (NGF, VEGF), angiotensinogen, NO, IL-1 and IL-6, OB, AdipoQ, resistin. Its role with triiodothyronine type II and anti-obesity factor still remains hypothetical [16, 17]. It has been postulated that BAT may play the disproportional deposition of visceral fat, especially ectopic fat deposits in atypical locations and induce metabolic changes via the abnormal expression of adipokines, a large family of cytokines which participate in many systemic reactions. Among adipokines, changes of adipose tissue-derived hormone

OB and AdipoQ play prominent role in fat proliferation, insulin resistance, dyslipidemia and systemic immune response in human beings [18].

The pathogenesis of obesity is complex. More recent inquiry has been directed toward the environmental causes ("obesogenic environment") and gene-environment impacts on early fetal development [19]. According to "Barker's hypothesis" or "fetal programming hypothesis", the importance of maternal lifestyle and conditions for the early fetal development is undoubted, when changes in organism are caused by different environmental stimuli, including nutrition [20, 21, 22]. In addition, the predictive adaptive responses (PARs) hypothesis proposes that the degree of mismatch between the pre- and postnatal environments is a major determinant of subsequent disease risk [23]. Thus, the elucidation of new triggers and biomarkers of early stages of metabolic alterations induced by adipocytes is urgently needed.

The verification of the obesogenic environment effect via prenatal programming of adult physiological functions and diseases by maternal nutritional status has been simulated using a broad range of animal models [24, 25, 26]. However, these models have not yet identified: 1) the relationship between exposure to risk factors (e.g. stress, high caloric diet during early life-sensitive periods) for the development and functioning of BAT, WAT and liver in adulthood, 2) their subsequent postnatal-related outcomes which produced PARs, and 3) non-invasive biomarkers which can be used in assigning risk or identifying signs of early ectopic fat and intrahepatic fat accumulation. The approaches to evaluate the role of obesogenic environment *in utero* in humans are limited. We approached this problem by evaluating the impact of maternal stress and imbalanced nutrition via overload of sugar on changes in adipocyte physiological activity, hepatocellular organization in offspring, and their resistance to injury, related to stress and abnormal synthesis cytoprotective prostaglandins. We aim to identify a new non-invasive alternative biomarker to assess early liver changes which can be used for prognosis of ectopic and intrahepatic fat accumulation and compare this method to the invasive "gold standard" assessment of liver-biopsy.

Thus, this study has two **aims**. The first is to investigate the link between the combined effects of maternal stress and unbalanced hypercaloric feeding on BAT, WAT activity and hepatocellular organization and expression of pro-inflammatory activity of IL-1β and IL-8 and OB and anti-inflammatory AdipoQ in adult offspring during physiological conditions and extreme factors. Furthermore, this inquiry could provide new insights into PARs as well. The second aim is to introduce a novel diagnostic biomarker to assess the interplay between BAT, WAT and liver function, which can possibly have prognostic value for fat tissue alterations and NAFLD.

MATERIALS AND METHODS

Animals. All experiments were carried out on rats (N=112, body weight 211±24g; n=5-7) in accordance with the norms of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (1986) and in accordance with the Committee on Bioethics of Danylo Halytsky Lviv National Medical University (LNMU) agreement № 4, 11.04.2011. Animals were maintained under a constant 12 h light and dark cycle and an ambient temperature of 21–23°C with 50±10% relative humidity. All animals were kept in raised mesh-bottom cages to prevent coprophagy. Animal from the control group of dams and male rats were allowed free access to tap water.

Experimental model on prenatal obesogenic environment. Gestational rats were divided into 4 experimental groups. The control group was kept on a standard diet and with free tap water access; other three experimental groups were exposed to the social stress by Pratt [27]. This model of maternal stress was produced by daily regrouping of female rats in a cage. Each female rat was stressed for 6 hours per day in the first and third trimesters of their pregnancy. For the night period pregnant females were placed into individual cages.

For modification of the maternal diet we used different types of nutritional insults. Group 1 was kept on a high sugar diet (HSD) with unrestricted access to 30% solution of sucrose *ad libitum* within drinking-water [28]; group 2 was kept on a high fat diet (HFD) with 45% calories from fat [29]; group 3 was kept on a combined high sugar and fat diet (HSFD). The experimental diets were started after confirmation of pregnancy in female rats and stopped after offspring delivery.

Experimental model on acute stress. The second series of experiments studied effects of the extreme factors on BAT, WAT and liver functions. Concurrently, the experiment studied the impact of postnatal stress on their prenatally programmed activities which were used on 3-month aged 92 male offspring with different prenatal dietary history. Their dams were treated by the standard diet (control group) and HSD, HFD, HSFD diets. All offspring were fed with StD. For this study, cytoprotective responses in all offspring were induced by the restraint water-immersion stress (WIS) by Takagi et al., 1964 [30]. The animals were placed in restraint cages for 2 hours and immersed vertically to the level of the xiphoid process in a water bath of 23°C for 1,5 hours. To produce the cellular response we used blocking of prostaglandins (PGs)/cyclooxygenase (COX) activities by intraperitoneal (i.p.) administration of a non-selective inhibitor of cyclooxygenase, with a single 10 mg/kg dose of indomethacin (“Health”, Ukraine).

Weight measurement. The total body weight (TBW) in 3-month-old male rats was measured (PH 10C13U, 100g-10kg, ±5g, Ukraine). The rats consequently underwent

euthanasia under deep by ketamine anaesthesia (60 mkg/kg^{-1}) via intramuscular administration and sample of liver, BAT from interscapular region and visceral WAT were removed, washed with ice-cold saline, quickly blotted and weighed (Electronic balance, LT 1000B, 1000 g/0,1 g, China). The mass of each wet brown fat, liver and mesenteric WAT sample were measured.

Histopathological analysis. The samples of BAT, liver and WAT (mesenteric fat) were excised and rinsed in ice-cold saline. All excised organs were fixed with 10% neutral-buffered formalin and embedded in paraffin for histological analysis. The formalin-fixed, paraffin-embedded tissues were processed and 5-µm-thick serial sections 3 per animal per tissue were cut and stained with hematoxylin and eosin (HE). Histopathological imaging was performed using microscope Leica DM 750/4 and digital camera Leica DFC 420 (Germany). Video recording was performed using Leica Application Suit Version 3.8 (Germany), under x400 magnification. BAT histology was scored using semi-quantitative scoring system based on the recommendation proposed by Giordano [31]. Liver lesions were graded using original semi-quantitative scoring system based on the human histologic classification of the components of liver histopathology [32, 33]. Mesenteric fat tissue histology was described on the basis of the recommendation proposed by Nov [34]. BAT, liver and white mesenteric fat sections were histologically evaluated in double-blind approach by two individuals and their histological scores (HS) were averaged.

Visual analogue scales of histopathology of brown fat tissue. HS of BAT lesions are based on the sum of scores of the visual analogue scales grading by changes in each brown fat section in every group. Brown fat injury was examined according to the visual analogue scales grading: 0 – no changes; 1 – BAT with single unilocular adipocytes; 2 – BAT with plural unilocular adipocytes; 3 – BAT with unilocular adipocytes and leukocyte infiltration.

Visual analogue scales of the histopathology of mesenteric fat. White mesenteric fat tissue changes including inflammation was scored based on the following visual analogue scales grading: 0 – normal histological structure; 1 – mild polymorphism of adipocytes; 2 – severe polymorphism of adipocytes and focal mononuclear infiltration with the admixtures of leucocytes; 3 – severe polymorphism of adipocytes and multifocal mononuclear infiltration with the admixtures of leucocytes.

Morphometry of WAT adipocytes. Morphometric analyses of the adipocyte diameter (sectional area) were carried out by using the microscope Leica DM 750/4 with the digital camera Leica DFC 420 (Germany) and licensed program Image Pro Plus (Version 6, USA).

Visual analogue scales of the histopathology of liver tissue. HS of the liver tissue changes are based on the sum of the visual analogue scales grading by parenchymal and

vascular-stromal changes in each liver section in each group. Liver cell injury was examined according to the VAS grading: 0 – no changes; 1 – tissue structure is preserved; focal microvacuolar changes and moderate glycogen accumulation in the hepatocytes; 2 – cellular cords are normal, multiple foci of microvacuolar changes, single hepatocytes with the large intracytoplasmic vacuoles, irregular accumulation of glycogen in the nuclei and cytoplasm; 3 – severe discomplexation of hepatic cords due to the widespread micro/macrovacuolar changes of hepatocytes; single cells with foamy cytoplasm or signs of necrosis.

Liver vascular-stromal changes analyzed by visual analogue scales grading: 0 – no changes; 1 – dilatation and hyperemia of the central vein and centrolobular sinusoids; 2 – severe edema and mild infiltration of the portal tracts, periportal areas, hyperemia and dilatation of the sinusoids associated with the cord discomplexation; 3 – edema and severe mononuclear infiltration of the portal/periportal tracts.

Serum adipokines and interleukins levels. Immediately after the termination of the experiment, venous blood samples were drawn from the abdominal vein of the animals anaesthetized with the intramuscular administration of ketamine (60 mg kg^{-1}). Then, those samples were placed into the EDTA-containing vials and used for the measurement of levels of AdipoQ, OB, interleukin-1β (IL-1β) and growth-regulated oncogene/cytokine-induced neutrophil chemoattractant-1 (GRO/CINC-1), which is a rat chemokine with the structural and functional homology to human IL-8. OB and AdipoQ levels in the rat serum were assessed in duplicate using next ELISA kits Leptin (rat) («Enzo Life Sciences», United Kingdom), Adiponectin (rat) («Adipogen», Korea), respectively, interleukin-1β and interleukin-8: GRO/CINC-1 (rat) by ELISA kit («Enzo Life Sciences», United Kingdom) and IL-1b (rat), ELISA kit («Enzo Life Sciences», United Kingdom). The Leptin/Adiponectin (OB/AdipoQ) index was calculated as its ratio.

Statistical analyses. The data are presented as a mean ± standard deviations (SD) for 7-8 animals in each group and analyzed using the STATISTICA 8.0 software package (StatSoft Inc., USA). Differences among groups were assessed by the one-way analysis of variance (ANOVA), followed by a post hoc analysis using Newman-Keuls test. The level of statistical significance was $P < 0.05$.

RESULTS

Anthropometric measurements. The data of the mean body weight, mean brown fat, visceral fat pad and liver weight of the offspring from the rats fed by the standard (control group) or high-caloric diets HSD, HFD, HSFD and exposed to stress are represented in Fig. 1.

The mean body weight (Fig.1 A) increased in the group 1 by 4% ($p \leq 0.001$), in the groups 2 and 3 – by 7 % and 16%, respectively, vs control ($p \leq 0.001$). The BAT weight was significantly went up in the rats from the HSD group – by 54% and in the animals with

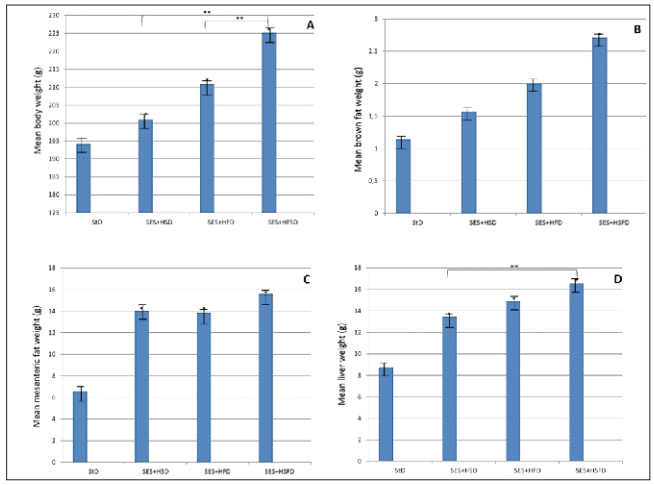


Fig. 1. Mean body weight (A), brown (B) and mesenteric (C) fat and liver (D) weights (g) of rats from experimental groups. Results are presented as means ± standard deviation of 7-8 rats per each group. Asterisks indicate a statistically significant difference * $p \leq 0.001$ vs control; ** $p \leq 0.001$ between groups. Abbreviations: HFD – high fat diet; HSD – high sugar diet; HSFD – combined high sugar and fat diet; SES – social emotional stress

HFD – by 71% vs control (Fig. 1 B). The greatest BAT weight gain was observed in the rats from the group with the combination of stress and nutritional insults; it appeared to be almost twice higher than the control ($p \leq 0.001$). The pairwise comparison of the groups showed that the mean mesenteric fat (Fig. 1 C) and liver (Fig. 1 D) weight in the rats with HFD increased more significantly comparatively not only to the control group, but also comparing to the rats with HSD. Data from the HSFD groups was accompanied by further elevation of all parameters.

Histopathology of the brown adipose tissue. The offspring of rats treated with the standard diet and free access to tap water (control group) exhibited normal BAT appearance (Fig. 2a). Their histology included multilocular or small lipid droplets in adipocytes, which are highly vascularized and innervated, and single leukocytes. BAT histopathology analysis in rats whose mothers were kept on a HSD (Fig. 2b) was characterized by a moderate fat accumulation: the plural unilocular adipocytes with the large (95% of the entire cellular volume) lipid-storage vacuoles in the cytoplasm, among the multilocular cells of BAT. The WIS-related changes of BAT in the offspring with HSD were noted with the significant mild perivascular leukocyte infiltration and plural unilocular changes (Fig. 2f). HFD have developed mild histological changes in the BAT of offspring, which was characterized by the consistent appearance of the single unilocular adipocytes (Fig. 2c) while stress-induced injury of BAT without and with indomethacin treatment was associated with the plural large adipocytes with lipid storage vacuoles

(Fig. 2g). The most severe changes in BAT were recognized in the offspring of rats kept on a HSFD. BAT histopathology analyses in this group showed islands of the unilocular adipocytes in addition to the perivascular moderate infiltration in BAT and ectopic WAT

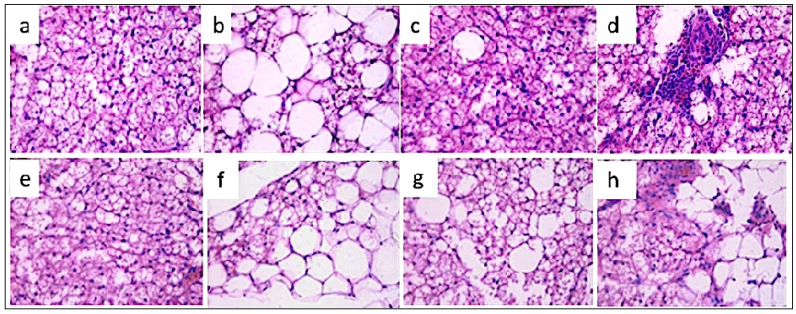


Fig. 2. Light microscopic histological appearance of brown adipose tissue obtained during experimental procedures from rats: a - control; b – SES+HSD; c – 3A SES+HFD; d – SES+HSFD; e – StD+WIS+I; f – SES+HSD+WIS+I; g – SES+HFD+WIS+I; h – SES+HSFD+WIS+I. H/E stain. Magnification ×400. Abbreviations: HFD – high fat diet; HSD – high sugar diet; HSFD – combined high sugar and fat diet; I – indomethacin treatment; SES – social emotional stress; StD – standard diet; WIS – restraint water-immersion stress

adipocytes (Fig. 2d). After the induction of stress and indomethacin treatment, BAT in rats from the HSD group was characterized by the intensive accumulation of WAT (Fig. 2h).

Histopathology of the mesenteric white adipose tissue. The histopathological appearance of the mesenteric WAT during the experimental procedures is shown in the Fig. 3.

The morphometric analysis of the mean diameter of adipocytes (nm) in the WAT was

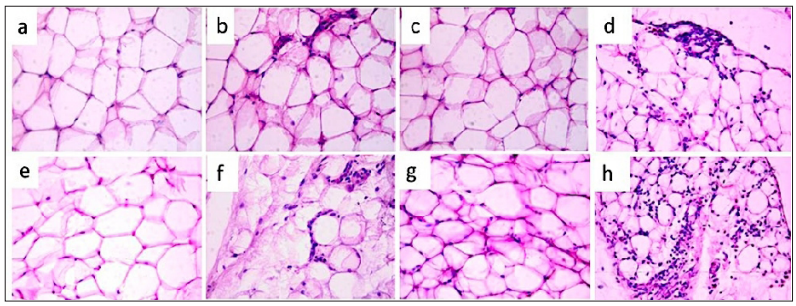


Fig. 3. Light microscopic histological appearance of mesenteric white adipose tissue obtained during experimental procedures from rats: a - control subgroup, b – SES+HSD, c – SES+HFD, d – SES+HSFD, e – StD+WIS+I, f – SES+HSD+WIS+I, g – SES+HFD+WIS+I, h – SES+HSFD+WIS+I. H/E stain. Magnification ×400 (a-c, e-g); ×200 (d, h). Abbreviations: HFD – high fat diet; HSD – high sugar diet; HSFD – combined high sugar and fat diet; I – indomethacin treatment; SES – social emotional stress; StD – standart diet; WIS – restraint water-immersion stress.

formulated to determine the character of histopathological changes. The results from all experimental groups are represented in the Fig. 4.

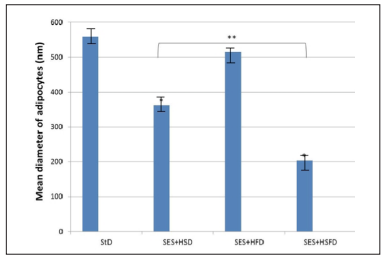


Fig. 4. Morphometry analysis of the mean diameter of adipocytes (nm) in the mesenteric white fat tissue in rats from the control group and groups with the fetal stress and nutritional insults. Results are presented as a mean±standard deviation of 7-8 rats per each group. Asterisks indicate a statistically significant difference * $p < 0.001$ vs control; ** $p < 0.001$ between groups. Abbreviations: HFD – high fat diet; HSD – high sugar diet; HSFD – combined high sugar and fat diet; SES – social emotional stress; StD – standard diet

The offspring of female rats treated with the standard diet and free access to tap water (control group) with or without the WIS induction exhibited normal mesenteric fat appearance (Fig. 3a). In the combined WIS and indomethacin injury, the signs of hemodynamic injury of insignificant degree were visualized in 25% of experimental animals (Fig. 3e). In the WAT obtained from the rats with HSD, there was noted a moderate polymorphism of the adipocytes with the islands of hyperplastic proliferation of the small adipocytes with the reticulated cytoplasm among the hypertrophic ones and single focuses of inflammatory infiltration (Fig. 3b and 4). The Fig. 3f represents the changes of adipocytes with the minor accumulation of leukocytes and hypertrophic-hyperplastic proliferation, which mimic lesions in the human visceral adipose tissue, which could trigger cellular mechanisms assisting the hepatic fibro-inflammatory lesions in obese patients [34, 35]. The structure of the mesenteric WAT of the rats with HFD in general was normal with solitary polymorphic hypertrophic adipocytes (Fig. 3c and 4). The stress-associated injury in this group was reflected by a greater population of polymorphic cells, which is shown in the Fig. 3g. The histological changes of the mesenteric WAT in the group with the mixed overnutrition (HSFD) were the most severe and characterized by the multiple hyperplastic proliferative changes and intensive leukocyte infiltration (Fig. 3d and 3h).

These findings together with liver histopathology histologically correspond to the extent of ectopic lipid accumulation in a human [35].

Histopathology of the liver tissue. The offspring of dams treated with the standard diet and free access to tap water (control) exhibited normal liver appearance and normal histological structure (Fig. 5a; Fig. 6a). Acute stress and cytotoxic influence of

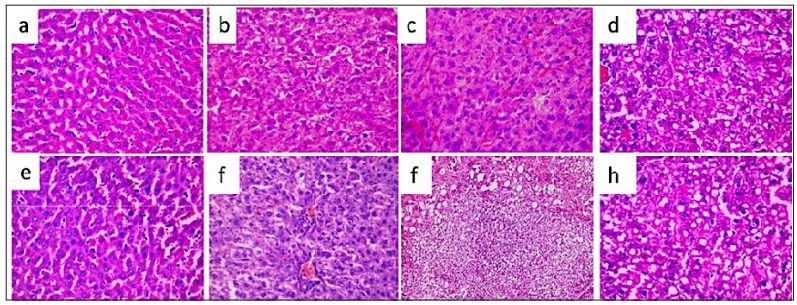


Fig. 5. Light microscopic histological appearance of liver parenchyma obtained from obtained during experimental procedures from rats: a - control, b – SES+HSD, c – 3A SES+HFD, d – SES+HSFD, e – StD+WIS+I, f – SES+HSD+WIS+I, g –SES+HFD+WIS+I, h – SES+HSFD+WIS+I. H/E stain. Magnification ×200. Abbreviations: HFD – high fat diet; HSD – high sugar diet; HSFD – combined high sugar and fat diet; I – indomethacin treatment; SES – social emotional stress; StD – standard diet; WIS – restraint water-immersion stress

indomethacin were represented by minor dilatation of sinusoids with hepatocytes with the single microvacuolar change, irregular cellular accumulations and hyperemia of periportal sinusoids, which were visualized in 75% of animals. The histopathological analysis of liver damage in the rats that were kept on a HSD during the fetal period revealed moderate changes (Fig. 5b; Fig. 6b). The lobular structure was disrupted due to the irregular cellular accumulations and abnormalities in the tissue; hepatocytes were swollen with the focal microvacuolar changes and irregular glycogen accumulations in the nuclei and cytoplasm. Discomplexation of hepatic cords developed due to the accumulation of extravascular fluid and focal diapedesis of red blood cells in the Disse space. These data were similar to the histological findings of steatohepatitis in human beings. The WIS-related injury in these rats was characterized by the severe dilatation and hyperemia of periportal sinusoids. We

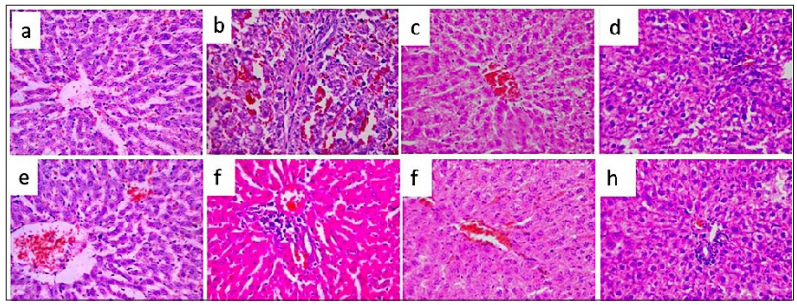


Fig. 6. Light microscopic histological appearance of liver microvasculature obtained during experimental procedures from rats: a - control subgroup, b – SES+HSD, c – SES+HFD, d – SES+HSFD, e – StD+WIS+I, f – SES+HSD+WIS+I, g – SES+HFD+WIS+I, h – SES+HSFD+WIS+I. H/E stain. Magnification ×200. Abbreviations: HFD – high fat diet; HSD – high sugar diet; HSFD – combined high sugar and fat diet; I – indomethacin treatment; SES – social emotional stress; StD – standard diet; WIS – restraint water-immersion stress

have also revealed necrosis of the single hepatocytes in the rats with the WIS-associated injury and indomethacin treatment; moreover, portal tracts were noticed to be swollen with leukocyte infiltration (Fig. 5f; Fig. 6f).

Mild histological liver changes in the offspring of the rats fed with HFD from the intact subgroup were consistent with the preserved parenchymal cells with rare hepatocytes with the clearing of cytoplasm and insignificant polymorphism (Fig. 5c; Fig. 6c). After the WIS induction, these rats displayed parenchymal changes similar to the subgroup of intact rats with the additional manifestation of central vein hyperemia. In the rats with the WIS+I injury these was noted as single hepatocytes with the clearing of cytoplasm and insignificant polymorphism, hyperemia of central vein and insignificant dilatation of centrolobular sinusoids. The findings of low-level parenchymal involvement are similar to those observed in the human beings with the low-power parenchymal involvement and would be assigned a grading of possible/borderline steatohepatitis, in accordance with the NASH clinical research network scoring system [33].

The most severe liver changes were noted in the offspring of rats kept on a HSFD. Histopathological studies in this group showed preserved lobular structure, discomplexation of hepatic cords; hepatocytes were noticed to be with the signs of the moderate damage –

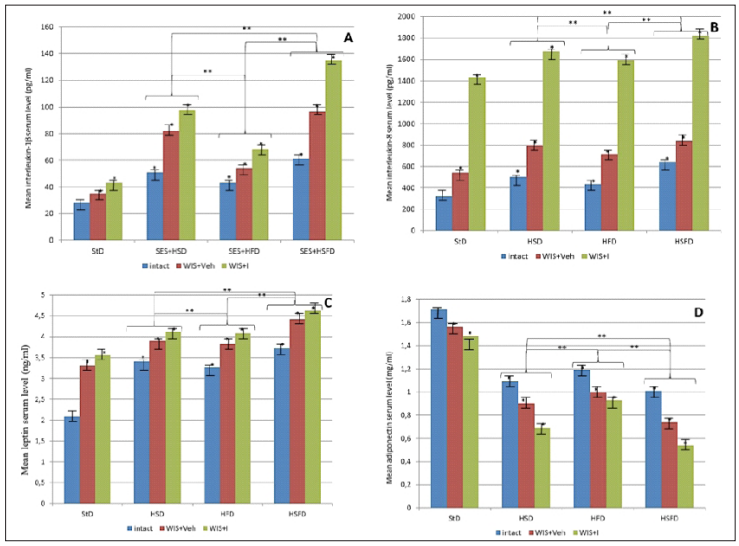


Fig. 7. Serum IL-1β (A), IL-8 (B), leptin (C), adiponectin (D) levels of rats from experimental groups. Results are presented as a mean±standard deviation of 7-8 rats per each group. Asterisks indicate a statistically significant difference between groups * $p < 0.001$ vs control; ** $p < 0.001$ between groups. Abbreviations: HFD – high fat diet; HSD – high sugar diet; HSFD – combined high sugar and fat diet; I – indomethacin; SES – social emotional stress; Veh – vehicle; WIS – restraint water-immersion stress

micro- and macrovacuolar changes in 25% of hepatocytes, irregular accumulation of glycogen in 75% of cells (Fig. 5d; Fig. 6d). The signs of interstitial oedema were observed mainly in the centrolobular compartments, and leucocyte infiltration was determined in 25% of portal tracts. Combining stress and administration of indomethacin has led to more expressed changes of liver injury such as steatohepatitis (Fig. 5h, 6h).

Serum adipokines and interleukins levels. The levels of IL-1β (28,29 ± 2,06 pg/ ml), IL-8 (321 ± 2,85 pg/ml), OB (2,08±0,05 ng/ml) and AdipoQ (1,71±0,13 mg/ml) in the control group were considered as a baseline. Changes in the serum cytokine levels under the stress and different nutritional insults during the fetal development and their reaction during the acute stress and indomethacin treatment are showed in the Fig. 7 A-D.

Significant changes were noted in the serum ILs and adipokines levels in all experimental groups. The most significant IL-8 elevation was detected in the offspring of the rats treated with HSFD (99%, $p \leq 0.001$) vs HSD (56%, $p \leq 0.001$) and HFD (46%, $p \leq 0.001$). Similar trend was noticed in terms of IL-1β, which reached 217% ($p \leq 0.001$) (HSFD), 100% ($p \leq 0.001$) (HSD), and 57% ($p \leq 0.001$) (HFD) vs control. The highest elevation of OB developed in HSFD of 79% ($p \leq 0.001$); therefore, lower in HSD – 64% ($p \leq 0.001$); in HFD – 60% vs control. At the same time, the serum AdipoQ level was reduced in rats: noted to 41% in HSFD; 36% ($p \leq 0.001$) in HSD; 32% ($p \leq 0.001$) in HFD vs control. The subgroups of animals exposed to stress revealed increased cytokine levels and OB and decreasing AdipoQ levels, reflecting the progression of the inflammatory process noted in the feathers in BAT, WAT and liver histopathology of Figs 2-5.

To have full appreciation of the disbalance between pro- and anti-inflammatory reactions, we calculated OB/AdipoQ index. The mean index in the control group was 1,22±0,11 and considered as a baseline level. The OB/AdipoQ index rose in the offspring mostly from the groups with sugar overload during the fetal period: in HSD – on 1,5 times, in HSFD – twice vs control. The leptin/adiponectin index may be a novel, non-invasive and more sensitive biomarker for the ectopic fat accumulation and low-grade inflammation in the liver and fat tissue to separate values of adipokines levels.

DISCUSSION

This paper described that the BAT and WAT of the offspring from the dams with the obesogenic environment (unbalanced and overloaded by sugar or fat nutrition or their combination, stress exposure) during the pregnancy period have displayed modified adipocyte tissues activities. This is reflected by the destructive, proliferative and secretory changes, which are associated with the liver histopathology signs of damage and inflammation, as well as worsening resistance against extreme factors.

Obesity is a complex research area, which interfaces with the epidemiological, biomedical and clinical studies of the modern biomedical research, discovering numerous fundamental, translational, epidemiological and clinical studies. As an extension of this, the etiology and pathophysiology broadly addresses genetic profiling and the study of the obesogenic environment. Genetic models of obesity and diabetes include db/db mice, ob/ob mice, Zucker diabetic fatty rats and Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rats while Goto-Kakizaki rats are diabetic but non-obese [26, 36]. These models are useful in evaluating specific molecular mechanisms that may be involved in obesity development of rodents. A diet high in carbohydrates together with fat, either of animal or plant origin, mimics the human diet more closely. A diet with the different mixtures and amounts of carbohydrates and fats has been used in different studies of the metabolic alterations in rodents [37, 38, 39]. Since high-carbohydrate, high-fat diet-fed rodents develop all the complications present in human diseases with the metabolic alterations and similar to human diets (sometimes called a "cafeteria diet"), that is why we used this model in order to reflect the human obesogenic environment in the most accurate way. Little is known about the effect of the obesogenic environment on the prenatal programming of adult BAT and WAT functional activities. Moreover, the accumulation of essential factors such as lipids and triglycerides may become toxic via activation of free radical formation and inflammatory response, mitochondrial dysfunction, apoptosis, and metabolic alteration [40, 41, 42]. This underlines the importance of using this approach in our study for mimicking human fetal obesogenic environment in programming BAT, WAT and liver activity in adulthood. We have proved that the combination of maternal stress and nutritional insults produce changes in anthropometric parameters. In addition, we noticed increased adiposity and changes in the morpho-functional activity of adipose tissue in the offspring. It should be also mentioned that those changes initiate the hepatocellular reorganization and disbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines.

Our pathohistologic results have shown that the most severe changes in BAT, WAT and liver are present in the offspring of rats kept on HSFD. BAT in this group have displayed fat accumulation and perivascular inflammation. WAT was characterized by numerous hyperplastic proliferative changes and intensive leukocyte infiltrations. Interestingly, HSD induced a hypertrophic-hyperplastic type of the proliferation of white adipocytes and minor inflammation, contrary to our pathohistologic data of WAT from the rats with HFD. Moreover, excess sugar feeding during the fetal period in both groups HSD, HSFD was also a key trigger for a marked increase in the serum levels of pro-inflammatory cytokines (IL-1β, IL-8 and OB), and decrease of AdipoQ. Similar human's results were associated with the expansion in adiposity, insulin resistance, dyslipidaemia,

and atherosclerosis [42]. In addition to the presented data, a number of other studies have shown that the hypothalamus-adipose axis is a crucial system for programming systemic behavioural and defence reactions via central and peripheral signals [43]. In more recent years, researchers have shown that adipose tissues are important endocrine organs, which contribute to pro- and anti-inflammatory reactions [44, 45, 46]. There is substantial evidence that BAT has functions beyond childhood, and it participates in many physiological processes in adulthood in addition to the control of thermogenesis. Moreover, it synthesizes a unique mitochondrial uncoupling protein 1 (UCP1) and control of glucose metabolism [15]. Our data showed that the appearance of WAT in BAT in the offspring from dams fed HSD and HSFD resulted in mean BAT weight gain and visceral adiposity, which indirectly confirmed the impaired control of energy metabolism in these rats. Similar fat accumulation was noted in the liver, as in BAT, which can be analogous to human hepatosteatosis [47].

The histologic damage by acute stress in BAT and liver, which was diminished by the administration of indomethacin in both offspring with the fetal sugar-overloaded diet, can be explained by PARs. This change in the functioning of BAT, WAT and liver was confirmed by the significant rise of secretion of proinflammatory IL-1β, IL-8 in the rats fed by HSD, and HSFD. This may indicate that prenatal stress and excess of sugar caused modification of the functional activity of BAT and WAT in adulthood. Our data is supported by other researchers who indicate that ectopic deposits of fat in the intracellular form are the real risk factor of insulin resistance and induction type II diabetes [35, 48]. There is growing evidence that over-consumption of sugar contributes to postprandial hyperglycemia, and, in turn, to the increase of metabolic disorders, appetite alterations, and induced over-weight and obesity [49]. Also, the over-loading of sugar in nutrition has been implicated as a regulator of both nitric oxide and eicosanoid synthesis, the key mechanisms of cellular cytoprotective system in the gastro-intestinal tract [50, 51]. Overeating to sweet foods and sugar is a typical response to stress; taste preference to sweets is one of the physiological changes due to homeostasis- and non-homeostasis-related transformations of behavior [52]. Moreover, hyperglycemia triggers other pro-inflammatory reactions. This includes a shift in redox systems, characterized by cellular membrane injury by free radicals, as well as by the reduced circulating homocysteine levels, which follows raised oxidative stress and cellular damage [53, 54].

In the present study, we established that induction of the obesogenic environment could be represented in the laboratory by inducing stress and hyperglycemia in rats through the supplementation of drinking sucrose *ad libitum*, or by its combination with the HFD during the prenatal period. Fetal nutrition and adaptation to the obesogenic environment

has an impact on BAT in adulthood, and is characterized by abnormal quantities and proportion of BAT and WAT. These changes are attributed to the transformation of the normal WAT to its hyperplastic modification, alteration of BAT, and decrease of its anti-inflammatory properties [55]. Moreover, the liver displayed changes consistent with steatosis, a primary stage of steatohepatitis, a pre-malignant precursor of hepatocellular carcinoma [9].

CONCLUSION

Dietary insults of offspring from the dams fed by HSD, HFD or HSFD and stress induction were shown to exacerbate experimental stress resistance of BAT, WAT and liver, changing its pathophysiology and stimulating pro-inflammatory activities. The OB/AdipoQ index may be a novel, non-invasive and more sensitive biomarker for the ectopic fat accumulation and low-grade inflammation in liver and fat tissue compared with the separate values of those adipokines levels. Ectopic accumulation in BAT, intra-hepatocellular lipid and hyperplastic and hypertrophic cellular changes in the mesenteric WAT can be evaluated early by the expression of OB/AdipoQ index and levels of cytokines IL-1β and IL-8. Our data suggests that the obesogenic environment, in the early-life period, plays an important role in the severe hepatocellular injury and inflammation associated with mimicking similar to that observed in the NAFLD.

Acknowledgments. The authors are grateful to Olha Kucher, MD (Lviv Regional Pathohistology Laboratory, Ukraine) and Dr. Natalia Bojkiv, MD, PhD (Department of Laboratory Investigations, LNMU) for technical support with the research.

Limitation of study: Any investigations of dams during pregnancy related to monitoring of body weight, biochemical analysis etc. are absent in the present study. Using manual or other procedures during the gestation period could create additional alterations and pathophysiological changes in the offspring. We did not study offspring from the dams exposed to stress with the standard diet for two reasons: 1) these conditions cannot adequately reproduce the obesogenic environment and 2) technical limitation with ELISA testing to 92-94 tests.

REFERENCES

1. Iantorno, M., et al., 2014. Obesity, inflammation and endothelial dysfunction. J Biol Regul Homeost Agents. 28, 169-176.
2. Bauer, U.E., et al., 2014. Prevention of chronic disease in the 21st century: elimination of the leading preventable causes of premature. 2014. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(14)60648-6.

3. Rinaudo, P., Wang, E., 2012. Fetal programming and metabolic syndrome. Annu Rev Physiol. 74, 107-130.
4. Flier, J.S., 2012. Hormone resistance in diabetes and obesity: insulin, leptin and FGF21. Yale J Biol Med. 85, 405-414.
5. Myers, Jr.M.G., et al., 2012. Challenges and opportunities of defining clinical leptin resistance. Cell Metab. 15, 150-156.
6. Vernon, G., Baranova, A.,Younossi, Z.M., 2011. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. Aliment Pharmacol Ther. 34, 274-285.
7. Weiß, J., Rau, M., Geier, A., 2014. Non-alcoholic fatty liver disease: epidemiology, clinical course, investigation, and treatment. Dtsch Arztebl Int. 111, 447–452.
8. Attar, B.M., Van Thiel, D.H., 2013. Current concepts and management approaches in nonalcoholic fatty liver disease. The Scientific World Journal. Available from: http://dx.doi.org/10.1155/2013/481893
9. Hashimoto, E., Yatsuji, S., Tobari, M., Taniai ,M., Torii, N., Tokushige, K., et al., 2009. Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. J Gastroenterol. 44, 89-95.
10. McMullen, S., et al., 2012. A common cause for a common phenotype: the gatekeeper hypothesis in fetal programming. Med Hypotheses 78, 88-94.
11. Tews, D., Wabitsch, M., 2011. Renaissance of brown adipose tissue. Horm Res Paediatr. 75, 231-239.
12. Giralt, M., Villarroya, F., 2013. White, brown, beige/brite: different adipose cells for different functions? Endocrinology 154, 2992-3000.
13. Wu, J., Cohen, P., Spiegelman, B.M., 2013. Adaptive thermogenesis in adipocytes: is beige the new brown? Genes Dev. 27, 234-250.
14. Vrieze, A., et al., 2012. Fasting and postprandial activity of brown adipose tissue in healthy men. J Nucl Med. 53, 1407-1410.
15. Yao, X., Shan, S., Zhang, Y., Ying, H., 2011. Recent progress in the study of brown adipose tissue. Cell Biosci.1, 35.
16. Cannon, B., Nedergaard, J.A., 2004. Brown adipose tissue: function and physiological significance. Physiological Rev. 84, 277-359.
17. Madsen, L., Pedersen, L.M., Lillefosse, H.H., et al., 2010. UCP1 induction during recruitment of brown adipocytes in white adipose tissue is dependent on cyclooxygenase activity. PloS one. 5 (6): e11391. doi: 10.1371/journal.pone.001139
18. Carbone, F., La Rocca, C., Matarese, G., 2012. Immunological functions of leptin and AdipoQ. Biochimie 94, 2082-2088.

19. Cottrell, E.C.,., 2012. Reconciling the nutritional and glucocorticoid hypotheses of fetal programming. The FASEB J. 26, 1866-1874.3
20. Barker, J., et al., 2013. Foetal and childhood growth and asthma in adult life. Acta Paediatr.;102(7):732-8. doi: 10.1111/apa.12257. Epub 2013 Apr 26.
21. Barker, D.J., 2004. The developmental origins of adult disease. J. Am. Coll. Nutr.23, 588-595.
22. Barker, D.J., et al., 1993. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. Lancet. 341, 938–941.
23. Hocher, B., 2014. More than genes: the advanced fetal programming hypothesis. J. Reprod. Immunol. 104-105, 8-11.
24. Hales, C.N., Barker, DJP. , 2013. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. Int. J. Epidemiol 42, 1215-1222.
25. Enser, M., 1972. Clearing-factor lipase in obese hyperglycaemic mice (ob-ob). Biochem J. 129, 447-53.
26. Panchal, S., Brown, L., 2011. Rodent Models for Metabolic Syndrome Research. J Biomed Biotechnol. 351982 doi:10.1155/2011/351982.
27. Marchlewska-Koj, A., 1997. Sociogenic stress and rodent reproduction. Neurosc Biobeh Rev. 21, 699-703.
28. Kozar, V.V., et al., 2009. Stan humoralnoi lanky imunitetu za umov metabolichnoho syndromu na tli hipoestrohenii ta yoho farmakolohichna korektsiia [The state of the humoral component of immunity under condition of metabolic syndrome with underlying hypoestrogenia and farmacological correction]. Buk. Med. Visn. 13(4), 141-144 (in Ukrainian).
29. Verhulst, P.J., et al. 2011. M1726 role of the GPR39 receptor, a member of the ghrelin receptor family, in the regulation of glucose homeostasis in a mouse model of diet-induced obesity. J Neuroendocrinol. 23, 490-500.
30. Takagi, K., Kasuya, Y., Watanabe, K. , 1964. Studies on the drugs for peptic ulcer. A reliable method for producing stress ulcer in rats. Chem Pharm Bull (Tokyo) 12, 465-472.
31. Giordano, A., et al., 2002. Sibutramine-dependent brown fat activation in rats: an immunohistochemical study. Internat J Obes Relat Metab Disord. 26, 354-360.
32. Bezpalko, L., Gavrylyuk, O., Zayachkivska, O, Gzhegotskiy, M., 2012. Rol prenatalnoho metabolichnoho stresu u protsesakh klitynnoi reorhanizatsii pechinky (eksperymentalne doslidzhennia) [The role of prenatal metabolic stress in the processes of liver cell reorganization (experimental research)]. Tavricheskiy Medicko-biologicheskiy Vestnik 1(57), 301-302 (in Ukrainian).

33. Kleiner, D.E., Brunt, E.M., Van Natta, M., Behling, C., Contos, M.J., Cummings, O.W. et al., 2005. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 41, 1313-1321.
34. Nov, O., et al., 2013. Interleukin-1b regulates fat-liver crosstalk in obesity by auto-paracrine modulation of adipose tissue inflammation and expandability. PLoS ONE 8(1), e53626. doi:10.1371/journal.pone.0053626
35. Suganami, T., Tanaka, M., Ogawa, Y., 2012. Adipose tissue inflammation and ectopic lipid accumulation. Endocr J. 59, 849-857.
36. Zhang, Y., et al., 1994. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature. 372, 425-432.
37. Panchal, S.K., et al., 2011. High-carbohydrate high-fat diet–induced metabolic syndrome and cardiovascular remodeling in rats. J Cardiovasc Pharmacol. 57, 51-64.
38. Sato, A., et al., 2010. Antiobesity effect of eicosapentaenoic acid in high-fat/high-sucrose diet–induced obesity importance of hepatic lipogenesis. Diabetes. 59, 2495-2504.
39. Axelsen, L.N., et al., 2010. Cardiac and metabolic changes in long-term high fructose-fat fed rats with severe obesity and extensive intramyocardial lipid accumulation. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 298, R1560-R1570.
40. Tarry-Adkins, L.J., Ozanne, E.S., 2011. Mechanisms of early life programming: current knowledge and future directions. Am J Clin Nutr. 94, 1765-1771.
41. Taylor, P.D., Poston, L., 2007. Developmental programming of obesity in mammals. Exp Physiol. 92(2), 287-298.
42. Parker-Duffen, J.L., Walsh, K., 2014. Cardiometabolic effects of adiponectin. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 28, 81-91.
43. Breton, C., 2013. The hypothalamus–adipose axis is a key target of developmental programming by maternal nutritional manipulation. J Endocrinol. 216, R19-R31.
44. Jung, C., Gerde, N., Fritzenwanger, M., Figulla, H.R., 2010. Circulating levels of interleukin-1 family cytokines in overweight adolescents. Mediators Inflamm. Article ID 958403, 6 pages, doi:10.1155/2010/958403.
45. Thomas, E.L., Parkinson, J.R., Frost, G.S., Goldstone, A.P., Doré, C.J., McCarthy, J.P., et al., 2012. The missing risk: MRI and MRS phenotyping of abdominal adiposity and ectopic fat. Obesity. 20, 76–87.
46. Neuhofer, A., et al., 2013. Impaired local production of proresolving lipid mediators in obesity and 17-HDHA as a potential treatment for obesity-associated inflammation. Diabetes. 62, 1945-1956.
47. Tai, T.A.C., et al., 1996. Activation of the nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor γ promotes brown adipocyte differentiation. J. Biol Chem. 271, 29909-29914.

48. Bartelt, A., et al., 2011. Brown adipose tissue activity controls triglyceride clearance. Nat Med. 17, 200-205.6
49. Reynolds, A.N., Tekinkaya, H., Venn, B.J., 2014. The effect on day-long glycemia of consuming lower and higher glycemic index diets in people with type 2 diabetes: a randomized crossover study. J Diabetes Metab, 5, 2.
50. Geurts, L., Everard, A., Le Ruyet, P., Delzenne, N.M., Cani, P.D., 2012. Ripened dairy products differentially affect hepatic lipid content and adipose tissue oxidative stress markers in obese and type 2 diabetic mice. Agric. Food Chem. 60, 2063-2068.
51. Alssema, M., Boers, H.M., Ceriello, A., Kilpatrick, E.S., Mela, D.J., Priebe, M.G. et al., 2014. Diet and glycaemia: the markers and their meaning. A report of the Unilever Nutrition Workshop. Br J Nutr. 11, 10.
52. Zayachkivska, O., Gzregotsky, M., Ferentc, M., Yaschenko, A., Urbanovych, A., 2008. Effects of nitrosative stress and reactive oxygen scavenging systems in esophageal physiopathy under streptozotocin-induced experimental hyperglycemia. J. Physiol. Pharmacol. 59(2), 77-87.
53. Zayachkivska, O., Pshyk-Titko, I., Hrycevych, N., Savytska, M., 2014. New insight into oseophageal injury and protection in physiologically relevant animal models. J Physiol Pharmacol. 65, 295-307.
54. Mason, A.E., Daubenmier, J., Moran, P.J., Kristeller, J., Dallman, M., Lustig, R.H. et al., 2014. Increases in mindful eating predict reductions in consumption of sweets and desserts: data from the supporting health by integrating nutrition and exercise (SHINE) clinical trial. J Alternat Complement Med. 20, A17-A17.

РЕЗЮМЕ

Людмила БЕЗПАЛЬКО[1], Олена ГАВРИЛЮК[2], Оксана ЗАЯЧКІВСЬКА[1]

ВПЛИВ ПРЕНАТАЛЬНОГО СЕРЕДОВИЩА, ЩО СПРИЯЄ ОЖИРІННЮ, НА АКТИВНІСТЬ БУРОЇ ТА БІЛОЇ ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ ТА ПЕЧІНКИ В ДОРОСЛОМУ ВІЦІ

Кафедри нормальної фізіології[1], патанатомії та судової медицини[2],
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
Львів, Україна, ozayachkivska@gmail.com

***Мета**: Вивчити вплив пренатального стресу та високовуглеводної материнської дієти на морфо-функціональну активність білої (WAT) і бурої (BAT) жирової тканини і печінки в щурів-нащадків першого покоління. Визначити біомаркери предикторів неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП).*

Методи: *У дослідженні використано щурів: гестаційних самок (n=20) та їх нащадків чоловічої статі (n=92). В першому та третьому триместрі вагітності гестаційним самицям індукували соціально-емоційний стрес за моделлю Pratt, 1989 та модифікували харчування: стандартну дієту (контроль), високовуглеводну дієту (Козар, 2009), високожирову дієту (Lintermans, 2011) та їх поєднання – високовуглеводну-жирову дієту (ВВЖД). Для дослідження ефектів впливу пренатального стресу та харчування на морфо-функціональну активність BAT, WAT і печінки 3-місячним нащадкам індукували водно-іммобілізаційний стрес за Takagi, 1964 без та з модифікацією природньої цитопротекції шляхом введення індометацину. Після виведення тварин з експерименту проводили забір BAT, WAT та печінки для масометричних та патогістологічних досліджень, а також крові – для визначення вмісту IL-1β, IL-8, лептину (OB), адипонектину (AdipoQ) та індексу співвідношення лептину до адипонектину (OB/AdipoQ index).*

Результати: *Пренатальний стрес та ВВЖД ініціювали у нащадків найбільш виражені патогістологічні зміни, що проявлялись вираженою адипоцитарною реорганізацією, запаленням та гепатоцелюлярною альтерацією, які супроводжувались гіперсекрецією IL-1β (178%, $p \leq 0.001$), IL-8 (57%, $p \leq 0.001$), гіперлептинемією (34%, $p \leq 0.001$) та гіпоадипонектинемією (AdipoQ) (53%, $p \leq 0.001$) порівняно з контролем. Поєднання стресу з введенням індометацину призвело до подальшого збільшення вмісту IL-1β (213%, $p \leq 0.001$), IL-8 (27%), OB (30%, $p \leq 0.001$) та зменшення AdipoQ (64%, $p \leq 0.001$) порівняно з відповідною підгрупою контролю.*

Висновки: *Пренатальний стрес та високовуглеводний раціон вагітної викликають у нащадків порушення морфо-функціональної активності BAT, WAT та печінки, що проявляється перерозподілом жирової тканини в організмі за вісцеральним типом, ектопічним нагромадженням ліпідів, гіперпластично-гіпертрофічними змінами адипоцитів, хронічним системним запаленням та адипокіновим дисбалансом. Індекс OB/AdipoQ є чутливим неінвазивним біомаркером предикторів НАЖХП і може використовуватись для метаболічного скринінгу.*

Ключові слова: *печінка, жирова тканина, запалення, харчування, стрес, лептин, адипонектин, інтерлейкін-1β, інтерлейкін-8.*

Стаття надійшла 12. 04. 2015
Після доопрацювання 09. 06. 2015
Прийнята до друку 20.06.2015

Праці НТШ
Мед. науки 2015. Т. XLI. С. 53–63

Proc. Shevchenko Sci. Soc.
Medicine 2015. Vol. XLI. P. 53–63

Оригінальні дослідження:
Фундаментальні науки

Research:
Fundamental sciences

УДК 612.315/.32:-018.7/612.014:546.221

Назар БУЛА, Дзвенислава ХИРІВСЬКА, Олена ГАВРИЛЮК[1], Оксана ЗАЯЧКІВСЬКА

H_2S-ПОХІДНІ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ ЯК НОВІ МОДУЛЯТОРИ ЦІЛІСНОСТІ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ СТРАВОХОДУ ТА ШЛУНКА

Кафедри нормальної фізіології, [1]патанатомії та судової медицини
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
Львів, Україна, ozayachkivska@gmail.com

Вступ. *Відомо про цитотоксичні ефекти нестероїдних протизапальних препаратів (НСПЗП) у травній системі (ТС), які призводять до появи деструктивних ерозивно-виразкових і запальних пошкоджень, порушень проліферації епітеліального бар'єра, дисбіозу та моторних розладів. Застосування інгібіторів протонової помпи та Н2-блокаторів для запобігання побічної дії НСПЗП, щоб уникнути ерозивно-виразкових ускладнень у ТС, сприяє гіпергастринемії, порушенню ентеросаліваторної рециркуляції нітритів та інших природних клітинних захисних механізмів, що сприяє онкогенезу. Нещодавно ми виявили, що у підвищенні резистентності слизової оболонки стравоходу (СОС) особлива роль належить ендогенному газотрансмітеру сірководню (Гідроген сульфіду, H_2S), який легко дифундує через мембрани у клітини та змінює їхні функції через плейотропні механізми, що контролюють лейкоцитарно-ендотеліальну адгезію, запальні реакції, апоптоз, а також репарацію за рахунок зміни експресії циклооксигенази II. В останні роки було доведено важливість та обґрунтовано раціональність терапевтичного потенціалу НСПЗС для онкозахворювань ТС, тому актуальним є розробка новітніх безпечних НСПЗС без побічної цитолітичної дії.*

Мета. *Порівняти вплив H_2S-споріднених НСПЗП – АТВ-346 (у дозі 14,5 мг/кг) та АТВ-340 (у дозі 17,5 мг/кг), напроксену та аспірину (у дозах 30 мг/кг та 10 мг/кг, відповідно) на цілісність епітеліального бар'єра стравоходу та шлунка.*

Матеріали і методи. *Дослідження проведено на білих нелінійних щурів, яким упродовж 28 днів вводили препарати згідно дозволу університецького комітету з біоетики. На 29 день експерименту усім тваринам індукували гострий стрес (Takagi, 1964). Для виведення тварин з експерименту застосовували кентаміновий наркоз. Ступінь пошкодження проксимального відділу оцінювали за критеріями мікроскопічного езофагіту й гастриту згідно міжнародних гістологічних критеріїв.*

Результати. *Отримані дані свідчать, що у разі застосування АТВ-346 та АТВ-340 ознаки ураження слизової проксимального відділу менше виражені порівняно з дією напроксену та аспірину, що характеризувались альтерацією, підслизовим набряком,*

відшаруванням і злущенням епітелію у люменальний просвіт та крововиливами у стромі.

Висновки. *Дія H_2S виявляє ефективний цитопротекторний вплив на слизовий бар'єр стравоходу й шлунка, а споріднені з ним НСПЗП є перспективними для тривалого застосування з огляду на відсутність цитолітичної дії.*

Ключові слова: *цитопротекція, Гідроген сульфід, запалення, стравохід, шлунок.*

Сьогодні ушкодження травної системи (ТС) унаслідок медикаментозних впливів або як побічна дія базисної терапії є найпоширенішою проблемою у світі. Такі порушення, які виникають у різних органах або залозах ТС, зумовлюють комплексні та взаємопов'язані зміни у міжклітинних і молекулярних сигнальних мережах, проте для них характерне тривале «маскування» хвороби, що сприяє неадекватній діагностичній та лікувальній тактиці. З кожним роком в Україні та світі збільшується поширеність медикаментозних езофагітів і гастритів, які за даними літератури здатні викликати понад 70 фармакологічних препаратів, у тім числі антибіотики, бісфосфонати, нестероїдні протизапальні (НПЗП), антигіпертензивні та пероральні цукрознижувальні ліки тощо [3, 6, 7, 16, 19]. Хоча НПЗП вважають найефективнішими анальгетиками та протизапальними засобами, водночас вони можуть виявляти потужну цитолітичну дію на органи травної системи в осіб, які мають змінений патерн метаболізму арахідонової кислоти [1, 10]. Також застосування інгібіторів протонної помпи (ІПП) або Н2-блокаторів для попередження НПЗП-індукованих уражень епітеліального бар'єра викликає протилежний ефект: при поєднанні цих препаратів посилюється пошкодження слизової оболонки стравоходу (СОС) та шлунка (СОШ), порушується функціонування сфінктерного апарата та моторної активності у ТС [5, 12, 20], ентеро-саліваторної рециркуляції нітритів, розвивається гіпергастринемія, що створюють умови для онкогенезу [8, 22].

Останні 10 років експериментальні та клінічні дослідження виявили, що хронічний рецедивуючий характер неерозивних пошкоджень СОС та поява млявого запалення (в англ.: low grade inflammation) відіграє ключову роль у трансформації езофагіту в стравохід Барретта [12, 13, 23], синдрому подразненої кишки в коліт, а також виявили ефективність застосування НСПЗП для запобігання ризиків розвитку аденокарциноми стравоходу та колоректального раку [14, 21], проте їх побічна цитотолітична дія обмежує впровадження такого нового способу профілактики [4]. Тому пошук безпечних сполук таргетної дії щодо профілактики малігнізації клітин є актуальним завданням експериментальної гастроентерології. Привертає увагу розробка та впровадження новаторських засобів, які відомі як «smart drugs» (з англ.: «мудрі ліки»), володіють, окрім таргетної дії, активністю, що індукує фізіологічні захисні реакції або обмежує побічний цитотоксичний вплив.

Важливу роль у індукції запалення мають природні газотрансміттери Нітроген могооксид (NO) і Гідроген сульфід (H_2S), їхні каталітичні біорегулятори, тому вивчення функціонального значення та взаємодії NO-H_2S проводять дуже широко й інтенсивно, оскільки вони є ключовими у контролі проникливості судин і беруть участь у формуванні так званого гемодилюційного слизового бар'єра органів ТС [11]. З даних літератури відомо, що завдяки вазопротекторним ефектам NO і H_2S можна запобігти побічній дії НСПЗП та інших поширених лікувальних препаратів, що викликають ерозивно-виразкові пошкодження епітеліального бар'єра, про що свідчать результати застосування NO- і H_2S-збагачених засобів (наприклад, NO-аспірин і S-диклофенак чи АТВ 337) [9]. Оскільки засоби збагачені NO не отримали широкого поширення у клінічній практиці через їх побічну дію на серцево-судинну систему, тому дослідження впливу H_2S – похідних мають широку перспективу для гастроентерології [25]. Нещодавно ми виявили, що біосинтез H_2S значною мірою сприяє регулюванню цитопротективних і запальних процесів слизової оболонки стравоходу, зменшуючи ступінь прояву запалення та сприяючи наближенню до контрольних значень морфометричних та імунологічних показників секреції цитокінів, а також те, що зниження продукції цього медіатора призводить до загострення езофагіту [8, 15, 26].

Мета – порівняти вплив H_2S-збагачених похідних НСПЗП (H_2S-НСПЗП) АТВ-346 (H_2S-напроксен) та АТВ-340 (H_2S-аспірин) відповідно до дії напроксену й аспірину на цілісність епітеліального бар'єра стравоходу та шлунка. Ми припустили, що різке зниження синтезу H_2S за допомогою інгібування цистатіонін γ-ліази (CSE) або цистатіонін β-синтази (CBS), головних ензимів біосинтезу H_2S, може посилити НПЗП-індуковані пошкодження в СОС та СОШ, тому вважали, що треба використати також моделювання пригнічення ендогенного синтезу H_2S, застосовуючи блокаду активності CSE та CBS.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Всі експерименти проводили на щурах вагою 180-220 г (n=98) відповідно до норм Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовують для експериментальних та інших наукових цілей (1986), а також дозволу Комітету з біоетики Львівського національного медичного університету (ЛНМУ), протокол № 5 від 17. 05. 2014. Щурів утримували у стандартних умовах віварію ЛНМУ з вільним доступом до води, для виведення тварин з експерименту застосували анестезію (внутрішньом'язові ін'єкції кетаміну, 60 мг/кг$^{-1}$ (Біовет, Україна). В кожній групі було по 6-7 щурів.

Методологія дослідження охоплювала експериментальне моделювання НСПЗП-ідуковані пошкодження за допомогою введення «класичних» напроксену (в-во «Борщагівський завод», Київ, Україна), у дозі 30 мг / кг, аспірину (в-во «Борщагівський завод», Київ, Україна), у дозі 10 мг/кг, та H_2S-напроксену (АТВ-346), у дозі 14.5 мг/кг, та H_2S-аспірину (АТВ-340) у дозі 17,5 мг/кг, *per os* щодня протягом 28 днів. На 29 день експерименту всім тваринам індукували водно-імобілізаційний стрес (Takagi, 1964) [24].

Для дослідження ролі H_2S в модуляції цитопротекції СОС та СОШ тваринам *per or* вводили інгібітор CSE (пропаргілгліцин, L-propargylglycine; PAG; 25 мг/ кг), інгібітор CBS (карбоксиметил-гідроксиламін геміхлорид натрій сульфід, *O*-carboxymethylhydroxylamine; CHH, 20 мг / кг), як контроль щурі однієї групи отримували перорально плацебо (1,0 мл 0,9% NaCl). Дозозалежний ефект усіх препаратів H_2S-НСПЗП і модуляторів біосинтезу H_2S (в-во «Antibe Therapeutics Inc», Canada) апробовано у 2006-2013 рр. в лабораторних умовах J.L. Wallace, головним науковим керівником Farncombe Family Digestive Health Research Institute, McMaster University, «Antibe Therapeutics Inc, Toronto, Ontario» [25].

Після виведення тварин з експериментів взяли зразки для гістологічного аналізу з верхніх, середніх і нижніх відділів СОС, а також зі стравохідно-шлункового переходу, фундального та пілоричного відділу шлунка. Зразок крові брали з черевної вени і поміщали в ЕДТА-пробірки, піддавали центрифугуванню, відбирали плазму для майбутнього визначення рівнів прозапальних медіаторів.

Стравохід і шлунок тварин видаляли, розрізаючи в повздовжньому напрямі від пілоричного з’єднання до глотки. Поверхню слизової оболонки обережно промивали фізіологічним розчином. Градацію макроскопічних змін стравоходу проводили відповідно до рекомендацій міжнародної наукової номенклатурної групи Vevey до Лос-Анджелеської класифікаційної системи: N – нормальна слизова, відсутність видимих уражень слизової стравоходу, M – мінімальні зміни, гіперемія, набряк і рихлість, A – вогнищеві крововиливи, ерозії, аналогічне ранжування змін застосовували для СОШ [18].

Для гістологічного аналізу зразки однакового розміру зі слизової оболонки верхньої, середньої та нижньої третини стравоходу вирізали в ділянці на 2 мм нижче нижнього стравохідного сфінктера, який відокремлює шлунок від стравоходу. Були також зібрані ділянки слизової оболонки стравохідно-шлункового переходу, фундального та пілоричного відділів шлунка. Зразки фіксували в 10% формаліні і заливали в парафін. Серійні зрізи товщиною 5 мкм фарбували гематоксиліном/ еозином (Г/Е). Гісто-морфологічне оцінінювання уражень СОС та СОШ охоплю-

вало три компоненти: втрата епітелію (0 – немає, 1 – мінімальні превиразкові зміни та розшаровування, 2 – ерозія, 3 – виразка), судинні зміни (0 – немає, 1 – набряк, 2 – підслизова вазодилатація, 3 – периваскулярні крововиливи) та внутрішньоепітеліальна лейкоцитарна інфільтрація (0 – немає, 1 – легка, 2 – помірна, 3 – важка). Патоморфологічні дослідження (подвійні, сліпі) виконано відповідно до стандартів доказової медицини.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У щурів, які отримували напроксен, макроскопічно прояви пошкоджень в СОС виявили зміни М-типу, на відміну від щурів з контрольної групи, в яких відображається нормальний вигляд, що відповідав N-типу (рис. 1 A). У тварин з завчасним блокуванням вмісту H_2S гістологічними проявами напроксен-індукованого езофагіту було злущення рогового шару, втрата кератину, епітеліальне розшарування, потовщення базальної мембрани, утворення нерівномірного підепітеліального у всіх відділах стравоходу, дезорганізація м’язового шару в ділянці стравохідно-шлунко-

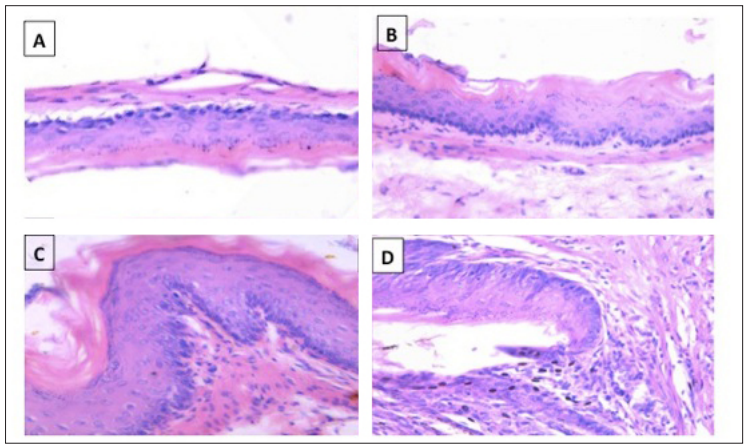


Рис. 1. Слизова оболонка стравоходу за умов норми (A)
та напроксен-індукованого езофагіту (B, C, D). Гематоксилін-еозин фарбування, ×120

вого з’єднання, застій і периваскулярний діапедез у субепітеліальних стромальних структурах (рис. 1 B, C). У стравохідно-шлунковому з’єднанні також виявлено мононуклеарну інфільтрацію з нейтрофілами (рис. 1 D). У СОШ виявлено альтеративні зміни в епітеліальних структурах: множинні ерозії, генералізовані дефекти апікальних полюсів поверхневих епітеліоцитів, міжепітеліальний набряк. Крім того, у тварин з гальмуванням біосинтезу H_2S через пригнічення активності CSE за допомогою PAG, а CBS введенням СНН виявлено виразну вазотропну реакцію в СОС та СОШ, що характеризувалась появою мікротромбів у субепітеліальний структурах і

гемодинамічними розладами. Крім того, ураження СОС супроводжувалось значним субепітеліальним набряком, ознаками обширного запалення з виразною лейкоцитарною інфільтрацією підслизового шару і збільшенням ознак дезорганізації спо-

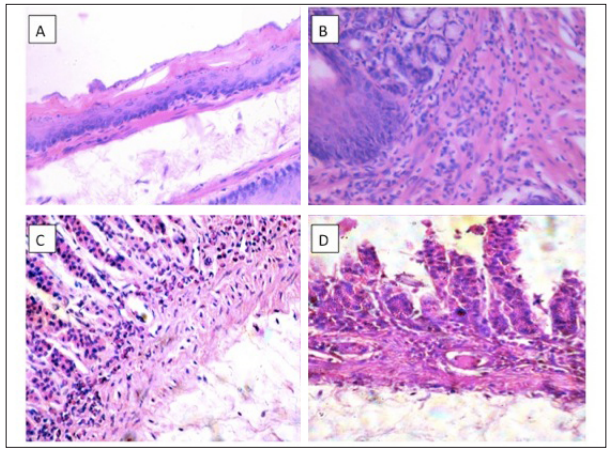


Рис. 2. Зміни слизової оболонки стравоходу (А) та шлунку (Б) за умов блокування природного синтезу цитопротекторих простагландинів аспірином. Гематоксилін-еозин фарбування, ×120

лучної тканини, а у СОШ – множинні ерозії, глибина яких поширювалась на всю товщу епітеліального шару (рис. 2 A-D). Такі прояви були зареєстровані у всіх відділах стравоходу та шлунка, що свідчить про генералізований характер індукованих НСПЗП пошкоджень.

У групі тварин, які отримували H_2S-НСПЗП під час макроскопічного оцінювання, виявлено зміни N-типу стану СОС. Під час гістологічного оцінювання ми

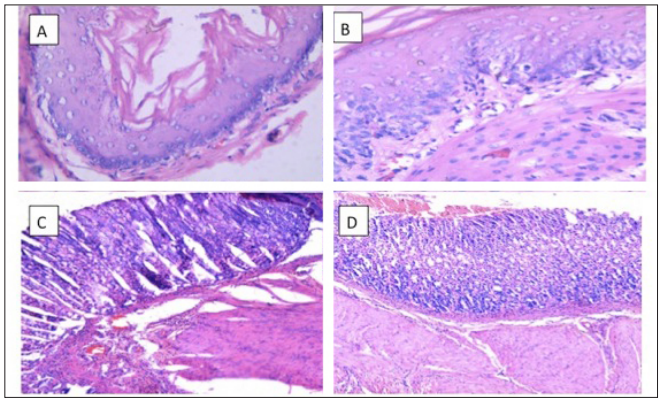


Рис. 3. Зміни слизової за умов медикаментозного езофагіту (A, B) та гастриту (C, D) за умов введення H_2S-аспірину. Гематоксилін-еозин фарбування, ×120

виявили ознаки помірного езофагіту з найвищими проявами пошкоджень у середній третині стравоходу, при відсутніх змінах у верхній і нижній третинах стравоходу та стравохідно-шлунковому з'єднанні. Застосування H_2S-НСПЗП знижувало ознаки медикаментозного езофагіту (рис. 3 A, B) та гастриту (рис. 3 C, D). З'ясували, що за умов введення H_2S-напроксену та H_2S-аспірину цілісність СОС зберілась в усіх ділянках стравоходу та стравохідно-шлункового переходу, різко зменшились ознаки ушкодження епітелію, запалення, набряк, а також змін у субепітеліальному шарі. У стравохідно-шлунковому переході виявлено зменшення інфільтрації лейкоцитів і пошкоджень м'язового шару.

У щурів, які отримували H_2S-напроксен, спостеріли збереження епітеліального бар'єра СОШ: зменшення ознак альтерації епітелію, незначне злущення епітелію у люменальний просвіт, нерівномірний субепітеліальний набряк, стаз у судинах локального кровопостачання шлунка, відсутність ознак запалення, лейкоцитарної інфільтрації. Зменшення змін у сполучній тканині свідчить про те, що H_2S поліпшує рівень кропопостачання, стан мікроциркуляторного кропоплину СОС та СОШ, покращуючи трофічні процеси залежить від впливу H_2S, а H_2S-напроксен має протизапальну та вазодилятаторну дії. Дія H_2S-аспірину призвела до витоншення епітеліального шару.

Підводячи підсумки нашого дослідження про вплив H_2S-НСПЗП на СОС та СОШ, ми виявили гетерогенність будови епітеліального бар'єра за локалізацією й ідентичність у прояві прозапального та вазотропного ефектів зумовленого впливом H_2S. Останні експериментальні та клінічні дослідження засвідчили провідну роль експресії циклооксигенази-2 у прозапальних процесах і трансформаціях езофагіту у стравохід Барретта, а згодом в аденокарциному стравоходу чи стравохідно-шлункового з'єднання або коліту у колоректальний рак [17, 21]. Проте застосування НСПЗП для профілактичних терапевтичних заходів у пацієнтів зі стравоходом Барретта або колітом часто є небезпечним, оскільки поширене використання НСПЗП з прийманням антисекреторної терапії є неоднозначним і може сприяти появі небезпечних наслідків. Такі дані свідчать про нагальну потребу створити та апробувати у преклінічних дослідженнях іновативних засобів, які б активували природні захисні механізми й одночасно знижували ризик побічної дії багатьох «класичних» НСПЗП до спричинення деструктивних пошкоджень, що призводять до кровотеч з проксимального або дистального відділу ТС. Ми виявили, що модифікація біосинтезу H_2S на тлі застосування НСПЗП може застосовуватись для моделювання ерозивно-виразкових пошкоджень у стравоході та шлунку. Літературні дані засвідчують, що у дослідженнях на генетично модифікованих тваринах визначено важливу роль біорегуляторів

сірководню CSE та CBS для обміну цистеїну і доведено, що дефіцит CBS асоціюється з гомоцистеїнемією, яка призводить до ендотеліальної дисфункції та гіпертензії. Також досліджено, що у генетично модифікованих тварин з дефіцитом CBS характерні спотворені вазотропні реакції та порушення ліпідного обміну в печінці [25]. Наші дослідження H_2S-збагачених сполук напроксену й аспірину свідчать про те, що H_2S-НСПЗП мають потенційне прикладне значення для застосування у клініці з огляду на їхню здатність поліпшувати захисні властивості СОС та СОШ через індукцію вазодилятації. Дані літератури свідчать, що така дія реалізуються через множинні механізми, а саме активування K_{ATP}-каналів, up-регулювання протизапальних генів (наприклад, HO1) і down-регулювання прозапальних генів (COX 2, FOS, IL 1в) [9]. Також H_2S виявляє здатність до гальмування адгезії й активування нейтрофільних гранулоцитів й агрегації тромбоцитів [11]. Проведене дослідження виявило, що при використанні терапії H_2S-НСПЗП у щурів зменшується ризик розвитку НСПЗП-індукованого езофагіту та гастриту, зменшуються ураження стравохідно-шлункового з'єднання. Таку мембранотропну дію H_2S-напроксену і H_2S-аспірину можна також пояснити вже дослідженими H_2S ефектами скавенджера та нейтралізатора пероксинітриту, важливої вільно радикальної цитотоксичної сполуки.

ВИСНОВКИ

НСПЗП-індуковані пошкодження слизової оболонки стравоходу характеризуються деструктивними та запальними змінами в середній, нижній третині стравоходу, стравохідно-шлунковому з'єднанні та генералізованими пошкодженнями шлунка. Модифікація синтезу ендогенного H_2S на тлі застосування НСПЗП створює нову експериментальну модель, яка може бути корисна в доклінічних дослідженнях НСПЗП-індукованих уражень СОС та СОШ. H_2S-НСПЗП є малотоксичними сполуками для епітеліального бар'єра стравоходу та шлунка через виражені цитопротекторні та протизапальні властивості, що притаманні цим похідним, які реалізовуються завдяки мембранотропним і вазотропним активностям H_2S. Подальше вивчення механізмів функціональної активності H_2S-НСПЗП та їхнього впливу на СОС та СОШ допоможе розробити ефективні превентивні заходи розвитку деструкцій і порушень проліферації, які виникають у осіб з хронічним запаленням.

БІБЛІОГРАФІЧНІ ПОСИЛАННЯ

1. Almashat, S.J., Duan, L., & Goldsmith, J.D., 2014. Non-reflux oesophagitis: A review of inflammatory diseases of the oesophagus exclusive of reflux oesophagitis. In Seminars in Diagnostic Pathology 2(31), 89-99.

2. Anderson, L.A., Johnston, B.T., Watson, R.P., Murphy, S.J., Ferguson, H.R., Comber, H., ... & Murray, L.J., 2006. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the oesophageal inflammation-metaplasia-adenocarcinoma sequence. Cancer research, 66(9), 4975-4982.
3. Avidan, B., Sonnenberg, A., Schnell, T. G., Budiman-Mak, E., & Sontag, S.J., 2001. Risk factors of oesophagitis in arthritic patients. European Journal of Gastroenterology & Hepatology, 13(9), 1095-1099.
4. Blackler, R., Syer, S., Bolla, M., Ongini, E., & Wallace, J.L., 2012. Gastrointestinal-sparing effects of novel NSAIDs in rats with compromised mucosal defence. PloS One 7, e35196.
5. Blackler, R.W., De Palma, G., Manko, A., Da Silva, G.J., Flannigan, K. L., Bercik, P., ... & Wallace, J.L., 2015. Deciphering the pathogenesis of NSAID-enteropathy 1 using proton pump inhibitors and a hydrogen sulfide-releasing NSAID. AJP Gastrointestinal and Liver Physiology 04/2015; DOI: 10.1152/ajpgi.00066.2015
6. Blackler, R.W, Gemic, B., Manko, A., Wallace, J.L., 2014. NSAID-gastroenteropathy: new aspects of pathogenesis and prevention. Curr Opin Gastroenterol 19C:11-16.
7. Bordea, M.A., Pirvan, A., Sarban, C., Margescu, C., Leucuta, D., Samasca, G., & Miu, N., 2014. Pill–induced erosive oesophagitis in children. Clujul Medical, 87(1), 15-18.
8. Bula, N., Gavriluk, E., Zayachkivska, O., 2014. Animal model of non-reflux oesophagitis via NSAID-induced injury and modification biosynthesis of hydrogen sulfide. Digestive Diseases And Sciences 8(59), 1651-1651.
9. Chan, M.V., Wallace, J.L., 2013. Hydrogen sulfide-based therapeutics and gastrointestinal diseases: translating physiology to treatments. American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology, 305(7), G467-G473.
10. Ecker, G.A., Karsh, J., 1992. Naproxen induced ulcerative oesophagitis. The Journal of Rheumatology, 19(4), 646-647.
11. Flannigan, K.L., Wallace, J.L., 2015. Hydrogen sulfide-based anti-inflammatory and chemopreventive therapies: an experimental approach. Current Pharmaceutical Design, 21(21):3012-3022.
12. Hvid-Jensen, F., Pedersen, L., Funch-Jensen, P., Drewes, A.M., 2014, Proton pump inhibitor use may not prevent high-grade dysplasia and oesophageal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus: a nationwide study of 9883 patients. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 39, 984–991.
13. Kandulski, A., & Malfertheiner, P., 2012. Gastroesophageal reflux disease – from reflux episodes to mucosal inflammation. Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology 9, 15-22.

14. Khalaf, N., Nguyen, T., Ramsey, D., & El–Serag, H.B., 2014. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and the Risk of Barrett's Oesophagus. Clinical Gastroenterology and Hepatology 12(11), 1832–1839.
15. Khyrivska, D., Hrytsevych, N., Bula, N., Pshyk-Titko, I., Savytska, M., Zayachkivska, O., Havryluk, E., 2013. Effect of CCl4 and blocking H_2S biosynthesis on oesophageal mucosa rats: model of nonerosive oesophagitis. Folia medica Cracoviensia, 54(4), 79-90.
16. Kikendall, J.W., 2007. Pill-induced oesophagitis. Gastroenterology & Hepatology, 3(4), 275.
17. Majka, J., Rembiasz, K., Migaczewski, M., Budzynski, A., Ptak-Belowska, A., Pabianczyk, R., ... & Brzozowski, T., 2010. Cyclooxygenase-2 (COX-2) is the key event in pathophysiology of Barrett's oesophagus. Lesson from experimental animal model and human subjects. Journal of Physiology and Pharmacology, 61(4), 409.
18. Modlin, I.M., Hunt, R.H., Malfertheiner, P., Moayyedi, P., Quigley, E.M., Tytgat, G.N., ... & Moss, S.F., 2009. Diagnosis and management of non-erosive reflux disease–the Vevey NERD Consensus Group. Digestion, 80 (2), 74-88.
19. Namasivayam, V., Murray, J.A., 2013. Drug-Induced Oesophageal Injury. In Principles of Deglutition Springer, New York, p. 645-656.
20. Panarelli, N.C., 2014 Drug-induced injury in the gastrointestinal tract. In Seminars in diagnostic pathology 2(31), 165-175.
21. Sadeghi, S., Bain, C.J., Pandeya, N., Webb, P.M., Green, A.C., Whiteman, D.C., 2008. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and the risks of cancers of the oesophagus. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention, 17(5), 1169-1178
22. Scneider, J.L., Zhao, W.K., Corley, D.A., 2014. Aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk of Barrett's oesophagus. Digestive diseases and sciences, 1-8.
23. Souza, R.F., 2007. Molecular mechanisms of acid exposure in Barrett's oesophagus. Inflammopharmacology, 15(3), 95-100.
24. Takagi, K., Kasuya, Y., Watanabe, K., 1964. Studies on the drugs for peptic ulcer. A reliable method for producing stress ulcer in rats. Chem Pharm Bul (Tokyo) 12, 465-472.
25. Wallace, J.L, Blackler, R.W, Chan, M.V., da Silva, G.J., Elsheikh, W., Flannnigan, K.L., et al., 2015. Anti-inflammatory and cytoprotective actions of hydrogen sulfide: translation to therapeutics. Antioxidants & redox signaling, 22(5), 398-410.36
26. Zayachkivska, O., Bula, N., Khyrivska, D., Gavrilyuk, E., & Wallace, J.L., 2015. Exposure to non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and suppressing hydrogen sulfide synthesis leads to altered structure and impaired function of the oesophagus and oesophagogastric junction. Inflammopharmacology, 23:91-99.

SUMMARY

Nazar BULA, Dzvenyslava KHYRIVSKA, Elena GAVRILYUK[1], Oksana ZAYACHKIVSKA

H_2S-DERIVATIVE NSAIDS AS NEW MODULATORS OF ESOPHAGEAL AND GASTRIC MUCOSA INTEGRITY

Department of Physiology, [1]Department of Pathology and Forestic Medicine,
Danylo Halytsky Lviv National Medical University,
Lviv, Ukraine, ozayachkivska@gmail.com

Introduction. *The non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAID) are among the key factors which can commonly cause injury in the esophagus and stomach with the dangerous consequences that dramatically limit their long-term use. At the same time, COX-2 expression has potent malignant effects and NSAID can be cytoprotective target-based therapy against cancer transformation. It has been discovered recently that hydrogen sulfide (H_2S) can act as a critical mediator of gastro-intestinal mucosal protection and repair in preclinical models of GERD and peptic ulcer. It has also been proven that the addition of a H_2S-releasing moiety to the classical NSAID structures results in NSAID-H_2S with anti-inflammatory activity. Thus, we review effects of H_2S derivate of NASID: H_2S-naproxen (ATB-346) and H_2S-aspirin (ATB-340) vs classical naproxen and aspirin during the long-term administration on esophageal and gastric injury.*

Materials and methods: *Rats were treated with vehicle (control), naproxen, aspirin, ATB-346, ATB-340 with or without being subjected to water immersion restricted stress (Takagi et al. 1964). Some subgroups of rats were pre-treated with an inhibitor of H_2S synthesis cystathionine γ-lyase (PAG; 25 mg/kg) or cystathionine β-synthase (CHH, 20 mg/kg). The damage of the oesophageal mucosa and oesophagogastric junction was estimated and scored using a histological damage index, according to Vevey's recommendations (2011).*

Results. *Treatment with naproxen and aspirin resulted in the development of severe esophagitis and damage to the esophagogastric junction with disorganization of the muscle plate and irregular submucosal oedema and induction of erosive gastritis. The NSAID-related damage of esophageal and gastric mucosa was exacerbated by inhibitors of H_2S biosynthesis PAG and CHH and attenuated by treatment with H_2S-NSAID.*

Conclusions. *The inhibition of endogenous H_2S synthesis provides a novel experimental model that can be useful in the preclinical studies of the NSAID-related non-reflux oesophagitis. H_2S-NSAID contributes significantly to esophageal and gastric mucosal defence.*

Key words: *esophagus; esophagogastric junction; stomach, Hydrogen sulfide; cystathionine γ-lyase; cystathionine β-synthase; NSAID; mucosal defence*

Стаття надійшла 25. 05. 2015
Після доопрацювання 20. 06. 2015
Прийнята до друку 02. 07. 2015

Праці НТШ
Мед. науки 2015. Т. XLI. С. 64–72
Оригінальні дослідження:
Фундаментальні науки

Proc. Shevchenko Sci. Soc.
Medicine 2015. Vol. XLI. P. 64–72
Research:
Fundamental sciences

УДК: 018.4:612-055-053.8

Лариса ДАХНО

ДОСЛІДЖЕННЯ ЩІЛЬНОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ КОМІРКОВОГО ВІДРОСТКА ВЕРХНЬОЇ ЩЕЛЕПИ В ОСІБ РІЗНОЇ СТАТІ Й АНАЛІЗ ЇЇ ВІКОВОЇ ДИНАМІКИ

Кафедра оперативної хірургії з топографічною анатомією,
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
Львів, Україна, Ldakhno@gmail.com

Вступ. *Сучасні променеві методи обстеження значно розширюють можливості дослідників, допомагаючи вивчати не лише морфологічні особливості певної ділянки, а й якісні зміни в структурі тканин та органів, визначаючи їхню щільніть.*

Мета *– визначити щільність кісткової тканини різних ділянок коміркового відростка верхньої щелепи, а також проаналізувати її вікову динаміку в осіб зрілого віку жіночої та чоловічої статі.*

Матеріали і методи. *Досліджено 42 особи, з них 22 жінки у віці 22–55 років і 20 чоловіків, віком 22–60 років без захворювань в анамнезі, які могли б вплинути на стан кісткової тканини (хронічні системні патології, метаболічні порушення). Всі обстежувані були пацієнтами «Стоматологічної клініки доктора Дахно» (м. Київ). Комп'ютерно-томографічне обстеження пацієнтам проводили лише за медичними показами. Обстежуваних поділили на 2 вікові групи: у чоловіків перша група 22–35 років; друга група 36–60 років; у жінок перша група 22–35 років; друга група 36–55 років. Дослідження проводили на спіральному 16-рядному детекторному комп'ютерному томографі TOSHIBA Activion 16. Сканування виконували в аксіальній площині паралельно до коміркового краю щелепи або паралельно до оклюзійної площини. Отримані дані у форматі DICOM опрацьовували в графічній дентальній компютерній програмі SIMPlant (Materialise Software, Бельгія) з побудовою мультипланарних, ортопантомографічних 3D реконструкцій.*

Результати. *Проведене дослідження щільності кісткової тканини шарів різних ділянок коміркового відростка верхньої щелепи, а також аналіз його вікової динаміки в осіб жіночої та чоловічої статі засвідчили, що на рівні і оральної та базальної частин коміркового відростка щільність губчастого шару кісткової тканини найнижча. На рівні оральної частини коміркового відростка найвищі показники щільності має внутрішня компактна пластинка (за винятком лівого різцевого сегмента у чоловіків першої вікової групи), а на рівні базальної частини – переважно зовнішня компактна пластинка (виняток становлять сегменти малих кутніх зубів зліва і великих кутніх зубів з обох сторін у жінок першої вікової групи; сегменти малих і великих кутніх зубів зліва у жінок другої вікової групи; сегменти малих кутніх зубів справа у чоловіків першої вікової групи; сегменти малих кутніх зубів зліва у чоловіків другої вікової групи).*

Висновки. *Показники щільності всіх трьох шарів кісткової тканини коміркових відростків характеризуються вираженою асиметрією.*

Ключові слова: *комп'ютерна томографія, кісткова тканина, верхня щелепа, вікова динаміка.*

ВСТУП

Складна будова і топографія лицевої ділянки голови, її виражений статевий диморфізм і особливості вікової динаміки привертають сьогодні увагу багатьох дослідників морфологічного та клінічного профілів [1, 2, 3, 7]. Для забезпечення якісного та максимально наближеного до фізіологічного відновлення не лише структури, а й функціональної спроможності зубощелепного апарата за різного ґенезу патологічних станів потрібно детально і всебічно вивчити вікові та статеві особливості лицевої ділянки [2, 5, 6, 7]. Передусім такий підхід має значення при вивченні верхньої щелепи, враховуючи її складну анатомічну будову, наявність верхньощелепної пазухи, що характеризується вираженим індивідуальним диморфізмом, взаємне розміщення пазухи, коренів зубів верхнього зубного ряду та кісткової тканини коміркового відростка верхньої щелепи в різні вікові періоди [1, 2, 3, 4, 7, 8]. Сучасні променеві методи обстеження значно розширюють можливості дослідників, даючи змогу вивчати не лише морфологічні особливості цієї ділянки, а й якісні зміни в структурі тканин та органів, визначаючи їхні щільності.

Мета нашої роботи – визначити щільність кісткової тканини різних ділянок коміркового відростка верхньої щелепи, а також проаналізувати його вікову динаміку в осіб зрілого віку жіночої та чоловічої статі.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктами проведених досліджень стали 42 особи, з них 22 жінки у віці 22–55 років і 20 чоловіків, віком 22–60 років без захворювань в анамнезі, які могли б вплинути на стан кісткової тканини (хронічні системні патології, метаболічні порушення). Всі обстежувані були пацієнтами «Стоматологічної клініки доктора Дахно» (м. Київ). Комп'ютерно-томографічне обстеження пацієнтам проводили лише за медичними показами. Обстежуваних поділили на 2 вікові групи: у чоловіків перша група 22–35 років; друга група 36–60 років; у жінок перша група 22–35 років; друга група 36–55 років. Дослідження проводили на спіральному 16-рядному детекторному комп'ютерному томографі TOSHIBA Activion 16. Сканування виконували в аксіальній площині паралельно до коміркового краю щелепи або паралельно до оклюзійної площини. Отримані дані у форматі DICOM опрацьовували в графічній дентальній комп'ютерній програмі SIMPlant (Materialise Software, Бельгія) з побудовою мультипланарних, ортопантомографічних 3D реконструкцій.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Проведене дослідження дало змогу визначити щільність компактних і губчастого шару кісткової тканини оральної та базальної частин коміркового відростка верхньої щелепи на рівні різцевих сегментів, сегментів малих і великих кутніх зубів з лівої та правої сторони в осіб чоловічої та жіночої статі обох вікових груп (*див. табл. 1*).

Проведений аналіз отриманих даних засвідчив, що в осіб жіночої статі обох вікових груп в оральній частині коміркового відростка найнижчу щільність має губчастий шар кісткової тканини, найвищу – внутрішня компактна пластинка. На ріві сегментів великих кутніх зубів показники щільності кісткової тканини зовнішньої та внутрішньої компактних пластинок були практично однаковими, а максимальною різниця між ними була на рівні сегментів малих кутніх зубів.

Губчастий шар кісткової тканини має найбільшу щільність на рівні різцевих сегментів для жінок обох вікових груп. В осіб першої вікової групи щільність губчастого шару на рівні сегментів малих і великих кутніх зубів різниться мінімально, а в осіб другої вікової групи найнижчою є щільність досліджуваного шару на рівні одноіменних сегментів справа, з лівого ж боку досліджуваний показник дещо вищий і на рівні сегментів великих кутніх зубів майже такий, як на рівні різців. Найбільшу симетричність показників щільності у жінок обох вікових груп в оральній частині коміркового відростка верхньої щелепи спостерігали в губчастому шарі, несиметричними є показники зовнішньої компактної пластинки, особливо у жінок другої вікової групи.

У чоловіків обох вікових груп, як і в жінок, показники щільності губчастого шару кісткової тканини оральної частини коміркового відростка верхньої щелепи значно нижчі, ніж показники щільності зовнішньої та внутрішньої компактних пластинок цієї ділянки. Показники щільності всіх трьох шарів коміркового відростка верхньої щелепи в оральній частині у чоловіків обох вікових груп не є симетричними. У чоловіків другої вікової групи внутрішня компактна пластинка має щільність вищу, ніж зовнішня, з найбільшою різницею показників на рівні сегментів малих кутніх зубів. У чоловіків першої вікової групи на рівні різцевих сегментів зліва та сегментів великих кутніх зубів справа щільність зовнішньої компактної пластинки вища, ніж внутрішньої.

У цьому випадку ділянки максимальної щільності губчастого шару кісткової тканини коміркового відростка верхньої щелепи в оральній частині збігаються з ділянками мінімальної щільності внутрішньої компактної пластинки. В базальній частині коміркового відростка верхньої щелепи і у жінок, і у чоловіків найнижчу щільність має також губчастий шар кісткової тканини.

Таблиця 1. **Щільність кісткової тканини коміркового відростка верхньої щелепи осіб чоловічої та жіночої статі обох вікових груп**

Сторона	Частиа коміркового відростка	Шар кісткової тканини	Зубо-щелепний сегмент	Жінки перша група	Жінки друга група	Чоловіки перша група	Чоловіки друга група
Права	оральна частина	зовнішня компактна	1-2	1253±558	1181±286	1246±315	1173±359
			4-5	1346±631	1141±416	1311±335	1096±325
			6-7	1426±527	1356±252	1281±313	1226±449
		губчаста кістка	1-2	406±200	411±235	356±244	456±227
			4-5	362±126	321±180	261±149	366±161
			6-7	358±189	391±229	336±144	454±277
		внутрішня компактна	1-2	1359±216	1481±348	1351±348	1296±290
			4-5	1553±248	1641±149	1486±179	1481±202
			6-7	1444±321	1366±280	1246±302	1256±260
	базальна частина	зовнішня компактна	1-2	1525±511	1666±314	1531±339	1495±359
			4-5	1602±571	1591±363	1551±388	1471±314
			6-7	1610±539	1631±249	1571±212	1646±347
		губчаста кістка	1-2	365±114	371±309	296±161	491±322
			4-5	348±158	311±154	251±116	516±260
			6-7	323±205	451±293	346±147	496±331
		внутрішня компактна	1-2	1281±232	1396±269	1331±266	1161±316
			4-5	1573±228	1441±227	1611±204	1436±276
			6-7	1610±282	1561±222	1471±289	1476±270
Ліва	оральна частина	зовнішня компактна	1-2	1182±536	1081±269	1326±278	1086±257
			4-5	1367±550	1251±369	1351±312	981±377
			6-7	1421±456	1196±401	1311±255	1176±355
		губчаста кістка	1-2	408±191	411±227	381±172	496±194
			4-5	361±158	271±109	311±133	396±245
			6-7	365±134	271±130	296±100	445±232
		внутрішня компактна	1-2	1359±276	1436±228	1286±275	1246±303
			4-5	1588±241	1736±142	1451±245	1341±319
			6-7	1452±247	1226±466	1491±300	1275±375
	базальна частина	зовнішня компактна	1-2	1501±526	1526±385	1581±332	1463±369
			4-5	1481±529	1566±359	1661±255	1251±355
			6-7	1576±308	1416±498	1586±235	1376±437
		губчаста кістка	1-2	379±189	371±278	331±157	465±308
			4-5	351±65	256±131	246±78	426±233
			6-7	398±163	331±138	306±139	441±269
		внутрішня компактна	1-2	1417±204	1336±337	1346±255	1256±289
			4-5	1557±229	1631±193	1641±181	1416±297
			6-7	1584±352	1596±315	1571±305	1286±419

Найвищі показники щільності кісткової тканини коміркового відростка верхньої щелепи в базальній частині в осіб всіх обстежуваних груп має здебільшого, зовнішня компактна пластинка; виняток становлять такі ділянки: сегментів малих кутніх зубів зліва і великих кутніх зубів з обох сторін у жінок першої вікової групи; сегментів малих і великих кутніх зубів зліва у жінок другої вікової групи; сегментів малих кутніх зубів справа у чоловіків першої вікової групи; сегментів малих кутніх зубів зліва у чоловіків другої вікової групи.

Деяку симетричність досліджуваних показників виявлено лише для губчастого шару базальної частини коміркового відростка верхньої щелепи у жінок другої вікової групи та чоловіків першої вікової групи.

Порівняння вікових показників щільності досліджуваних тканин засвідчило наявність вікової динаміки, характерної для осіб чоловічої чи жіночої статі та для різних ділянок коміркового відростка верхньої щелепи. Зокрема, в базальній частині коміркового відростка на рівні різцевих сегментів у жінок виявлено протилежну вікову динаміку щільності внутрішньої компактної пластинки з різних сторін – цей показник знижується зліва і підвищується з правого боку. У чоловіків у цій самій ділянці спостерігали симетричне зниження щільності внутрішньої компактної пластинки з одночасним, також симетричним підвищенням цього показника в губчастому шарі базальної частини коміркового відростка. Аналогічну до різцевих сегментів вікову динаміку щільності шарів кісткової тканини в базальній частині коміркового відростка у жінок спостерігаємо і на рівні сегментів малих кутніх зубів – щільність внутрішньої компактної пластинки справа знижується, а зліва підвищується. У чоловіків на рівні сегментів малих кутніх зубів у базальній частині коміркового відростка верхньої щелепи також спостерігаємо динаміку показників щільності подібну до різцевих сегментів щодо внутрішньої компактної пластинки та губчастого шару, але з достовірним зниженням показника щільності і зовнішньої компактної пластинки, проте лише з лівого боку. На рівні сегментів великих кутніх зубів у базальній частині коміркового відростка верхньої щелепи жінок вікові зміни показників щільності кісткової тканини було виявлено щодо внутрішньої компактної пластинки справа та зовнішньої компактної пластинки зліва в бік зниження, а також щодо губчастого шару кісткової тканини справа в сторону підвищення. У чоловіків на рівні сегментів великих кутніх зубів у базальній частині коміркового відростка верхньої щелепи зниження щільності кісткової тканини було виявлено для внутрішньої та зовнішньої компактних пластинок з лівого боку, підвищення – для губчастого шару кісткової тканини з обох сторін симетрично, а також для зовнішньої компактної пластинки справа.

На рівні оральної частини коміркового відростка верхньої щелепи у жінок

другої вікової групи в ділянці різцевих сегментів виявлено симетричне підвищення щільності внутрішньої компактної пластинки та зниження щільності зовнішньої компактної пластинки. Щодо щільності губчастого шару коміркового відростка в цій ділянці, то вираженої вікової динаміки ми не виявили. У чоловіків в оральній частині коміркового відростка на рівні різцевих сегментів з віком змінюється щільність всіх його шарів – симетрично знижується щільність зовнішніх і внутрішніх компактних пластинок, підвищується щільність губчастого шару. На рівні сегментів малих кутніх зубів в оральній частині коміркового відростка верхньої щелепи у жінок з віком зростає щільність внутрішньої компактної пластинки і знижується щільність зовнішньої компактної пластинки. Слабко виражену тенденцію до зниження щільності виявили також для губчастого шару кісткової тканини в цій ділянці. Всі виявлені зміни відбуваються симетрично з обох сторін. У чоловіків вікова динаміка щільності шарів кісткової тканини оральної частини коміркового відростка верхньої щелепи на рівні сегментів малих кутніх зубів має свої характерні особливості. Щільність губчастої кісткової тканини в досліджуваній ділянці у чоловіків з віком зростає, а щільність зовнішньої компактної пластинки – знижується. Показники щільності внутрішньої компактної пластинки у чоловіків у цій ділянці з віком змінюються асиметрично – знижуються з лівої сторони, справа залишаючись практично незміненими. На рівні сегментів великих кутніх зубів в оральній частині коміркового відростка верхньої щелепи у жінок з віком виявлено чітку асиметрію динаміки щільності шарів кісткової тканини. З лівої сторони в осіб другої вікової групи спостерігали зниження щільності внутрішньої та зовнішньої компактних пластинок, губчастого шару кісткової тканини обстежуваної ділянки. З правого боку виявили незначне зниження щільності лише внутрішньої компактної пластинки. Щільність губчастого шару кісткової тканини та зовнішньої компактної пластинки з правої сторони залишались незмінними порівняно з першою віковою групою. У чоловіків на рівні сегментів великих кутніх зубів в оральній частині коміркового відростка верхньої щелепи з віком симетрично зростали показники щільності губчастого шару кісткової тканини, знижувались показники щільності зовнішньої компактної пластинки. Щільність внутрішньої компактної пластинки в досліджуваній ділянці в осіб чоловічої статі, як і у жінок, з віком змінювалась асиметрично – достовірно знижувалась з лівої сторони і залишалась практично незмінною порівняно з першою віковою групою з правої сторони.

ВИСНОВКИ

Проведене дослідження щільності кісткової тканини шарів різних ділянок коміркового відростка верхньої щелепи, а також аналіз його вікової динаміки в осіб

жіночої та чоловічої статі засвідчили, що на рівні оральної (коміркова дуга) та на рівні базальної (базальна дуга) частин коміркового відростка щільність губчастого шару кісткової тканини найнижча. На рівні оральної частини коміркового відростка найвищі показники щільності має внутрішня компактна пластинка (за винятком лівого різцевого сегмента у чоловіків першої вікової групи), а на рівні базальної частини – переважно зовнішня компактна пластинка (виняток становлять сегменти малих кутніх зубів зліва і великих кутніх зубів з обох сторін у жінок першої вікової групи; сегменти малих і великих кутніх зубів зліва у жінок другої вікової групи; сегменти малих кутніх зубів справа у чоловіків першої вікової групи; сегменти малих кутніх зубів зліва у чоловіків другої вікової групи). Показники щільності всіх трьох шарів кісткової тканини коміркових відростків характеризуються вираженою асиметрією.

БІБЛІОГРАФІЧНІ ПОСИЛАННЯ

1. Gayvoronskaya, M.G., 2008. Variantnaja anatomija al'veoljarnogo otrostka verhnej cheljusti i ee znachenie v implantologii [Variant anatomy of the alveolar process of the upper jaw and its importance in implantology]. Fundamental'naja i klinicheskaja medicina : Odinnadcataja Vseros. mediko-biol. konf. molodyh issledovatelej «Chelovek i ego zdorov'e» [The fundamental and clinical medicine: Eleventh All-Russia medical and biol. conf. young researchers «Man and his health»], 74-75 (in Russian).
2. Gayvoronskiy, I.V., Tvardovskaya, M.V., Gayvoronskaya, M.G. [et al.], 2007. Kompleksnaja morfometricheskaja programma issledovanija kostnyh struktur zhevatel'nogo aparata [Integrated morphometric program of the studies of the bone structures of the masticatory apparatus]. Innovacionnye tehnologii v morfologii : materialy nauch. konf. 2, 52-55 (in Russian).
3. Kim, E., Kim, K.D., Roh, B.D. [et al.], 2003. Computed tomography as a diagnostic aid for extracanal invasive resorption. J. Endod. 29 (7), 463–465.
4. Maksyukov, S. Yu., Hajiyeva, D.N., Shahbazov, O.I., Belikova, E.S., 2012. Vozrastnye i gendernye aspekty izmenenija mineral'noj plotnosti oporno-dvigatel'nogo apparata, zubov i parodonta [Age and gender changes of the mineral density of the musculoskeletal system, teeth and periodontitis]. Fundamental'nye issledovanija 5(1), 74-79 (in Russian).
5. Orekhova, L.Yu., Dudarev, A.L., Berezkina, I.V., 2008. Sravnitel'naja harakteristika informativnoj cennosti razlichnyh metodov luchevoj diagnostiki [Comparative char-

acteristics of the informative value of various methods of radiation diagnosis]. Parodontologija 3, 48-50 (in Russian).

6. Rogatskin, D.V., 2008. Sovremennaja komp'juternaja tomografija dlja stomatologii [Modern computer tomography for dentistry]. Klinicheskaja stomatologija [Clinical Dentistry] 1, 86-90 (in Russian).
7. Rogatskin, D.V., 2010. Konusno-luchevaja komp'juternaja tomografija. Osnovy vizualizacii (Radiodiagnostika cheljustno-licevoj oblasti) [Cone-beam computer tomography. Basics of visualization (Radiodiagnostics maxillofacial part)]. GalDent (in Russian).
8. Sano, N., Kameda, T., Terashima, Y., Batbayar, N., Terada, K., 2014. Formation and development of maxillary first molars with delayed eruption. Odontology 7, 167–171.

SUMMARY

Larysa DAKHNO

BONE TISSUE DENSITY INVESTIGATION OF THE ALVEOLAR PROCESS OF THE UPPER JAW IN INDIVIDUALS OF DIFFERENT SEX AND ANALYSIS OF ITS AGE DYNAMICS

Department of Operative Surgery with Topographic Anatomy
Danylo Halytskyi Lviv National Medical University. Lviv, Ukraine,
Ldakhno@gmail.com

Modern radial methods of examination increase opportunities of researchers and allow them to study not only morphological peculiarities of the area but also quantitative changes in the structure of tissues and organs, by the definition of their density.

The aim *of the research is to determine the bone tissue density of the different parts of the alveolar process of the upper jaw and also to analyze its age dynamics in male and female individuals of mature age.*

Materials and methods. *The object of our investigation were 42 persons (22 female at the age of 22–55 and 20 male at the age of 22–60, without any diseases in anamnesis, which could influence the bone tissue state, such as chronic systemic pathology or metabolic disorders). All of the examined persons were patients of the "Dental Clinic of doctor Dakhno" (Kyiv). Computer tomographic examination was performed only if required by patient's medical condition. All examined persons were divided into 2 age groups: the age range of the first male group was 22–35 while the second male group – 36–60; the age range of the first female group was 22–35, while the second female group – 36–55. The investigation was done on the spirally 16-rows detective computer tomograph TOSHIBA Activion 16. Scanning was carried out in the axial plane parallel to the alveolar process of the jaw or parallel to the occlusal plane. The received data on the format of DICOM was handled in the graphic dental computer program SIMPlant (Materialise Software, Belgium) with the construction of the multiplanar, orthopantomogtaphic 3D reconstructions.*

Results. *The bone tissue density investigation of the layers of different alveolar process areas of the upper jaw and deep analysis of its age dynamics in male and female testified that the bone tissue spongeous layer density of the alveolar process is the lowest on the level of oral (alveolar arch) and on the level of basal (basal arch) parts of the alveolar process. The internal compact lamina has the highest density indexes on the level of oral part of the alveolar process (except for the left incisor segment in male of the first age group), external compact lamina has the highest density indexes – on the level of basal part (except for the molar on both sides and premolar segments on the left side in female of the first age group; premolar and molar segments on the left side in female of the second age group; premolar segments on the right in male of the first age group; premolar segments on the left in male of the second age group).*

Conclusion. *The density indexes of all three layers of the bone tissue of the alveolar process are characterized by the expressed asymmetry.*

Key words: *computer tomography, bone tissue, upper jaw, age-related changes.*

Стаття надійшла 15. 06. 2015
Після доопрацювання 30. 06. 2015
Прийнята до друку 02. 07 2015

Праці НТШ
Мед. науки 2015. Т. XLI. С. 73–83

Proc. Shevchenko Sci. Soc.
Medicine 2015. Vol. XLI. P. 73–83

Оригінальні дослідження:
Фундаментальні науки

Research:
Fundamental sciences

УДК 611.716.4-018.4:612-053.8-055

Роман КРИНИЦЬКИЙ, Зоряна МАСНА

АНАЛІЗ ЩІЛЬНОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ОСНОВНОЇ ТА КОМІРКОВОЇ ЧАСТИН НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ У ВІКОВІЙ ДИНАМІЦІ ДЛЯ ОСІБ РІЗНОЇ СТАТІ

Кафедра нормальної анатомії,
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
Львів, Україна, masna.zz@gmail.com

Вступ. *В стоматологічній практиці перед хірургічним втручанням, при ортодонтичному лікуванні та підготовці до різних видів протезування, щоб запобігти розвитку ускладнень, потрібне радіовізіографічне обстеження щелепно-лицевої ділянки пацієнта, під час якого можна дослідити щільність кісткової тканини в одиницях сірості на різних ділянках кістки.*

Мета *нашої роботи – вивчити вікову динаміку щільності кісткової тканини нижньої щелепи в осіб чоловічої та жіночої статі у різних вікових групах за умов збереження цілісності зубних рядів.*

Матеріали і методи. *Вивчили 100 радіовізіограм отриманих у стоматологічних поліклініках м. Львова. Паспортизовані знімки поділили на 4 групи, по 25 знімків пацієнтів у віці 22–35 років і 36–60 років чоловіків і жінок, відповідно. Для виконання знімків і проведення вимірів щільності тканин використано дентальний радіовізіограф фірми SIEMENS з програмним забезпеченням TROPHY RADIOLOGY. Щільність кісткової тканини вимірювали в умовних одиницях сірості (УОС) на рівні пришийкової та приверхівкової ділянки кореня зуба нижньої щелепи та в ділянці основи тіла нижньої щелепи на рівні різцевих сегментів, сегментів ікол і малих кутніх зубів, сегментів великих кутніх зубів.*

Результати. *Проведений аналіз порівняння показників щільності кісткової тканини основної та коміркової частин щелепи на рівні різних сегментів та їхньої вікової динаміки в осіб чоловічої та жіночої статі допоміг з'ясувати таке:*

Щільність кісткової тканини на рівні сегментів різців, ікол і малих кутніх зубів у всіх обстежуваних групах є найвищою в ділянці основної частини нижньої щелепи, найнижчою – в пришийковій; на рівні сегментів великих кутніх зубів найвищою є щільність кісткової тканини у приверхівковій ділянці коміркового відростка, найнижчою, як і на рівні інших сегментів, – у пришийковій ділянці.

З віком, у чоловіків і у жінок, щільність кісткової тканини нижньої щелепи знижується, де вікова динаміка досліджуваного показника в осіб чоловічої та жіночої статі найменше виражена на рівні різцевих сегментів, а найбільше виражена – на рівні сегментів ікол і малих кутніх зубів.

У приверхівковій та пришийковій ділянках коміркової частини, а також в ділянці основної частини нижньої щелепи щільність кісткової тканини у чоловіків і в жінок найнижча на рівні різцевих сегментів і найвища на рівні сегментів великих кутніх зубів (за винятком пришийкової ділянки в осіб чоловічої та жіночої статі другої вікової групи, де найнижчі показники щільності були на рівні сегментів ікол і малих кутніх зубів).

Висновки. *Найвищі показники щільності кісткової тканини нижньої щелепи у всіх досліджуваних ділянках виявили в осіб жіночої статі першої вікової групи, а найнижчі – в осіб чоловічої статі другої вікової групи (за винятком пришийкової ділянки на рівні різцевих сегментів, де найвищою є щільність кісткової тканини у чоловіків першої вікової групи та сегмент великих кутніх зубів на рівні основної частини нижньої щелепи, де найнижчою є щільність кісткової тканини у жінок другої вікової групи).*

Ключові слова*: щільність кісткової тканини, радіовізіографія, кісткова тканина, нижня щелепа, вікова динаміка.*

ВСТУП

Перебудова кісткової тканини щелеп не закінчується з ростом і формуванням черепа, а триває впродовж всього життя у вигляді двох взаємно протилежних процесів – кісткоутворення та резорбції [1, 6]. Залежно від переважання одного з цих процесів змінюється структура та фізичні якості кістки [1, 4, 6]. Радіовізіогрфічне обстеження дає змогу виявити не тільки структурні особливості і зміну стану кісткової тканини, а й визначити її щільність, а при повторних обстеженнях пацієнта виявити особливості вікової динаміки цього показника [2, 3, 4, 5, 6].

Мета – вивчити вікову динаміку щільності кісткової тканини нижньої щелепи в осіб чоловічої та жіночої статі у різних вікових групах за умов збереження цілісності зубних рядів.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети вивчили 100 радіовізіограм отриманих у стоматологічних поліклініках м. Львова. Паспортизовані знімки було поділено на 4 групи, по 25 знімків пацієнтів у віці 22–35 років і 36–60 років чоловіків і жінок, відповідно. Для виконання знімків і проведення вимірів щільності тканин використано дентальний радіовізіограф фірми SIEMENS з програмним забезпеченням TROPHY RADIOLOGY. Щільність кісткової тканини вимірювали в умовних одиницях сірості (УОС) на рівні пришийкової та приверхівкової ділянки кореня зуба нижньої щелепи та в ділянці основи тіла нижньої щелепи на рівні різцевих сегментів, сегментів ікол і малих кутніх зубів, сегментів великих кутніх зубів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Проведене радіовізіографічне дослідження тіла нижньої щелепи дало підстави визначити показники щільності кісткової тканини основної та коміркової частин щелепи на рівні різцевих сегментів, сегментів ікол і малих кутніх зубів і

сегментів великих кутніх зубів, а також простежити особливості вікової динаміки досліджуваних показників у осіб чоловічої та жіночої статі (*табл. 1*)

Таблиця 1

Вікова динаміка показників щільності кісткової тканини основної та коміркової частин щелепи на рівні різцевих сегментів, сегментів ікол та малих кутніх зубів і сегментів великих кутніх зубів у осіб чоловічої та жіночої статі (M±m)

Обстежувана група		Різцеві сегменти			Сегменти ікол і малих кутніх зубів			Сегменти великих кутніх зубів		
		пришийкова ділянка коміркової частини	приверхівкова ділянка коміркової частини	основа тіла нижньої щелепи	пришийкова ділянка коміркової частини	приверхівкова ділянка коміркової частини	основа тіла нижньої щелепи	пришийкова ділянка коміркової частини	приверхівкова ділянка коміркової частини	основа тіла нижньої щелепи
Чоловіки	22–35 років	114,8 ± 3,372	115,4 ± 3,239	116,2 ± 3,059	116,6 ± 2,868	125,2 ± 3,576	131,8 ± 4,471	135,8 ± 3,636	142,0 ± 3,651	139,0 ± 3,884
	36–60 років	95,8 ± 3,579	96,8 ± 3,134	101,0 ± 3,342	92,0 ± 3,851	97,4 ± 4,063	102,0 ± 4,153	115,2 ± 4,238	124,6 ± 3,883	121,5 ± 4,377
Жінки	22–35 років	111,8 ± 4,122	119,2 ± 4,219	124,4 ± 4,352	127,0 ± 2,677	136,6 ± 2,734	134,4 ± 4,764	141,6 ± 4,706	151,0 ± 4,431	148,0 ± 4,699
	36–60 років	102,2 ± 4,032	105,8 ± 4,460	109,0 ± 3,488	96,0 ± 4,761	106,8 ± 5,007	112,4 ± 5,173	119,8 ± 3,824	129,2 ± 4,180	120,8 ± 4,767

Аналіз щільності різних ділянок кісткової тканини нижньої щелепи на рівні різцевого сегмента у чоловіків 22–35-річного віку засвідчив, що вимірюваний показник у пришийковій і приверхівковій ділянках коміркового відростка є практично однаковим, а в ділянці основи кістки мінімально різниться в сторону збільшення. У чоловіків другої вікової групи щільність кісткової тканини на рівні різцевого сегмента має більший діапазон різниці, а найнижчі показники зареєстровано в приверхівковій ділянці, дещо вищі – в пришийковій і найвищі – у ділянці основи кістки.

Натомість у жінок в обох вікових групах спостерігали виражену різницю між досліджуваними показниками у різних ділянках різцевого сегмента коміркового відростка нижньої щелепи, де більшу різницю показників реєстрували у жінок першої вікової групи. В обох вікових групах, як і в чоловіків 36–60-річного віку, найнижчими

були показники щільності кісткової тканини у пришийковій ділянці, дещо вищими – у приверхівковій і найвищими – в ділянці основи нижньої щелепи (рис. 1).

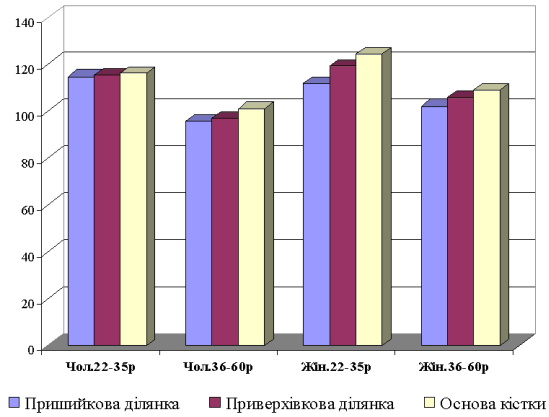


Рис. 1. Щільність кісткової тканини ділянок нижньої щелепи в осіб чоловічої та жіночої статі різних вікових груп на рівні різцевих сегментів

Щільність кісткової тканини різних ділянок нижньої щелепи на рівні сегментів ікол і малих кутніх зубів у чоловіків обох вікових груп мала подібне співвідношення – найнижчі показники були зареєстровані в пришийковій ділянці, найвищі – у ділянці основи кістки (рис. 2). Таке ж співвідношення досліджуваних показників спостерігали у жінок другої вікової групи. Натомість у жінок першої вікової групи найвищими були показники щільності кісткової тканини на рівні приверхівкової ділянки, найнижчими досліджувані показники, як і в усіх інших обстежуваних групах, були на рівні пришийкової ділянки, а показники щільності кісткової тканини на рівні основи кістки займали проміжне значення (рис. 2).

Зовсім інше співвідношення показників щільності ділянок нижньої щелепи спостерігали на рівні сегментів великих кутніх зубів. Щільність кісткової тканини в цьому сегменті у всіх вікових групах чоловіків і жінок, подібна – найвища у приверхівковій ділянці, найнижча – у пришийковій ділянці і проміжне положення займає основа кістки (рис. 3).

Аналіз вікової динаміки щільності кісткової тканини коміркової частини нижньої щелепи на рівні різних зубощелепних сегментів засвідчив, що у всіх досліджуваних ділянках вікова динаміка цього показника була подібною – щільність кісткової тканини з віком знижується у чоловіків і у жінок (рис. 4, 5).

В осіб чоловічої та жіночої статі вікова динаміка щільності кісткової тканини

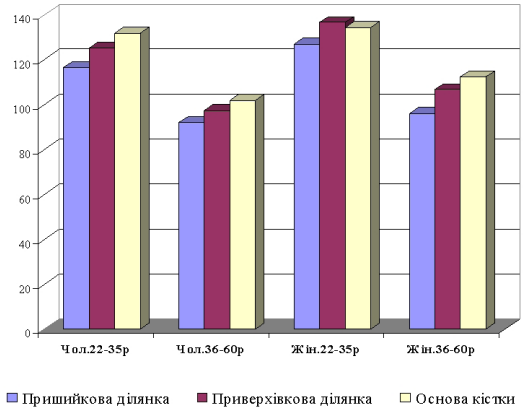


Рис. 2. Щільність кісткової тканини ділянок нижньої щелепи в осіб чоловічої та жіночої статі різних вікових груп на рівні сегментів ікол і малих кутніх зубів

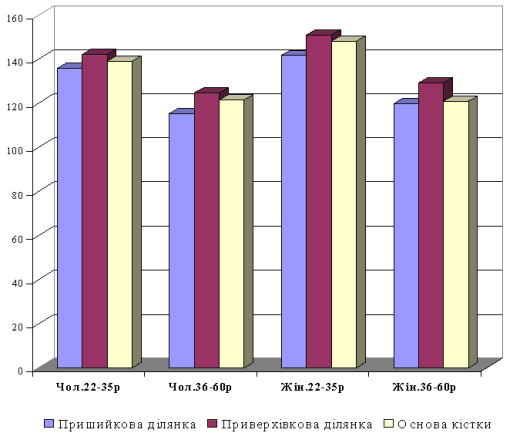


Рис. 3. Щільність кісткової тканини ділянок нижньої щелепи в осіб чоловічої та жіночої статі різних вікових груп на рівні сегментів великих кутніх зубів

коміркової частини нижньої щелепи найменше виражена на рівні різцевих сегментів, а найбільше виражена – на рівні сегментів ікол і малих кутніх зубів (рис. 4, 5).

Проведений порівняльний аналіз щільності кісткової тканини осіб різної статі у віковій динаміці на різних рівнях коміркової частини нижньої щелепи засвідчив, що у пришийковій ділянці досліджуваний показник є найвищим у осіб жіночої статі першої вікової групи на рівні сегментів ікол, малих та великих кутніх зубів, і лише на рівні різцевих сегментів його незначно перевищує показник першої вікової групи осіб чоловічої статі. Найнижчу щільність на рівні всіх досліджуваних сегментів

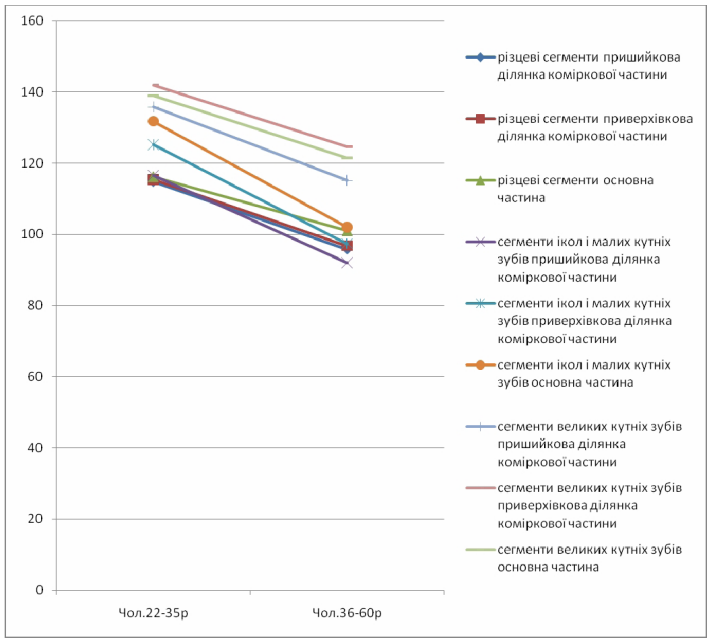


Рис. 4. Вікова динаміка щільності кісткової тканини різних ділянок коміркової частини нижньої щелепи у чоловіків

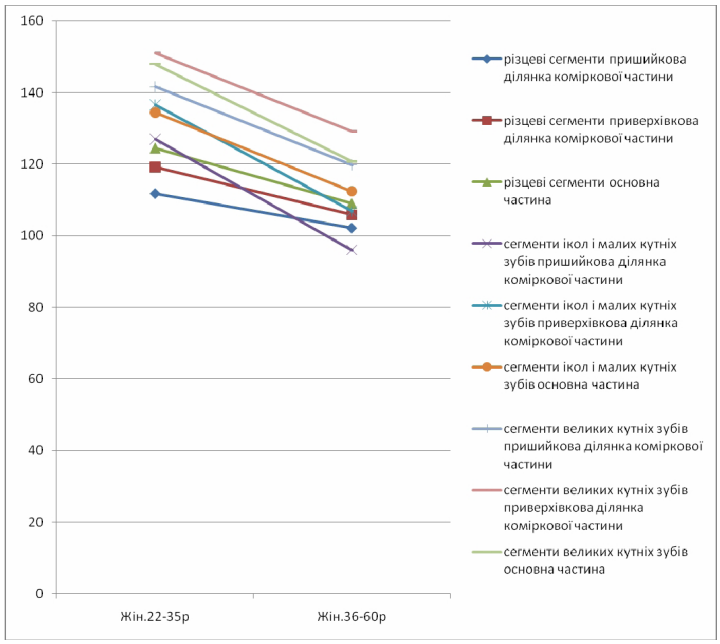
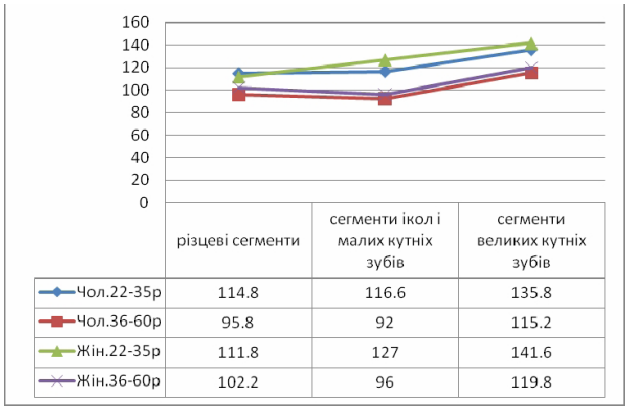


Рис. 5. Вікова динаміка щільності кісткової тканини різних ділянок коміркової частини нижньої щелепи у жінок

виявлено у чоловіків другої вікової групи (рис. 6). У всіх обстежуваних групах щільність кісткової тканини у пришийковій ділянці найвища на рівні сегментів великих кутніх зубів, а найнижча – на рівні сегментів ікол і малих кутніх зубів у

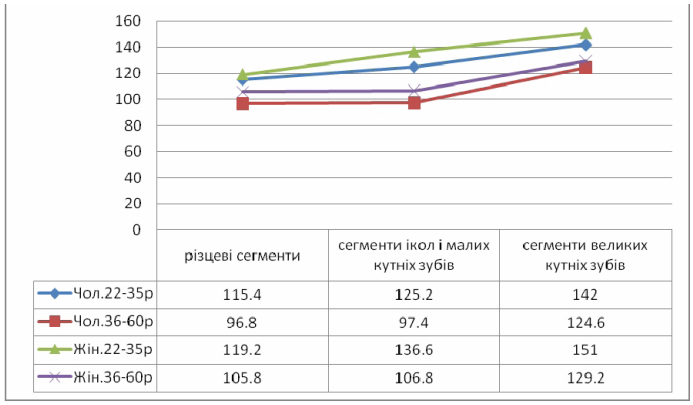


	різцеві сегменти	сегменти ікол і малих кутніх зубів	сегменти великих кутніх зубів
Чол.22-35р	114.8	116.6	135.8
Чол.36-60р	95.8	92	115.2
Жін.22-35р	111.8	127	141.6
Жін.36-60р	102.2	96	119.8

Рис. 6. Щільність кісткової тканини коміркової частини нижньої щелепи осіб різних вікових груп чоловічої та жіночої статі у пришийковій ділянці

жінок та чоловіків другої вікової групи, на рівні різцевих сегментів у осіб обох статей першої вікової групи (рис. 6).

Для приверхівкової ділянки виявлено найвищі показники щільності кісткової тканини на рівні сегментів великих кутніх зубів, а найнижчі – на рівні різцевих сегментів у всіх обстежуваних групах (рис. 7). Найвищими досліджувані показники на рівні всіх сегментів коміркової частини нижньої щелепи у приверхівковій ділянці були виявлені у жінок першої вікової групи, а найнижчими – у чоловіків другої вікової групи (рис. 7).

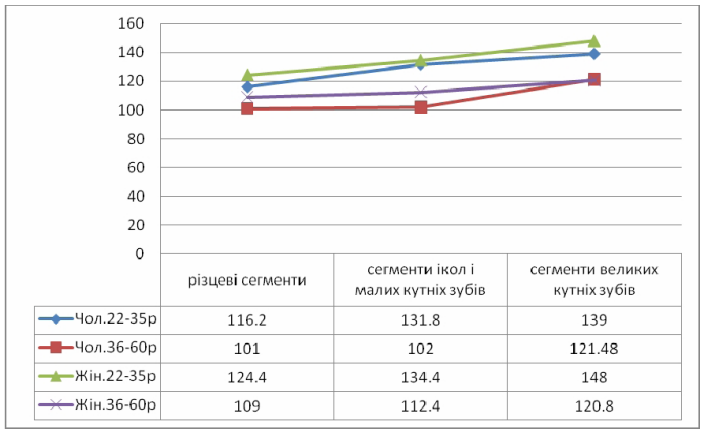


	різцеві сегменти	сегменти ікол і малих кутніх зубів	сегменти великих кутніх зубів
Чол.22-35р	115.4	125.2	142
Чол.36-60р	96.8	97.4	124.6
Жін.22-35р	119.2	136.6	151
Жін.36-60р	105.8	106.8	129.2

Рис. 7. Щільність кісткової тканини коміркової частини нижньої щелепи осіб різних вікових груп чоловічої та жіночої статі у приверхівковій ділянці

Аналіз показників щільності кісткової тканини коміркової частини нижньої щелепи осіб різних вікових груп чоловічої та жіночої статі у ділянці основної частини засвідчив, що, подібно до пришийкової та приверхівкової ділянок, найвищу щільність тут виявили на рівні сегментів великих кутніх зубів, а найнижчу – на рівні різцевих сегментів (рис. 8). У цій ділянці досліджуваний показник також найвищий у осіб жіночої статі першої вікової групи, а найнижчий – у чоловіків другої вікової групи (за винятком сегментів великих кутніх зубів, де найнижчу щільність кісткова тканина має у жінок другої вікової групи).

Результати проведених досліджень також допомогли виявити, що у пришийковій, приверхівковій ділянках і в ділянці основної частини нижньої щелепи у жінок першої вікової групи щільність кісткової тканини підвищується поступово і рівномірно від різцевих сегментів до сегментів великих кутніх зубів (рис. 6–8). У чоловіків першої вікової групи досліджуваний показник у пришийковій ділянці мінімально зростає на рівні сегментів ікол і малих кітніх зубів, різко підвищується на рівні сегментів великих кутніх зубів; у приверхівковій ділянці зростає поступово від різців до молярів, а в ділянці основної частини різко зростає на рівні ікол і премолярів, незначно змінюється на рівні сегментів великих кутніх зубів (рис. 6–8). В осіб другої вікової групи чоловічої та жіночої статі щільність кісткової тканини у пришийковій і приверхівковій ділянках незначно змінюється на рівні сегментів ікол та малих кутніх зубів порівняно з різцевими сегментами і різко зростає на рівні сегментів великих кутніх зубів (рис. 6–8). Подібним є розподіл щільності на рівні різних сегментів основної частини нижньої щелепи у чоловіків другої вікової групи (рис. 8). У жінок другої вікової групи щільність кісткової тканини в ділянці основної



	різцеві сегменти	сегменти ікол і малих кутніх зубів	сегменти великих кутніх зубів
Чол.22-35р	116.2	131.8	139
Чол.36-60р	101	102	121.48
Жін.22-35р	124.4	134.4	148
Жін.36-60р	109	112.4	120.8

Рис. 8. Щільність кісткової тканини коміркової частини нижньої щелепи осіб різних вікових груп чоловічої та жіночої статі у ділянці основної частини

частини зростає поступово, рівномірно від різцевих сегментів, де досліджуваний показник найнижчий, до сегментів великих кутніх зубів (рис. 8).

ВИСНОВКИ

Проведений аналіз порівняння показників щільності кісткової тканини основної та коміркової частин щелепи на рівні різцевих сегментів, сегментів ікол та малих кутніх зубів і сегментів великих кутніх зубів, їхньої вікової динаміки в осіб чоловічої і жіночої статі допоміг виявити, що: щільність кісткової тканини на рівні сегментів різців, ікол та малих кутніх зубів у всіх обстежуваних групах є найвищою в ділянці основної частини нижньої щелепи, найнижчою – в пришийковій; на рівні сегментів великих кутніх зубів найвищою є щільність кісткової тканини у приверхівковій ділянці коміркового відростка, найнижчою, як і на рівні інших сегментів, – у пришийковій ділянці.

З віком, у чоловіків і у жінок, щільність кісткової тканини нижньої щелепи знижується, де вікова динаміка досліджуваного показника у осіб чоловічої та жіночої статі найменше виражена на рівні різцевих сегментів, а найбільше виражена – на рівні сегментів ікол і малих кутніх зубів.

У приверхівковій і пришийковій ділянках коміркової частини, а також у ділянці основної частини нижньої щелепи щільність кісткової тканини у чоловіків і у жінок є найнижчою на рівні різцевих сегментів і найвищою на рівні сегментів великих кутніх зубів (за винятком пришийкової ділянки в осіб чоловічої та жіночої статі другої вікової групи, де найнижчі показники щільності були на рівні сегментів ікол і малих кутніх зубів).

Найвищі показники щільності кісткової тканини нижньої щелепи у всіх досліджуваних ділянках виявлено в осіб жіночої статі першої вікової групи, а найнижчі – в осіб чоловічої статі другої вікової групи (за винятком пришийкової ділянки на рівні різцевих сегментів, де найвищою є щільність кісткової тканини у чоловіків першої вікової групи та сегмент великих кутніх зубі на рівні основної частини нижньої щелепи, де найнижчою є щільність кісткової тканини у жінок другої вікової групи).

БІБЛІОГРАФІЧНІ ПОСИЛАННЯ

1. Korol, D.M., Tkachenko, I.M., Alyekunov, H. Yu., Bilyj, S.M., 2011. Stan kistkovoi tkanyny shchelep za danymy histohramnoi morfometrii ortopantomohram [Condition of jaw bone tissue according to the histogram morphometry orthopantomogram data]. Ukrainskyi stomatolohichnyi almanakh 6, 6-8 (in Ukrainian).

2. Masna, Z.Z., Pavliv, Kh.I., Chaikovska, S.Yu. [et al.], 2013. Zakonomirnosti vikovoi perebudovy komirkovoi chastyny nyzhnoi shchelepy v ontohenezi [Age changes regularities cellular part of the lower jaw in ontogenesis]. Materials of the XII Congress of Ukrainian Medical Association, 302-303. (in Ukrainian).
3. Masna, Z.Z., Harasym, Kh.I., Krynytskyj, R.P., Dakhno, L.O., 2010. Vykorystannia mozhlyvostei radioviziohrafii dlia diahnostyky stanu kistkovoi tkanyny [Use of opportunities radiovisiography to diagnose the state of bone tissue]. Materials of scientific Congress. IV International Pirogov reading. V Congress of anatomists, histologists, embryologists and topography specialists of Ukraine 2010, p. 76 (in Ukrainian).
4. Pavliv, Kh.I., Chaikovska, S.Yu., Krynytskyj, R.P., 2013. Opredelenie plotnosti mineralizirovannyh tkanej i rannjaja diagnostika metabolicheskih narushenij [Determination of the density of mineralized tissues and early diagnostics of metabolic disorders]. Sovremennye asiekty reabilitacii v medicine. Materialy VI mezhdunarodnoj konferencii 2013 [Modern aspects of rehabilitation medicine. Materials VI International Conference 2013], 343 (in Russian).
5. Saphonova, Yu.S., 2004. Morfologicheskie i klinicheskie aspekty ispol'zovanija radioviziografii dlja issledovanija vozrastnoj dinamiki plotnosti tverdyh tkanej zubov [The morphological and clinical aspects of the radiovisiography use for the research of age dynamics density of hard dental tissues]. Sovremennye aspekty fundamentalnoj i prikladnoj morfologi [Modern aspects of fundamental and applied morphology], 202-205 (in Russian).
6. Stupnytskyj, R.M., 2008. Tsytokinovyi status u osib iz riznoiu shchilnistiu kistkovoi tkanyny alveoliarnykh vidrostkiv [Cytokine status in patients with different densities of bone tissue alveolar processes]. Ukrainskyi stomatolohichnyi almanakh [Ukr. dental almanac] 1, 4-6 (in Ukrainian).

SUMMARY

Roman KRYNYTSKYJ, Zoryana MASNA

ANALYSIS OF BONE TISSUE DENSITY OF THE BASE AND ALVEOLAR PARTS OF THE MANDIBLE IN AGE DYNAMICS FOR MALES AND FEMALES

Department of Normal Anatomy
Danylo Halytsky Lviv National Medical University. Lviv, Ukraine, masna.zz@gmail.com

The change of the bone tissue of jaws does not end with the growth and formation of the skull, but continues throughout life as two mutually opposing processes: bone

formation and resorption. Depending on the predominance of one of these processes, the change of structure and physical qualities of bone takes place. At present radiovisiographic examination of patient's maxillofacial region is necessary in dental practice before surgery for the orthodontic treatment and preparation for different types of prosthesis to prevent the development of complications, during which one may investigate bone tissue density in units of gray in different parts of the bone.

The aim. *The purpose of our article was to study the age dynamics of the bone tissue density of the mandible in males and females in different age groups while preserving the integrity of dentition.*

Materials and methods*. In the course of research we studied 100 radiovisiography images obtained in the dental clinics of Lviv. The dental RVG SIEMENS with TROPHY RADIOLOGY software was used to take images and make measurements of the tissue density.*

The categorized images were divided into 4 groups, 25 images each, of patients aged 22–35 and 36–60, males and females respectively. The bone tissue density was measured in the standard units of gray at the level of cervical and apical areas of the root of tooth of the mandible and in the area of base of the mandible body at the level of incisal segments, segments of canines and premolars and segments of molar teeth.

Results*. Our study of age and sex characteristics of the bone tissue density in different segments of the mandible body allowed determining the age dynamics of change, characteristic of individuals of both genders, in particular, decrease in the bone tissue density of the mandible in the age aspect, both in men and women. At the same time age dynamics of the studied parameters in both male and female patients is the least severe at the level of incisal segments, being the most severe at the level of segments of canines and premolar teeth. In the apical and cervical areas of the alveolar part, and in the area of the mandible base, the bone tissue density both in males and females is the lowest at the level of incisal segments, and the highest at the level of the segments of molar teeth (except the cervical area in males and females of the second age group, where the lowest density parameters were at the level of segments of canines and premolar teeth).*

Conclusion*. The highest parameters of the bone tissue density of the mandible in all the investigated areas were found in females of the first age group, and the lowest ones were found in males of the second age group (except cervical area at the level of incisal segments where the highest bone tissue density was in men of the first age group, and the segment of molar teeth at the level of the mandible base where bone tissue density was the lowest in women of the second age group).*

Key words*: bone tissue density, radiovisiography, bone tissue, mandible, age dynamics.*

Стаття надійшла 15. 06. 2015
Після доопрацювання 30.06. 2015
Прийнята до друку 02. 07. 2015

Праці НТШ
Мед. науки 2015. Т. XLI. С. 84–91
Оригінальні дослідження:
Фундаментальні науки

Proc. Shevchenko Sci. Soc.
Medicine 2015. Vol. XLI. P. 84–91
Research:
Fundamental sciences

УДК: 616.61-006.6-076.4

Соломія ФЕДЕВИЧ, Юрій ПОСПІШІЛЬ, Юліан КИЯК, Василь КОВАЛИШИН

УЛЬТРАСТРУКТУРА ГІАЛІНОВИХ ГЛОБУЛ ТУМОРОЗНОГО ВУЗЛА ПРИ ВИСОКОДИФЕРЕНЦІЙОВАНОМУ (G1) СВІТЛОКЛІТИННОМУ РАКУ НИРКИ

Кафедра патологічної анатомії та судової медицини,
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
Львів, Україна, solomiya.fedevych@gmail.com

Вступ. *Наявність гіалінових глобул (ГГ) у цитоплазмі ракових клітин (РК) епітеліальних новотворів нирки пов'язують з високим ступенем поліморфізму ядер і схильністю до метастазування. Генез і патоморфологія ГГ уточнюється.*

Мета дослідження *– вивчити генеративні та дегенеративні процеси, пов'язані зі станом ГГ паренхіматозних клітин і неклітинних компонентів туморозного вузла при високодиференційованому (G1) світлоклітинному раку нирки на ультраструктурному рівні.*

Матеріали і методи. *Ультраструктурно дослідили три випадки під час операційних біопсій туморозного вузла при високодиференційованій (G1) конвенціональній світлоклітинній карциномі нирки людини. Клінічний діагноз зазначених новотворів – рак нирки T1a.*

Результати досліджень. *Виявлено, що в складі ракових тубул туморозного вузла наявні РК різної електронної щільності. Електроннощільні РК найменші за розмірами, максимально заповнені гранулами глікогену, гранулярною ендоплазматичною сіткою (ГЕС), а також містять дрібні зародки ГГ (діаметр 300–400 нм). РК середньої електронної щільності містять ГГ першого та другого типів, асоційовані з гранулами глікогену та ГЕС, а також дрібні ядерноподібні утвори (довжина ~ 1,5 мкм), частково оточені мембранними завитками. Вони, на наш погляд, належать ГГ третього типу. Цитоплазма електронносвітлих РК, окрім ГГ, що розпадаються, вміщує тільця Маллорі, автофаголізосоми, везикули. Всередині ракових тубул поряд із середньою електронною щільністю РК, що вміщують значну кількість ГГ третього типу, виявили малих розмірів нефрогенні мезенхімальні клітини (довжина 5–10 мкм).*

Висновки. *У складі туморозного вузла ракових тубул при високодиференційованому (G1) світлоклітинному раку нирки виявлено численні ракові клітини різної електронної щільності, які здебільшого містять ГГ у зародкових формах і на різних стадіях їхнього генеративного та дегенеративного процесу. Поряд із середньою електронною щільністю РК, що вміщують значну кількість ГГ третього типу, виявлено нефрогенні мезенхімальні клітини.*

Ключові слова: *світлоклітинний рак нирки, гіалінові глобули, пухлина, трансмісійна електронна мікроскопія.*

ВСТУП

Відомо, що гіалінові глобули (ГГ) діаметром 0,5-30 мкм виявляються у неспоріднених категоріях пухлин, доброякісних тканин і становлять феномен, пов'язаний із апоптозом [1, 2]. На ультраструктурному рівні в ракових клітинах (РК) епітеліальних новотворів нирки розрізняють два типи ГГ [3, 4]. До першого типу ГГ належать такі тільця, які складаються з концентричних мембранних завитків, де центрально розташовані ліпідні краплі або вільний простір. До другого типу ГГ зачисляють тільця, які складаються з трьох шарів: центрального – з концентрично розміщеними мембранними випинами, середнього – з окремих мембранозв'язаних органел (можливо пероксисом) і третього шару, який побудовано з гранулярної ендоплазматичної сітки (ГЕС).

Припускають, що ГГ складаються з білок-вмісної секреторної речовини [5] і можуть становити танатосоми, білок-секреторний матеріал та стосуються цитоплазматичного блебінгу; тілець Маллорі – як продуктів проліферативної активності, збільшення мембранної проникності для білків плазми крові, а також виникнення «гіалінізованих» внутрішньоклітинних утворів [1, 2, 6, 7]. У працях з вивчення епітеліальних новотворів нирок було зазначено, що наявність ГГ у цитоплазмі РК пов'язана з високим ступенем – 3, 4 (Fuhrman S.A. et al., 1982) ядерних характеристик і метастазування [8], акцентовано увагу на те, що біологічна природа і значення ГГ не зрозумілі [1, 2, 9].

Мета – вивчити генеративні та дегенеративні процеси, пов'язані зі станом ГГ паренхіматозних клітин і неклітинних компонентів туморозного вузла при високодиференційованому (G1) світлоклітинному раку нирки на ультраструктурному рівні.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Ультраструктурно дослідили три випадки під час операційних біопсій туморозного вузла (діаметр ~ 3 см) при високодиференційованій (G1) конвенціональній світлоклітинній карциномі нирки людини. Клінічний діагноз зазначених новотворів – рак нирки T1a.

Отриманий біопсійний матеріал фіксували у 2 % розчині чотириокису осмію на 0,1 М фосфатному буфері (pH 7,36) [10]. Зафіксовані біоптати дегідратували в етанолі зростаючої концентрації й ацетоні та поміщали в суміш епону та аралдиту. Ультратонкі зрізи досліджуваного матеріалу отримували за допомогою ультрамікротома УМТП-3М і монтували на опорні сітки. Їх контрастували в розчинах ураніл ацетату [11] та цитрату свинцю [12]. Проконтрастовані зрізи вивчали та фотографували з використанням трансмісійного електронного мікроскопа УЭМВ-100К (м. Суми), за прискорювальної напруги 75 кВ.

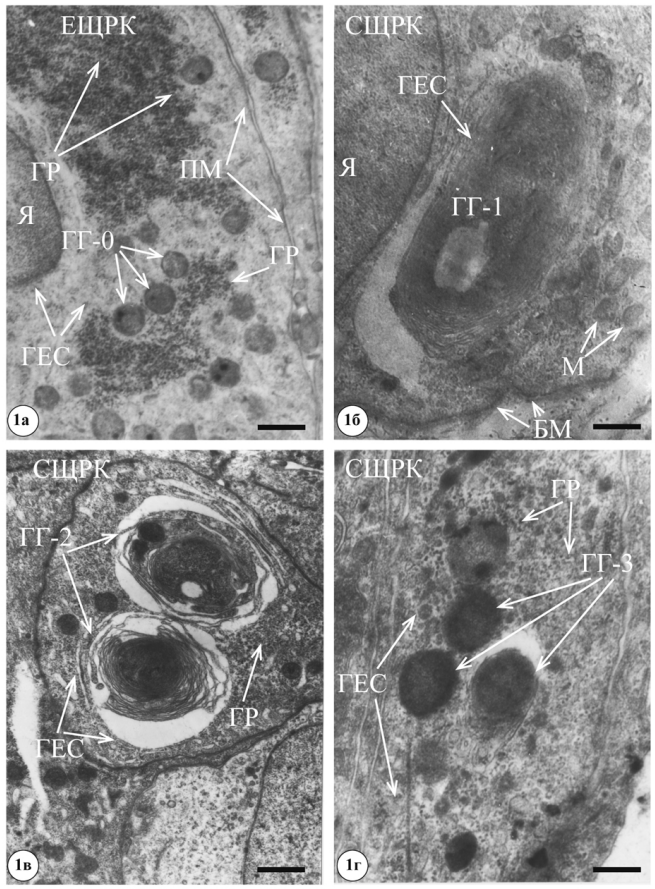


Рис. 1. Ультраструктура гіалінових глобул (ГГ) у складі цитоплазми електроннощільної (а) та середньої електронної щільності (б, в, г) ракових клітин туморозного вузла при високодиференційованому (G1) світлоклітинному раку нирки; БМ – базальна мембрана, ГГ-0 – зачаткова ГГ, ГГ-1 – ГГ першого типу, ГГ-2 – ГГ другого типу, ГГ-3 – ГГ третього типу, ГЕС – гранулярна ендоплазматична сітка, ГР – гранула глікогену, ЕЩРК – електроннощільна ракова клітина, М – мітохондрія, ПМ – плазматична мембрана, СЩРК – ракова клітина середньої електронної щільності, Я – ядро.
Масштабні відрізки: а – 0,5 мкм; б, в, г – 1,0 мкм

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Ультраструктурно в складі ракових тубул туморозного вузла виявили електроннощільні, електронносвітлі, а також середньої електронної щільності РК. Електроннощільні РК (рис. 1, *а*) були найменші за розмірами, тоді як електронносвітлі – найбільші (рис. 2, *б*, *г*). Цитоплазма електроннощільних РК була максимально заповнена гранулами глікогену, ГЕС та вміщувала асоційовані з ними зачаткові

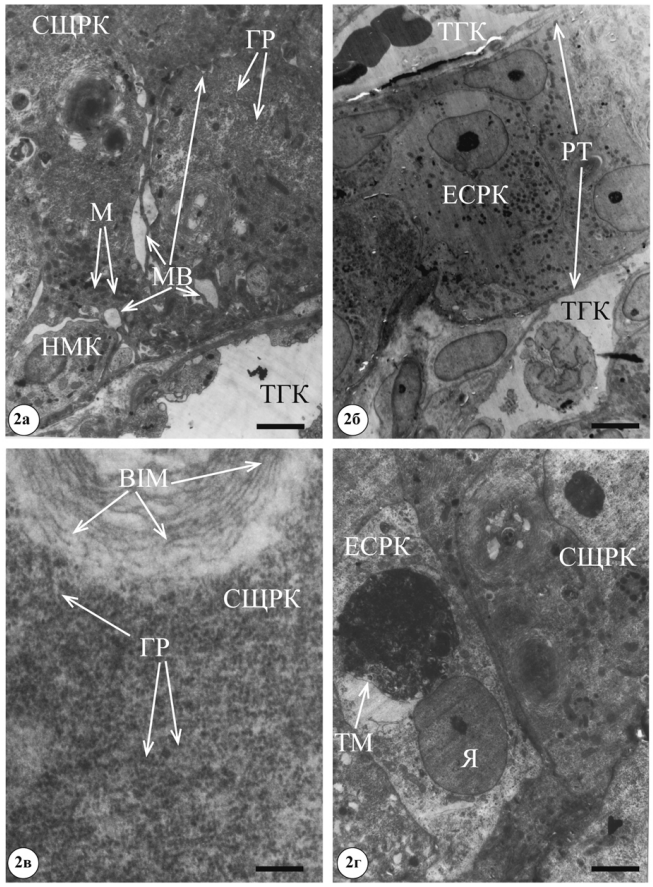


Рис. 2. Ультраструктура СЩРК і нефрогенної мезенхімальної клітини (а), ракової тубули, яка оточена дезорганізованими тонкостінними гемокапілярами (б), фрагмента цитоплазми СЩРК, який містить скупчення віментин інтермедійних мембран (в), а також ЕСРК (г) туморозного вузла при високодиференційованому (G1) світлоклітинному раку нирки; ВІМ – віментин інтермедійна мембрана, ЕСРК – електронносвітла ракова клітина, МВ – мікроворсинка, НМК – нефрогенна мезенхімальна клітина, РТ – ракова тубула, ТГК – тонкостінний гемокапіляр, ТМ – тільце Маллорі.
Решта абревіатур і позначень такі, як до попередніх рисунків.
Масштабні відрізки: а – 4,0 мкм; б – 6,7 мкм; в – 0,3 мкм; г – 3,3 мкм

форми ГГ діаметром 300 – 400 нм (рис. 1, *а*). Масивні скупчення гранул глікогену у цитоплазмі електроннощільних РК, як з'ясувалось аналогічні до депозитів глікогену, виявлених у гібернованих кардіоміоцитах при ішемічній хворобі серця [13], що відображає вуглеводну дистрофію РК. Середньої електронної щільності РК (рис. 1, *б*) у навколоядерній ділянці вміщують еліпсоїдоподібні ГГ (довжиною ~ 5 мкм, здебільшого першого типу), оточені гранулами глікогену і ГЕС. Їхня центральна части-

на представлена структурованим комплексом під назвою «бліде тільце» або ліпідною краплею, що містить, очевидно, нейтральні ліпіди [1].

З'ясовано, що в ракових тубулах, крім РК, які вміщують ГГ другого типу (рис. 1, *в*), виявляються такі, цитоплазма яких насичена дрібними ядроподібними утворами (довжина ~ 1,5 мкм), асоційованими з частково збереженими концентрично розміщеними мембранними випинами, що, на наш погляд, можуть бути охарактеризовані як ГГ третього типу (рис. 1, *г*). РК, які вміщують у своїй цитоплазмі ГГ третього типу, є в ракових тубулах і тісно взаємозв'язані з добре васкуляризованою сполучною тканиною (рис 2, *а*). Особливістю цих високодиференційованих РК є те, що вони мають базально-апікальну спрямованість, а їхні базально-латеральні і в меншій мірі апікальні ділянки цитоплазми представлені значною кількістю дрібних мітохондрій і мікроворсинок. Аналогічні електронномікроскопічні показники щодо наявності мітохондрій і мікроворсинок у периферичній цитоплазмі РК використали Oberling C. et al., 1960 [14] в підтвердженні походження світлоклітинного раку нирки з епітелію канальців проксимального відділу нефрону. Всередині зазначених ракових тубул поруч із РК, цитоплазма яких насичена ГГ третього типу, зафотографовані поодинокі нефрогенні мезенхімальні клітини малих розмірів (довжина 5–10 мкм) (рис. 2, *а*). Вони, як з'сувалось, ультраструктурно подібні до нефрогенних мезенхімальних клітин культури метанефричної нирки [15].

Наявність у складі ракових тубул оптимально сформованих нефрогенних мезенхімальних клітин є нашим підтвердженням того [2], що в тканинах прилеглих до РК багатих на ГГ, простежується підвищена проліферативна активність, яка супроводжується цитоплазматичним блебінгом.

Зауважено, що електронносвітлі та середньої електронної щільності РК здебільшого виявляються у складі ракових тубул, дотичних до дезорганізованої сполучної тканини (рис. 2, *б*). У її товщі наявні тонкостінні гемокапіляри, ендотеліальні клітини яких утворені значними кількостями мікроворсинок, що є доказом існування в тумурозному вузлі циркуляторної гіпоксії, яка може бути причиною апоптозу паренхіматозних клітин нирки [16].

Обструкція просвіту деяких гемокапілярів гомогенними масами плазми крові може свідчити про підвищену активність плазмін-залежних коагуляційних перетворень внутрішнього середовища організму та пов'язаних з цим неопластичних перетворень, у тім числі й малігнізації нирок [17, 18, 19].

Цитоплазма багатьох РК середньої електронної щільності представлена компактними електроннощільними масами та вакуолями, периферичні частини яких

окутані скупченнями мембран, що розпадаються (рис. 2, *в*). У літературі подібного формату дезорганізовані мембрани цитоплазми РК позначають як «віментин інтермедійні мембрани» [20]. Серед електронносвітлих РК виявляються такі, цитоплазма яких, окрім ГГ, що розпадаються, вміщує тільця Маллорі, автофаголізосоми та різних розмірів везикули та вакуолі (рис. 2, *г*). На наш погляд, зачаткові ГГ, які пов'язані з гранулами глікогену та ГЕС, та всі інші тільця РК, що піддавались впливам патологічних чинників на будь-якому етапі розвитку, набувають різних дефективних форм, у тім числі форм апоптичних везикул різного діаметра. Морфологію, хімічний склад і їхнє значення у процесах усунення апоптичних клітин макрофагальною системою організму вивчають [21, 22].

ВИСНОВКИ

У складі туморозного вузла ракових тубул при високодиференційованому (G1) світлоклітинному раку нирки виявлено численні ракові клітини різної електронної щільності, які здебільшого містять ГГ у зародкових формах і на різних стадіях їхнього генеративного та дегенеративного процесу. Поряд із середньою електронною щільністю РК, що вміщують значну кількість ГГ третього типу, виявлено нефрогенні мезенхімальні клітини.

БІБЛІОГРАФІЧНІ ПОСИЛАННЯ

1. Papadimitriou, J.C., Drachenberg, C.B., Brenner, D.S. et al., 2000. «Thanatosomes»: A Unofying Morphogenetic Concept for Tumor Hyaline Globules Related to Apoptosis. Human Patol 12(31), 1455–1465.
2. Dikov, D.I., Auriault, M.L., Boivin, J.F. et al., 2007. Hyaline Globulus (Thanatosomes) in Gastrointernal Epiithelium. Amer. J. Clin. Pathol. Vol. 127, 792–799.
3. Datta, B.N., 1978. Intracellular hyaline globules in carcinoma kidney: Histologic and ultrastructural observation. Indian J. Pathol. Microbiol. Vol. 21, 193–196.
4. Gao, Ch., D'Angelis, Ch. A., Qin, J., Xu, B., 2013. Hyaline Globules in Epithelial Neoplasm of Kidney. NASD Med. Sci. 1 (6), 41–43.
5. Danbara, N., Shikata, N., Kawamura, H. et al., 2005. Eosinophilic cytoplasmic insclusions in papillar renal cell carcinoma. Med. Mol. Morphol 4(38), 262–266.
6. Under, P., Perino, G., Schift, H. et al, 1992. Eosinophilic globules resembling Mallory bodies in a renal cell carcinoma. NY State J. Med. 1(92), 18–20.
7. Hes, O., Benakova, K., Vanecer, T. et al., 2005. Clear cell type of renal cell carcinoma with numerous hyaline globulus; a diagnostic pitfall. Pathol. Int. 3(55), 150–154.
8. Fuhrman, S., Lasky, L., Limas, C., 1982. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Amer. J. Surg. Pathol. 6, 655–663.

9. Nayar, R., Bourtson, E., De Frias, D.V.S., 2000. Hyaline Globules in Renal Cell Carcinoma and Hepatocellular Carcinoma. Am. J. Clin. Pathol. Vol. 114, 576–582.
10. Glauert, A.M. (ed.), 1975. Practical methods in electron microscopy (Fixation, dehydration and embedding of biological specimens). American Elsevier, North-Hollond
11. Stempac, J.G., Ward, R.T., 1964. An improved staining method for electron microscopy. J. Cell Biology. Vol. 22, 697–701.
12. Reynolds, E.S.,1963. The use of lead citrate at high pH as an electronopaque stain in electron microscopy. J. Cell Biology 17, 208–212.
13. Kovalyshyn, V.I., Lutsyk, O.D., Kyyak, Y.H. et al., 2013. Histokhimichna diahnostyka hibernatsii i nekrozu kardiomiotsytiv pry ishemichnii khvorobi sertsia [Histochemical signs of cardiomyocyte hibernation and necrosis in ischemic heart disease]. Lvivskyi medychnyi chasopys. Acta medica Leopoliensia 4(19), 8–11. (in Ukrainian)
14. Oberling, C., Riviere, M., Haguean, F., 1960. Ultrastructure of the clear cells in renal carcinomas and its importance for the determination of their renal origin. Nature Vol. 186, 402–403.
15. Steenbard, B.M., Isom,K.S., Cazcarro, P. [et al], 2005. Integration of embryonic stem cell in metanephric kidney organ culture. Amer. Soc. Nephrol. Vol. 16, 1623–1631.
16. Greijer, A.E., van der Wall, E., 2004. The role of hypoxia inducible factor 1 (HIF-1) in hypoxia induced apoptosis. J. Clin. Pathol. Vol. 57, 1009–1014.
17. Kwaan, H.C., 1992. The plasminogen-plasmin system in malignancy. Cancer Metastasis Rev.3–4(11), 291–311.
18. Sengupta, S., Lohse, C.M., Leibovich, B.C., Frank, I., 2005. Histologic coagulative tumor necrosis as a prognostic indicator of renal cell carcinoma aggressiveness. Cancer 3(104), 511–520.
19. Green, D., Kwaan, H.C., 2009. Coagulation in Cancer. Springer Science. Business Media, New York.
20. Eyden, B., Banerjee, S. S., Ru, Y., Liberski, P., 2013. The ultrastructure of human tumours: applications in diagnosis and research. Heidelberg.
21. Munoz, L.E., Lauber, K., Schiller, M., Manfredi, A.A., 2010. The role of defective clearance of apoptotic cells in systemic autoimmunity. Nat. Rev. Rheumatol. 5(6), 280–289.
22. Billyy, R., Dumych, T., Stoika, R. et al., 2014. Altered glycosylation apoptotic cell-derived membranous vesicles and its role in immune response and host-pathogen interactions . International Symposium on Cell Biology jointly with 4rd Ukrainian Congress for Cell Biology: abstract book, p. 109.

SUMMARY

Solomiia FEDEVYCH, Yurii POSPISHIL, Yulian KYYAK, Vasyl KOVALYSHYN

ULTRASTRUCTURE OF HYALINE GLOBULES OF TUMOROUS NODES IN HIGHLY DIFFERENTIATED (G1) CLEAR CELL RENAL CARCINOMA

Department of Pathology and Forestic Medicine,
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine,
solomiya.fedevych@gmail.com

Introduction. *The presence of hyaline globules (HG) in the cytoplasm of cancer cells (CC) of kidney epithelial neoplasm is associated with high grade of nuclear polymorphism and susceptibility to metastasis. Genesis and pathomorphology of hyaline globules are unclear.*

The aim *of the present investigation was to examine generative and degenerative processes associated with the state of HG parenchymal cells and non-cellular components of the tumorous nodes in the highly differentiated (G1) clear cell renal carcinoma at the ultrastructural level.*

Materials and methods*. Three cases were examined ultrastructurally during operating biopsies of tumorous nodes in highly differentiated (G1) conventional human clear cell renal carcinoma at the ultrastructural level. Kidney cancer T1a was the clinical diagnosis of these tumors.*

Results*. We have revealed that CC with different electron density are part of the cancer tubules of tumorous nodes. CC with the high electron density have the smallest sizes, they were tightly packed with glycogen granules and rough endoplasmic reticulum (RER), moreover they also contained small primordia of HG (diameter 300–400 nm). CC with the average electron density contained hyaline globules of the first and second types that were associated with glycogen granules and RER as well as with small neoplasms like nuclei (length ~ 1,5 µm), partially surrounded by a membranous whorls. The latter, in our opinion, represent the third type of HG. The cytoplasm of CC with the light electronic density, with the exception of disintegrating HG, contains Mallory bodies, autophagolysosomes and vesicles. Nephrogenic mesenchymal cells (length 5–10 µm) of small size were found inside the cancerous tubules close to the average electron density that contains a significant amount of the HG of the third type.*

Conclusion*. Numerous cancer cells with different electron density were found as a part of tumorous node of cancer tubules under the condition of the highly differentiated (G1) clear cell renal carcinoma. Mostly, these numerous cancer cells contain hyaline globules during embryonic forms and at different stages of their generative and degenerative transformation. Nephrogenic mesenchymal cells were detected close to the CC with the average electron density that contains a significant amount of the HG of the third type.*

Key words: *clear cell renal carcinoma, hyaline globules, tumor, transmission electron microscopy.*

Стаття надійшла 01. 06. 2015
Після доопрацювання 25. 06. 2015
Прийнята до друку 02. 07. 2015

Праці НТШ
Мед. науки 2015. Т. XLI. С. 92–99
Оригінальні дослідження:
Клінічні науки

Proc. Shevchenko Sci. Soc.
Medicine 2015. Vol. XLI. P. 92–99
Research:
Clinical sciences

УДК 616.891.6/.7:141.32

Вікторія ЗАБОР, Олександр ФІЛЬЦ

ХАРАКТЕРИСТИКА ЕКЗИСТЕНЦІЙНОГО НАПОВНЕННЯ* У ПАЦІЄНТІВ З КОМОРБІДНИМИ ТРИВОЖНО-АСТЕНІЧНИМИ РОЗЛАДАМИ

Кафедра психіатрії та психотерапії факультету післядипломної освіти, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна, filz_uuap@mail.lviv.ua

Подано результати пілотного дослідження характеристик екзистенційного наповнення у пацієнтів з коморбідними тривожно-астенічними розладами. Обстежено 10 пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні у Львівському обласному психо-неврологічному диспансері упродовж 2014-2015 років. Процедура складалася з розгорнутого клініко-психологічного інтерв'ю з використанням шкали екзистенції А. Ленгле, К. Орглер. Діагностика пацієнтів супроводжувалась за допомогою шкал особистісної тривожності Ч.Д. Спілбергера-Ю.В. Ханіна, шкали астенії. У пацієнтів з коморбідними тривожно-астенічними розладами виявлено показники екзистенційного наповнення, що значно нижчі від нормативних. Врахування показників екзистенційного наповнення може мати практичне та важливе додаткове значення при плануванні та проведенні психотерапії.

Ключові слова: *екзистенція, екзистенційне наповнення, тривожно-астенічні розлади.*

ВСТУП

Поняття «Екзистенційне наповнення»* належить до категорії понять однієї з поширених видів сучасної психотерапії – логотерапії та екзистенційного аналізу (В. Франкл, А. Ленгле) [1]. Це поняття описує цілісне (інтегральне) переживання відрізку життя на момент спостереження (А. Ленгле, 2001). Важливо також зазначити, що це поняття дискутується у філософії ще з античних часів. Арістотель називав його осягненням щастя через гідність. Надалі близьким до нього був впроваджений термін евдемонічого щастя, яке, крім усього, є невіддільним від особистісних переконань та установок [2, 3].

* — Екзистенційне наповнення (Existentielle Erfullung) – переклад авторів

Всі згадані поняття у XX ст. ввійшли до системи базових категорій екзистенційного аналізу, який займається передумовами та можливостями людського буття в його цілісності, тобто екзистенцією**. Зокрема, А. Ленгле визначив екзистенцію так: «…наповнене сенсом, втілюване вільно і з відповідальністю життя у створюваному самою людиною світі, з яким вона є в стосунках взаємовпливу/взаємодії і протистояння». Для практичного розуміння з позицій психіатрії і психотерапії принциповим є розуміння людини не лише як тіла та психіки, а й як персонального духу. Саме до третього компонента цілісної картини людини має стосунок поняття персональності, яке інтегрує практичний досвід в екзистенційному аналізі та логотерапії. Вона описує людину в її автентичному, тобто щирому та узгодженому з внутрішнім світом ставленні до себе та інших [4].

Лише таке ставлення дає змогу жити людині з її внутрішньою сутністю і, відповідно, реалізувати свою свободу. Важливо, що реалізація свободи не є у цьому випадку абстрактним поняттям, оскільки йдеться про створення людиною реального простору для своїх власних переживань (співвіднесення з собою), з одного боку, і власної позиції щодо поточних подій, конкретних рішень і намаганні їх втілити (співвіднесенні з зовнішнім – з іншого).

Отож, ми можемо говорити про різні ступені або рівні екзистенційного наповнення, які відображають різну міру узгодженості рішень і вчинків людини з її сутністю. У цьому випадку йдеться про міру осмисленості життя на суб'єктивному рівні. Згідно з антропологією В. Франкла та А. Ленгле, ідеї яких вкорінені в персоналізм М. Шелера та Dasein-аналітику М. Хайдеггера, екзистенційне наповнення має два полюси: персональний та екзистенційний. Полюс персональності характеризує

** — Екзистенція (існування, лат. *existentia*, від дієслова *ex-sisto*, *ex-sistere* – виступати, виходити, виявляти себе, існувати, виникати, показуватись, ставатись, відбуватись) – філософська категорія, яку використовують для позначення конкретного буття. Її зміст і спосіб застосування витримали радикальні трансформації в історії філософії. В сучасній філософії категорією «Екзистенція» позначають людське існування в його фундаментальній, глибинній онтологічній специфічності, протиставляючи спосіб буття людини у світі буттю речей. Характеристика людини як екзистенції полягає в тому, що вона є неповним, незавершеним існуванням, яке розуміє і тлумачить і світ, і саму себе. Оскільки людина є буттям, в якому «є питання про своє буття» (М.Хайдеггер, Ж.П. Сартр), то екзистенція – постійний вибір людиною своїх можливостей, свого майбутнього, постійне визначення себе в акті свого радикального рішення про світ і про свій власний спосіб бути в ньому. Отож, екзистенція – сутнісно-несубстанційне буття людини в якості її можливості, потенційності, унікальності, тобто існування людини саме як людини у всій проблематичності власного буття. Невиводимість екзистенції з будь-яких об'єктивних причин, систем структур, у тім числі структур тотальностей соціально-історичного і культурного полів, з біологічних, фізіологічних структур, зі структур позасвідомого, як і незводимість екзистенції до них, є принциповими моментами сучасного значення екзистенції.

здатність до **самодистанціювання** (здатність зберігати дистанцію стосовно себе, власних почуттів і дій) та **самотрансценденції** (вільне емоційне проживання цінностей). На полюсі екзистенції – свобода і відповідальність [5, 6, 7, 8].

Екзистенційне наповнення, – як суб'єктивно відчуває досліджуваний, – вимірює шкала екзистенції (Existenzskala). Це практично застосовуваний тест у логотерапії та екзистенційного аналізу, логічно виведений з теорії. Над опитувальником в 1988–1989 рр. працювала К. Орглер. Вона отримала перші дані зі стандартизації на вибірці, яка налічувала більше тисячі досліджуваних. Тест розроблений для наукових досліджень, а також для супроводу терапевтичного процесу. За його допомогою можна визначити вихідний стан пацієнта, параметри порушень та оцінку перебігу терапії. Принциповим моментом є те, що шкала екзистенції добре розмежовує здоров'я та хворобу, оскільки на них значно впливають персональні та екзистенційні характеристики [2]. Наприклад, емоційні порушення пацієнтів важко зрозуміти без смислової привації, браку цінностей, неможливістю зважитись на щось, відчуттям себе «поза життям», відчуття власної безпорадності тощо [9] .

З теоретичного погляду блокування екзистенційної здатності може призводити до розвитку психічних порушень, однак з іншого боку, психічні порушення не перешкоджають розвитку цих антропологічних характеристик у терапевтичному процесі [3].

Мета – пілотне дослідження характеристик екзистенційного наповнення у пацієнтів з коморбідними тривожно-астенічними розладами.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Дослідження виконали на кафедрі психіатрії та психотерапії факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та на базі стаціонарного відділення №2 Львівського обласного психоневрологічного диспансеру. Обстежили 10 пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні упродовж 2014–2015 рр. і дали інформовану згоду на участь у дослідженні. До процедури входило розгорнуте клініко-психологічне інтерв'ю тривалістю до 1,5 год з використанням шкали екзистенції А.Ленгле, К.Орглер. Діагностику пацієнтів супроводжували за допомогою шкал особистісної тривожності Ч.Д. Спілбергера-Ю.В. Ханіна, шкали астенії [10].

Оскільки шкалу екзистенції А. Ленгле, К. Орглер використали в Україні вперше, то подаємо коротко її описову характеристику [2].

1. Самодистанціювання (Selbst-Distanzierung; SD) – здатність створення внутрішнього вільного простору; здатність відійти на дистанцію щодо самого себе та сприймати ситуацію з її данностями.

Вимірювання є між полюсами: брак вільного внутрішнього простору (сліпе відреаговування на стимули) – створення внутрішньої дистанції щодо себе.

2. Самотрансценденція (Selbst-Transzendenz; ST) – здатність відчувати цінності (ясність у почуттях), емоційність, яка виявляється в можливості відчувати близькість до чогось/когось, співчувати, орієнтуватись у діях на смисли, а не на ціль, відчувати цінності, сприймати емоційну значущість того, що відбувається. Отож, показник описує здатність людини доторкатись до ціннісних основ світу і сприймати внутрішню власну заторкнутість. Завдяки цьому визначають внутрішнє ставлення до пережитого.
Вимірювання є між полюсами: емоційна сплощеність – здатність відчувати цінності, бути заторкнутим емоційно.

3. Свобода (Freiheit; F) – здатність наважитись, віднайти реальні можливості дії, створити ієрархію згідно з їхньою цінністю і так прийти до персонально обґрунтованого рішення.
Вимірювання є між полюсами: нездатність прийняти рішення – впевненість у рішенні.

4. Відповідальність (Verantwortung, V) – здатність втілювати рішення, прийняті на підставі власних цінностей. Прожита відповідальність є основою для формування стабільної самооцінки.
Вимірювання між полюсами: безвідповідальність – персональна включеність.

5. Персональність (P) – описує ступінь розкриття персонального буття, когнітивну та емоційну доступність для себе та світу. Показник формується з суми показників самодистанціювання та самотрансценденції P=SD + ST.
Вимірювання є між полюсами: закритість (недоступність персонального буття) – відкритість.

6. Екзистенційність (E) – вимірює здатність орієнтуватись у світі, приходити до рішення і відповідально його втілювати, здатність включення в життя. Водночас показник P відображає здатність обходитись з собою, показник E свідчить про здатність конструктивно обходитись з зовнішнім світом, готовність брати участь і бути послідовним у діях. Показник формується з суми показників свободи та відповідальності E=F+ V.
Вимірювання є між полюсами: нерішучість, пасивне проживання – рішучість.

7. Загальний показник (G-Wert, G) – вимірює здатність обходитись з собою і світом і прийти до сформованого зі смислом життя, проживання якого

може бути автентично обґрунтованим. Такий спосіб життя орієнтується на чуттєвість щодо власних потреб і задач, а також щодо вимог ситуації, які узгоджуються між собою. Отож, у людини з розвинутими персональністю та екзистенційністю є передумови для того, щоб перебувати в діалогічному обміні зі світом і прийти до виконання своєї сутнісної структури («екзистенційного наповнення»). G-показник утворюється з суми показників персональності та екзистенційності G=P+E.

Вимірювання є між полюсами: життя, яке суб'єктивно відчувається як ненаповнене – наповнена екзистенція.

Статистичне опрацювання отриманих результатів проводили із застосуванням дескриптивного аналізу (M±SD) за допомогою програмного пакета Statistika 8.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ

За шкалами тривожності та астенії всіх пацієнтів було виявлено високий рівень особистісної тривожності (в середньому 60,5±8,6) та помірно виражена астенія (92,3±8,7). Обстеження всіх пацієнтів за допомогою шкали екзистенції виявило такі результати (*табл. 1*).

Таблиця 1

Показники екзистенційного наповнення пацієнтів з тривожно-астенічними розладами

Досліджувані параметри (субшкали)	M±SD	Норма
Самодистанціювання (SD)	23± 6,9	26-48
Самотрансценденція (ST)	44,8 ± 10,9	58-84
Свобода (F)	28,5 ± 10,2	37-66
Відповідальність (V)	36,3 ± 10,6	41-78
Персональність (P)	68,4 ± 16,2	86-132
Екзистенційність (E)	64,8 ± 19,6	81-144
Загальний показник екзистенційного наповнення (G-Wert)	133,7 ± 34,3	169-275

Представлена клінічна група має низькі, порівняно з нормативними, значення за всіма характеристиками екзистенційного наповнення. Як зауважили автори, шкали екзистенції за низького (<169,0) рівня загального показника під впливом стресів існує ризик виникнення психічних розладів [1].

Загальний показник екзистенційного наповнення (G-Wert) - 133,7 ± 34,3. Вважають, що значення, нижчі за (169,0), свідчать про персональну закритість або

фіксацію на собі, нездатність до діалогу, нерішучість і відсутність включення в життя.

Низький рівень показника самодистанціювання (SD), нижчий за 26 (у нашому дослідженні – 23± 6,9), свідчить про труднощі визначення дистанції щодо власних почуттів і бажань, що призводить до фіксації тривожних установок, образу себе і становлення до світу. Низькі показники самодистанціювання можна спостерігати і за відсутності здатності виходити з потоку активності для виявлення рефлексивної дистанції, тоді людина надто швидко реагує на подразники і залежить від них.

Показник самотрансценденції (ST), нижчий за 58 (44,8 ± 10,9 у досліджуваній групі), свідчать про недостатність емоційності, яка робить людину невпевненою, «незрячою» в сприйнятті власних цінностей (людина не ставить питання і не диференціює, що для неї важливо, чого вона хоче), а її життя – суто функціональне.

Тривожно-астенічні пацієнти мають низькі показники (< 37) за шкалою свободи (F) - 28,5 ± 10,2 і відповідальності (< 41) - 36,3 ± 10,6. Нездатність бачити можливості у світі, позиціонуватись стосовно них, невпевненість у власних рішеннях є перешкодою для здійснення свободи. Це може бути пов'язане зі страхом перед можливими наслідками (наприклад, через страх помилки тривожна людина не наважується ні на що).

Відповідальність у цьому опитувальнику розглядають як ступінь втілення власних рішень у життя, тобто здатність доводити до кінця рішення, прийняті на підставі особистісних цінностей. Частина пацієнтів не відчувала персонального включення в життя, яке мало піддавалось плануванню і не пронизувалось власною волею (позиція глядача, який фіксований в очікуванні самовільного вирішення проблем). Відповідальність інших була пов'язана з почуттям обов'язку та зі страхом перед несприятливими наслідками.

Низький показник персональності (P), нижчий за 86 (68,4 ± 16,2 свідчить про закритість цих пацієнтів. Вони були або фіксованими на собі внаслідок тривалих проблем, або незрілими.

Низький показник екзистенційності (E) – (нижче 81) - 64,8 ± 19,6 – засвідчує спосіб життя, де рішення приймається важко, і є пасивність, схильність починати діяти на підставі зовнішніх побуджень без внутрішнього співвіднесення.

ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів з коморбідними тривожно-астенічними розладами виявлено показники екзистенційного наповнення, які значно нижчі від нормативних.

2. Врахування показників екзистенційного наповнення може мати практичне та важливе додаткове значення у плануванні та проведенні психотерапії.

БІБЛІОГРАФІЧНІ ПОСИЛАННЯ

1. Langle, A., Orgler, Ch., Kundi, M., 2003. The Existence Scale. A new approach to assess the ability to find personal meaning in life and to reach existential fulfillment. European Psychotherapy 4(1), 13-51.
2. Kryvcova, S., Langle, A., Orgler, Ch., 2009. Shkala jekzistencii (Existenzskala) [The Existence Scale (Existenzskala)]. Jekzistencial'nyj analiz [Existential analysis] 1, 141-170 (in Russian).
3. Petrova, H., 2010. Harakteristika jekzistencial'noj ispolnennosti v klinicheskoj i populjacionnoj vyborkah [Characteristics of existential performance in clinical and population samples]. Jekzistencial'nyj analiz [Existential analysis] l2, 149-158 (in Russian).
4. Langle, A., 2005. Person. Jekzistencial'no-analiticheskaja teorija lichnosti [Person. Existential and analytical personality theory]. Genesis, Moscow (in Russian).
5. Kryvcova, S., 2005. Viktor Frankl i Maks Sheler. Problemy fenomenologicheskoj aksiologii. Problema smysla v naukah o cheloveke. Materialy mezhdunarodnoj konferencii [Victor Frankl and Max Sheller. Problem of phenomenological axyology]. Problema smysla v naukah o cheloveke. Materialy mezhdunarodnoj konferencii, p. 74-83 (in Russian).
6. Ukolova, E., Shumsky, V., 2013. Maks Sheler i Viktor Frankl: ot antropologii k ontologii duhovnoj lichnosti [Max Sheller and Victor Frankl: from anthropology to ontology]. Jekzistencial'nyj analiz [Existential analysis] 5, 7-26 (in Russian).
7. Batthyany, D., Zsok, O., 2005. (Hrsh) Victir Frankl und die Philosophie. Springer-Verlag, Wien, 2005.
8. Sedmak, C., 2005 Die Sinnfrage als Movens philosophischer Reflexion. In: Viktor Frankl und die Philosophie (Hrsg): Batthyany D, Zsok O, Wien: Springer-Verlag, 41-56.
9. Zabo, V., Filts, A., 2014. Fenomen smyslovoi pryvatsii v osib z tryvozhno-depresyvnymy rozladamy [Sense privation phenomena in patients with anxiety-depressive disorders]. Acta medica Leopoliensia 20(3-4), 61-65 (in Ukrainian).
10. Ryehorodsky, D., 2008 Praktycheskaia psykhodyahnostyka [Practical psychodiagnostics] Bakhrakh-M, Samara (in Russian).

SUMMARY

Viktoriya ZABOR, Aleksandr FILTS

CHARACTERISTICS OF THE EXISTENTIAL CONTENT OF THE PATIENTS WITH COMORBID ANXIETY-ASTHENIC DISORDERS

Department of Psychiatry and Psychotherapy of Postgraduate Education,
Danylo Halytsky Lviv National Medical University,
Lviv, Ukraine, filz_uuap@mail.lviv.ua

Introduction. *The concept of «existential content» is one of the most widespread branches of psychotherapy – logotherapy and existentia analysis (V. Frank, A. Lengle). This concept helps to describe the integral emotional experience of life moments. Existential content – is measured by means of existential scale (Existenzskala).*

Aim. *To present the results of the pilot research of the existential content characteristics of the patients with comorbid anxiety-asthenic disorders.*

Materials and methods: *The research involved 10 patients who underwent treatment in the Lviv regional psycho-neurological clinic during the period of 2014–2015. The procedure included a detailed clinical psychological interview using a scale of existence elaborated by A. Lenhle and K. Orhler. The test was designed for scientific researches and theraputic accompaniment.*

Subscale description:

1) Self-distance (ability to create inner free space; abitlity to distance from oneself and to accept the situation with its reality). 2) Self-transcedence (ability to accept emotional importance of what is happening and to make inner attitude toward experience). 3) Freedom – ability to find out real possibilities to act, create hierarchy according to its values, by this way to carry out personal decisions. 4) Responsibility – ability to embody own decisions based on own values. 5) Personality – ability to deal with oneself. 6) Existency – ability to authentic life.

Diagnostics of patients was also conducted by using personal anxiety scales C. D. Spielberger-Yu. V. Hanin and fatigue scale.

Results. *According to anxiety and asthenia all patients revealed personal anxiety level (60,5±8,6) and moderate asthenia (92±8,7). The general level of existential content – 133,7±34,3. It is considered that levels less than 169,0 are indicators of personal closure or self-fixation, disability to carry out dialogue, inconfidence and life inclusion. It has been identified that patients with anxiety-asthenic disorders have indicators of existential content much lower than the standard.*

Conclusions. *Taking into consideration such indicators can have a practical and important added value while planning and conducting psychotherapy. By means of those indicators, it is possible to evaluate patients' condition, parameters of disorder and therapy course.*

Key words*: existence, existential content, anxiety-asthenic disorders.*

Стаття надійшла 10. 05. 2015
Після доопрацювання 30. 05. 2015
Прийнята до друку 02. 07. 2015

Праці НТШ
Мед. науки 2015. Т. XLI. С. 100–108
Оригінальні дослідження:
Клінічні науки

Proc. Shevchenko Sci. Soc.
Medicine 2015. Vol. XLI. P. 100–108
Research:
Clinical sciences

УДК: 616.98-092.19-036.22(477.83)

Mariana SLUZHYNSKA[1], Svitlana ZUBCHENKO[2], Andrii SOROKOLIT[1]

PECULIARITIES OF THE EPIDEMIOLOGICAL SITUATION OF HIV INFECTION/AIDS IN LVIV REGION FOR 2014

[1]Lviv Regional Center for Prevention and Control of AIDS Public Utility, msluzhynska@gmail.com;
[2]Department of Clinical Immunology and Allergology of Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine, Svitlana_Zu@meta.ua

The article presents a brief analysis of the epidemiological features of HIV infection in Lviv region in 2014. The reasons for the growth rate of AIDS compared to 2013 have been defined and analyzed. Additionally, the data on HIV infection spread in the groups most vulnerable to HIV and among pregnant women and donors have been processed. It has also been discovered that sexual transmission of germs is predominant in Lviv region. The age and gender characteristics of HIV infection have been analyzed as well. Moreover, intersectional approaches and organizational measures introduced at the present stage to facilitate early detection and treatment of HIV-infected people have been characterized. The issues and priorities to combat HIV/AIDS in the future have also been identified.

Key words: *HIV, AIDS, injectors, pregnant women, donors, antiretroviral therapy, preventive measures.*

INTRODUCTION

The disease caused by the human immunodeficiency virus (HIV) struck humanity not only by medical aspects but also by the scale of socio-economic and demographic consequences. The spread of HIV is a serious problem in Ukraine, including Lviv region. According to the rating of UNAIDS (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS), Ukraine occupies 22nd place among 123 countries as based on the estimated number of people living with HIV [1, 2]. The spread of HIV among adults aged 15-49 equaled to 1.2% (or 290,000 people). The situation analysis shows that the control of the epidemic is not carried out in full: only every second (50%) of HIV-infected citizens of Ukraine knows his/her HIV status and consequently addresses medical institutions [3, 4]. However, according to the results of 2013, Ukraine for the first time has achieved a significant progress

in combating HIV/AIDS epidemic. Ukrainian experts finally managed to stop the increase of new AIDS cases and deaths from the disease [4]. However, already in 2014, in terms of the socio-economic crisis associated with the military operations in the east of Ukraine, AIDS incidence growth rate was recorded by 10.2% more than in 2013.

If not to provide rapid expansion of the actions scope in the next five years, the epidemic can return, but the rate of the new HIV infections instances will be higher than the current.

The main tool for monitoring and receiving characteristics of the epidemic process on HIV/AIDS is epidemiological surveillance. Epidemiological surveillance for HIV infection is a system of comprehensive assessment of the epidemic process dynamics in space, time, and among the defined population groups in order to plan and timely take science-based preventive measures for HIV infection, to assess the efficiency of their application and develop epidemiological prognosis [5–7].

The research **aim** is to analyze the features of the epidemiological situation of HIV/AIDS in Lviv region in 2014.

MATERIALS AND METHODS

Lviv regional statistical records: a form of primary records No. 502-1/o "Registration Card of HIV-infected person", a form of primary records No. 502-2/o "Report about changes in the Registration card of HIV-infected person"; reporting documents: form No. 2-HIV/AIDS "Report on persons with conditions and diseases caused by human immunodeficiency virus (HIV) for 2012" (annual), form No. 2-HIV/AIDS "Report on persons with conditions and diseases caused by human immunodeficiency virus (HIV) for 2013" (annual), form No. 2-HIV/AIDS "Report on persons with conditions and diseases caused by human immunodeficiency virus (HIV) for 2014" (annual).

RESULTS AND THEIR DISCUSSION

According to the official statistics, the highest levels of HIV infection (in terms of 100 thousand people) in Ukraine in 2014 was registered in the south-eastern regions of Ukraine – in the regions with the highest number of registered injectors, namely in Dnipropetrovsk (96.6), Mykolaiiv (92.8), Donetsk (70.4) and Odessa (109.8) regions. At the same time, the western regions of Ukraine, which comprise 8 regions (including Lviv), are less affected and refer to the areas with low HIV prevalence, where the level of HIV infection ranges from 6.5 (Transcarpathian region) to 25.4 cases (Volyn region) for 100 thousand of people (2014 – 19.4) [8]. This epidemic is confirmed by the data on infection among pregnant women, what accurately reflects the trends of the HIV epidemic among the general population. The HIV infection rate among pregnant women initially surveyed

in 2014 in the region was 0.15% against average 0.36% in Ukraine. The development of HIV/AIDS epidemic in Lviv region has the same consistency as generally in Ukraine. As of 01.01.2015 2730 HIV-infected people (including 284 children) were registered in the region, 809 people (including 12 children) of whom were registered at the stage of AIDS.

These consistencies are highlighted in the Fig.1.

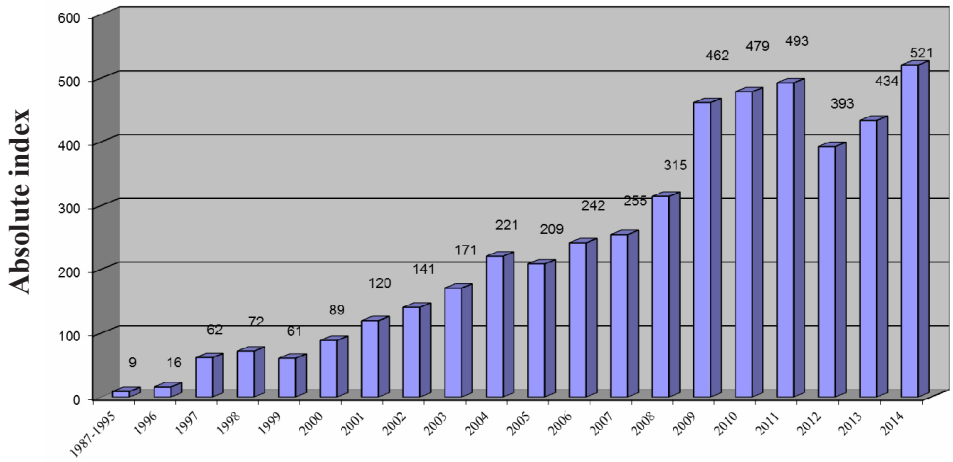


Fig. 1. Dynamics of officially registered HIV infection cases, regardless of the disease stage (including children born by HIV-infected women whose HIV infection diagnosis is at verification stage)

Indices analysis shows that since 2000 to 2011 the annual number of HIV-infected people increased but during 2011-2013 there was marked the slowdown in growth of the index to -20.4% in 2012. However, in 2013-2014 the growth rate of incidence increased again (for 2013 – by + 6.4%, for 2014 – by + 17.3%) due to the efficient work of the HIV infection detection at the asymptomatic stage. This is explained by the implementation of measures complex to suspend the HIV epidemic, particularly among injectors.

In 2014 HIV infection diagnosis, for the first time, set for 490 persons, what is more than in 2013 (418 people) and 2012 (393 people) respectively. However, among these individuals the 4th stage of HIV infection (the stage of acquired immunodeficiency syndrome – AIDS) was verified in 184 people, what is less than in 2013 (209 people) and more than in 2012 (165 people). First detection of patients at the stage of AIDS shows, on the one hand, the imperfect work of the primary health care area, and, on the other – the epidemic maturity, i.e. involvement of medical control by the AIDS health care institutions of more and more people at the later clinical stages of HIV infection.

This situation requires 100% coverage of the infected by antiretroviral therapy (ART). It is known that ART positively affects not only their health but also is a powerful preventive measure [1, 9, 10]. In general, the pace of the AIDS epidemic development outruns the pace of its prevention deployment. Furthermore, the officially registered incidence of HIV infection in the region is significantly diminished because of the insufficient examination of vulnerable groups. Therefore, there is the priority to track the patients' further fate and provide them with medical supervision.

The mortality indicator is one of the major measurements that describe the HIV/AIDS epidemic situation [11]. According to the cumulative data from 1987 (the start of the HIV registration in Lviv region) as of 01.01.2015, 574 people, including 6 children, died of AIDS-related illnesses. In 2014 the growth rate of deaths from AIDS fell by 5%. The most frequent causes of death were pulmonary and extrapulmonary tuberculosis (61.6% of cases), pneumocystis pneumonia (14.7%), and central nervous system toxoplasmosis (8%). Among the "other causes of death", whose share averaged 15.7%, were liver cirrhosis, renal and liver failure, sepsis, cerebral edema, cardiovascular failure, etc. Therefore, since 2013 a separate analysis of mortality has been conducted among the patients receiving and not receiving ART and these results have been brought to the general public. Specifically, 40.2% of the deceased due to AIDS in 2012-2014 needed but did not receive ART, as there was very short period of time from the time of AIDS diagnosis until death. Over 80% of the deceased were diagnosed with AIDS two years before their death, and ART was not effective for such a short period. Other 18% of patients with HIV sought medical help only after two or more years after detection of their HIV-positive status, which can be explained by the insufficient professional level of pre- and posttest counseling and the high proportion of injectors. Experience has shown that injectors avoid contact with physicians and are involved in medical care at hospitals significantly later. In general, the stage of the HIV epidemic in the region is the same as in the country on the whole, and is defined as concentrated, i.e. concentrated among certain risk groups of people: injectors, commercial sex women, men who have sex with men [9]. It should be noted that the tests particle of the risk group is only 6.8% of the total number of tests. Thus, the availability of quality counseling and testing for HIV antibodies is needed to be improved in the region.

In recent years, the distribution of HIV-infected people has not changed by residence with prevalence among city residents (81% – in 2014, similar to previous years – 72.2-83.0%). Moreover, there are administrative territories where HIV prevalence index is much higher than on average in the region, namely Chervonohrad (276.1); Boryslav (227.2); Lviv (166.7); Drohobych (137.9); Stryi (148.0). Such "leadership" is explained by greater concentration of injectors in these cities.

Constant increase of HIV newly diagnosed people aged 15-24 years is a dangerous trend: 2012 – 43 persons, 2013 – 46 people, 2014 – 50 people. 1-2 cases of infection among adolescents aged 15-16 years are registered every year, usually through heterosexual contacts. When it comes to sexual peculiarities, the HIV infection spreads among men more often. This trend is constant with fluctuations for the last period in the range of 63.8% to 72.2% and is explained by the predominance of males in the injectors group.

Among the infection ways in 2014 sexual (mainly heterosexual) HIV transmission dominated – 44.3% of cases, which also corresponds to the trend of the last five years (from 39.5% to 43.5%). However, still a significant number of people infected with HIV due to unprotected sex with people who are directly related to injectors. World experience shows that injectors are most vulnerable to HIV infection and it spreads among them at high speed [11, 12]. Through the implementation of the wide range of measures aimed at suspending the HIV epidemic, particularly among injectors, there is a tendency to reduce the proportion of parenteral transmission of HIV, which in 2014 accounted for 148 cases (30.2%) against 45% in 2013 and 35.1% in 2012.

As noted above, the infection rate among the pregnant women in Lviv region does not exceed the average for Ukraine (0.36%). Thus, in 2014 medical supervision covered 125 children born to HIV-infected mothers, or 25.5% of all first registered HIV cases. These figures are on average higher by 7% when to compare to the previous years. During the period under analysis the rates of HIV infection among primary (single) donors are being stable: 0.08% in 2014 and 0.07-0.08% in 2011-2013, which is also less than the average Ukrainian index (0.14%).

Thus, the HIV epidemic in Lviv region is so far concentrated in the groups that are most vulnerable to HIV. At present both parenteral and sexual ways of transmission have epidemiological significance. The use of contaminated injecting equipment remains one of the significant risk factors for HIV infection. Practice has proven feasibility, usefulness and justification of the preventive measures and actions aimed at averting the spread of HIV, in particular, focus on changing people's behavior and their lifestyle.

The crucial role, in this situation, belongs to voluntary counseling and testing (VCT), which should provide such level of pre- and posttest counseling, which would guarantee the "guidance" of the patient to the infectious disease room (IDR) or *Lviv Regional Center for Prevention and Control of AIDS* (*AIDS LRC*) to conduct in-depth clinical and laboratory examination of the patient, providing the required amount of psychological assistance and determine the mode of further medical observation, including the need of ART.

The current seroepidemiological monitoring data show that much larger number of positive test results for HIV is confirmed at the *AIDS LRC* laboratory than the number of

officially registered cases of HIV infection. This means that some patients with HIV infection remain out of sight of the health facilities and they are not getting adequate amount of medical and psychological assistance. This statement is confirmed by the fact that since 2008 the number of HIV-infected people detected because of the disease clinical signs is growing every year in the region, namely 27.5% of all examined here in 2014 compared to data for 2010-2013 years, where the rates fluctuated in the range of 18.4%-24.5%. It means that people knowing about their risky behaviors address the health care establishments and are tested only when there are clinical signs of disease. Late visit to a doctor may be critical for many of them in terms of the inability to improve their health, and on the other hand – the leading role of these people as potential sources of infection to their sexual partners or immediate surroundings. This once again confirms the importance and need for the secondary prevention of HIV infection.

As of 01.10.2015 1,108 of adult patients (aged 18 and older) with HIV/AIDS receive free antiretroviral therapy according to the Clinical Protocol (96.9% of the needy), children – 41 (93.2%).

Thus, these data indicate the need for early detection and significant improvement of medical and social and psychological assistance for patients with HIV infection, regardless of the disease clinical stage. Particularly important role is played by close cooperation of *LRC AIDS* with the Lviv regional pulmonology center (if HIV is combined with tuberculosis), with the Regional state drug abuse clinic (HIV infection and drug addiction), with the Regional clinical infectious hospital (HIV and viral hepatitis), with the Regional psychiatric hospital (mental impairment in HIV-infected). *AIDS LRC* established cooperation with institutions both with the State Penitentiary Service of Ukraine in Lviv region and the Ministry of Defence of Ukraine. In particular, in 2013 the medical service of SPS of Ukraine in Lviv region took 78% of prisoners under medical supervision and in 2014 – 100%.

Programs for HIV prevention are implemented in the region: men who have sex with men – *Avante* Charitable Foundation; among sex business women and injectors – *Salus* CF; among prisoners (together with the social adaptation of drug addicts released from prison) – *Doroha* Social Organization, the regional branch of the "All-Ukrainian Network of People Living with HIV/AIDS" All-Ukrainian Charitable Organization for the creation and support of local coordination mechanisms on HIV/AIDS. The above projects are implemented not only at the regional center, but also in other cities and districts. For the purpose of rapid tests for HIV and other infections, information about HIV/AIDS and psychological support mobile clinic have actively worked since 2012 in various cities and districts. An important component of activities of organizations aimed at the stabilization

of the HIV epidemic is enhancing public awareness about the modes of infection transmission, establishing skills of responsible behavior to prevent infection, especially among young people, and access to testing for HIV infection [7, 13].

CONCLUSIONS

1. In 2014 the incidence of HIV infection in Lviv region was 19.4 per 100 thousand of people, which was much lower compared to other regions of Ukraine.
2. For the analyzed period, growth rate of deaths from AIDS-related illnesses decreased by 5 %, and the most common were lung and extrapulmonary tuberculosis.
3. HIV is prevails among the residents of regional centers and among males belonging to the injectors group.
4. The number of 15-24 year-olds is increasing among HIV-infected people, 1-2 cases of sexual infection among 15-16 year-olds are registered annually.
5. Sexual transmission of infection is dominant but increasingly through sexual contacts with injectors.
6. The percentage of HIV-positive results among pregnant women and donors remains almost unchanged, indicating the trend of epidemic stabilization among general population.
7. The collaboration of AIDS LRC with relevant clinical institutions and Penitential service bodies is established in Lviv region.
8. The primary tasks for averting HIV prevalence in the region is the widespread adoption of preventive measures aimed at reducing the number of new cases of HIV infection among injectors; raising public awareness on measures to prevent HIV infection by promoting healthy lifestyles, in particular among young people; empowerment of treatment, care, and support for HIV-infected and AIDS patients (development of hospice and palliative care).

REFERENCES

1. Kompleksna zovnishnia otsinka natsionalnykh zakhodiv z protydii epidemii VIL/SNIDu v Ukraini: Zvedenyi zvit. Variant «0» [Comprehensive External Evaluation of the National Measures to Combat HIV/AIDS in Ukraine: Summary report. “0” version], Kyiv, 2008. Available from: http://www.unaids.org.ua/evaluation/users (in Ukrainian).
2. Doklad JuNJeJDS o global’noj jepidemii SPIDA, 2013 g. [UNAIDS Report on AIDS Global Epidemic, 2013], 2013. Available from: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS_Global_Report_2013_ru.pdf (in Russian).
3. Rytoryka ta ryzyk. Porushennia prav liudyny pereshkodzhaie borotbi Ukrainy z VIL/SNIDom // Zvit orhanizatsii «Nahliad za pravamy liudyny» [Phetoric and Risk.

Human Rights Violations Prevent Ukraine from Combating HIV/AIDS // Report of Human Rights Control Organisation], Kyiv, 2006. Available from: http://www.hrw.org/ukrainian/docs/2006/03/02/ukrain12735.htm (in Ukrainian).

4. Semyhina, T., 2009. Polityka protydii epidemii VIL/SNIDuv Ukraini: rol mizhnarodnoi dopomohy: za materialamy doslidzhennia hlobalnykh initsiatyv u sferi VIL/SNIDu v Ukraini [Policy of Combating HIV/AIDS in Ukraine: International Assistance Role: by the materials of global initiatives research on HIV/AIDS in Ukraine]. Ukraine Agency, Kyiv (in Ukrainian).
5. Shcherbyna, V., 2008. VIL/SNID i molod: znannia ta povedinka [HIV/AIDS and Youth: Knowledge and Behaviour]. Social policy and social work 1, 27–36 (in Ukrainian).
6. Nakaz Derzhavnoi sluzhby Ukrainy z pytan protydii VIL-infektsii/SNIDu ta inshykh sotsialno nebezpechnykh zakhvoriuvan vid 15.01.2015 roku № 2 «pro zatverdzhennia Planu monitorynhu ta otsinky efektyvnosti vykonannia Zahalnoderzhavnoi tsilovoi sotsialnoi prohramy protydii VIL-infektsii/SNIDu na 2014-2018 roky» [Order of the State Service of Ukraine for combating HIV/AIDS and other socially dangerous diseases No. 2 “On approving the Plan for monitoring and evaluation of implementation efficiency of the National dedicated social program on combating HIV/AIDS for 2014-2018”], dated 15.01.2015. Available from: http://dssz.gov.ua/. (in Ukrainian).
7. Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 28 hrudnia 2011 roku № 1349 ”Pro yedynu systemu monitorynhu ta otsinky efektyvnosti zakhodiv, spriamovanykh na zapobihannia poshyrenniu epidemii VIL-infektsii” [Resolution of the Cabinet of Ministers No. 1349 “On a single system of monitoring and evaluation of measures aimed at preventing the spread of HIV infection”], dated December 28, 2011. Available from: http://dssz.gov.ua/. (in Ukrainian).
8. Zakon Ukrainy vid 23.12.2010 roku za № 2861-VI “Pro poshyrennia khvorob, zumovlenykh virusom imunodefitsytu liudyny (VIL), ta pravovyi i sotsialnyi zakhyst liudei, yaki zhyvut z VIL” [Law of Ukraine No. 2861-VI “On prevention of diseases caused by Human Immunodeficiency Virus (HIV), and legal and social security of people living with HIV”], dated 23.12.2010. Available from: www.rada.gov.ua (in Ukrainian).
9. VIL-infektsiia v Ukraini. Informatsiinyi biuleten No. 42 [HIV Infection in Ukraine. Information bulletin No 42], 2014, Kyiv (in Ukrainian).
10. UNAIDS Gapreport, 2014. Available from: http://www.unaids.org/ru/resources/presscentre/pressreleaseandstatementarchive/2014/july/20140716prgapreport (in Russian).
11. Zakon Ukrainy: vid 20 zhovtnia 2014 roku №1708-VII «Pro zatverdzhennia Zahalnoderzhavnoi tsilovoi sotsialnoi prohramy protydii VIL-infektsii/SNIDu na

2014-2018 roky» [Law of Ukraine No. 1708-VII: "About approval of the Nationwide target social program of counteraction to HIV infection/AIDS for 2014-2018"], dated October 20, 2014. Available from: www.rada.gov.ua (in Ukrainian).

12. Otsinka vykonannia Zahalnoderzhavnoi prohramy zabezpechennia profilaktyky VIL-infektsii, likuvannia, dohliadu ta pidtrymky VIL-infikovanykh i khvorykh na SNID na 2009 – 2013 roky v Ukraini: zvedenyi zvit [Execution Evaluation of National Programme on HIV Prevention, Treatment, Care and Support for HIV-Infected and AIDS Patients for 2009 – 2013 in Ukraine: summary report], 2013. UNAIDS (in Ukrainian).
13. Natsionalna stratehiia reformuvannia systemy okhorony zdorov'ia v Ukraini na period 2015-2020 rokiv [National Health Reform Strategy for Ukraine 2015-2020]. Available from: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/ (in Ukrainian).

РЕЗЮМЕ

Мар'яна СЛУЖИНСЬКА[1], Світлана ЗУБЧЕНКО[2], Андрій СОРОКОЛІТ[1]

ОСОБЛИВОСТІ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОЇ СИТУАЦІЇ З ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ/СНІДУ У ЛЬВІВСЬКІЙ ОБЛАСТІ ЗА 2014 РІК

[1]Комунальний заклад «Львівський обласний центр з профілактики та боротьби зі СНІДом», msluzhynska@gmail.com;
[2]Кафедра клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, Україна, Svitlana_Zu@meta.ua

У статті викладено короткий аналіз епідеміологічних особливостей ВІЛ-інфекції у Львівській області за 2014 рік. Визначено і проаналізовано причини зростання показника захворюваності на СНІД порівняно з 2013 роком. Опрацьовано дані щодо поширення ВІЛ інфекції у групах найбільш високого ризику інфікування ВІЛ, а також серед вагітних і донорів. Виявлено, що статевий шлях передачі збудника є домінуючим у Львівській області. Проаналізовано вікові та статеві особливості поширення ВІЛ-інфекції. Охарактеризовано міжсекторальні підходи та організаційні заходи, що впроваджені на сучасному етапі з метою раннього виявлення та лікування ВІЛ-інфікованих осіб. Визначені проблеми та першочергові завдання щодо протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу на майбутнє.

Ключові слова: *ВІЛ, СНІД, споживачі ін'єкційних наркотиків, вагітні, донори, антиретровірусна терапія, профілактичні заходи.*

Стаття надійшла 30. 04. 2015
Після доопрацювання 09. 06. 2015
Прийнята до друку15. 06. 2015

Праці НТШ
Мед. науки 2015. Т. XLI. С. 109–116

Proc. Shevchenko Sci. Soc.
Medicine 2015. Vol. XLI. P. 109–116

Оригінальні дослідження:
Клінічні науки

Research:
Clinical sciences

УДК 616.717/.718-001.515

Ігор ТРУТЯК[1,2], Іван ГАЙДА[2], Іван БОГДАН[2],
Григорій ПРОХОРЕНКО[2], Валентин МЕДЗИН [2]

ОСОБЛИВОСТІ СУЧАСНОЇ БОЙОВОЇ ХІРУРГІЧНОЇ ТРАВМИ

[1]Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,
[2]Військово-медичний клінічний центр Західного регіону
Львів, Україна, trauma.lviv@gmail.com

Проаналізовано лікування 1051 поранених і травмованих учасників антитерористичної операції, які перебували у Військово-медичному клінічному центрі Західного регіону. Вогнепальні кульові поранення були у 78 (7,4%) постраждалих, поранення уламками гранат і реактивних боєприпасів – у 503 (47,9%), мінно-вибухова травма – у 267 (25,4%), поєднана бойова невогнепальна травма – у 182 (17,3%) і комбіновані ураження – у 21 (2,0%). Всі вогнепальні кульові поранення були високоенергетичними, супроводжувались загальною реакцією організму на поранення – рановою хворобою. Поранені уламками мін, гранат і реактивних боєприпасів мали множинні ушкодження внутрішніх органів і кінцівок, які потребували первинної, вторинної та третинної діагностики, етапних і повторних хірургічних операцій. Характер поранення дрібними уламками і хід ранового каналу не завжди можна виявити при первинному клінічному обстеженні постраждалого. Тому провідну роль в діагностиці бойових уламкових поранень займають інструментальні дослідження: рентгенографія, ультрасонографія, комп'ютерна томографія, лапароскопія. Перспективний напрям лікування поранених і постраждалих з тяжкими поєднаними пораненнями та травмами – багатоетапна технологія «damage control». Хірургічну обробку ран кінцівок виконували після усунення життєво небезпечних ушкоджень. Дефекти м'яких тканин закривали,переміщуючи м'язи з подальшим закриттям рани вільним аутодермотрансплантатом. Заміну зовнішньої фіксації перелому проводили після загоєння ран, стабілізації показників функцій органів і систем організму. Ушкодження, які виникали при мінно-вибуховій травмі, були чотирьох типів: відчленування та руйнування кісток і м'яких тканин нижніх кінцівок, ушкодження – «мінна нога», багатоуламкові поранення нижніх кінцівок з переломами кісток і пораненням внутрішніх органів, відрив сегментів верхніх кінцівок, уламкові поранення і термічний опік грудної клітки, шиї, обличчя з ураженням очей при необережному поводженні з мінами та вибуховими пристроями. Всі пацієнти з тяжкою бойовою травмою потребували інтенсивної терапії, основними напрямами якої були адекватне знеболення, респіраторна підтримка, інфузійно-трансфузійна

терапія, корекція метаболічного ацидозу, підтримки роботи серця, деескалаційна антибіотикотерапія. Завершальний етап медичного обслуговування поранених і травмованих – комплексна реабілітація.

Ключові слова: *бойова травма, вогнепальні поранення, мінно-вибухова травма.*

ВСТУП

Сучасна бойова хірургічна травма – це вогнепальні кульові поранення, вогнепальні відламкові поранення, мінно-вибухова травма, невогнепальні поєднані травми, невогнепальні поранення вторинними відламками та комбіновані ураження різними видами зброї.

За підрахунками Е.К. Гуманенко і І.М. Самохвалова (2011) у воєнному конфлікті на північному Кавказі у 1999–2002 рр. множинні вогнепальні поранення і травми були у 13,6% і 12,5%, а поєднані у 19,2% і 24,1%, відповідно. У військових Великобританії під час воєнних дій у Перській Затоці поєднані поранення були у 32%, а в американських військових – у 18% [1].

Питома вага мінно-вибуховоїтравми в структурі санітарних втрат під час бойових дій останніх років становить 17–28%: 15% – в американських військах у В'єтнамі (1964–1973), 30% – в 40-й армії в Афганістані (1979–1989), 15–76% – на Північному Кавказі (1994–1997, 1999–2002), 31% – в американських військах в Іраку (2003) [4, 6, 7]. В структурі бойової хірургічної травми переважають ушкодження кінцівок і становлять від 54,1 до 70,8%,з них 25% – тяжка поєднана вогнепальна травма кінцівок [3].

Мета – визначити особливості бойової хірургічної травми за клінічними спостереженнями поранених і травмованих, які перебували на лікуванні у Військово-медичному клінічному центрі Західного регіону.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Проаналізовано лікування 1051 поранених і травмованих учасників антитерористичної операції, які перебували у Військово-медичному клінічному центрі Західного регіону. Військово-медичний клінічний центр Західного регіону – це лікувальний заклад третього, четвертого та п'ятого рівня надання медичної допомоги. Поранених евакуйовували санітарною авіацією і наземним транспортом із Військово-медичного клінічного центру Північного регіону та Дніпропетровської обласної лікарні, які виконували функцію військово-медичного закладу другого рівня. Окремі поранені були евакуйовані безпосередньо з військових польових госпіталів. Сортування поранених проводили залежно від тяжкості та локалізації поранення. Пораненихз тяжкими ушкодженнями госпіталізували у клініку реанімації та інтенсивної терапії –118 (9,6%). Всі вони мали поєднані поранення порожнин і

кінцівок, субкомпенсовані показники функцій забезпечення життя; 52 (4,24%) – з пошкодженнями черевної та грудної порожнин і стабільними показниками життєзабезпечення госпіталізовані у клініку торакоабдомінальної хірургії, а 57 (4,65%) – в клініку невідкладної хірургії. Поранені з пошкодженням головного та спинного мозку були госпіталізовані у нейрохірургічне відділення клініки нейрохірургії та неврології – 97 (7,91%). У травматологічному відділенні клініки ушкоджень лікували 254 (20,7%) поранених, які мали вогнепальні переломи різних сегментів кінцівок, у тім числі в поєднанні з пораненнями інших анатомо-функціональних ділянок; 106 (8,65%) поранених з інфекційним ускладненнями бойової хірургічної травми із комбінованими вогнепальними та термічними ураженнями госпіталізували в клініку гнійної хірургії. Середній вік поранених – 29 років.

Вогнепальні кульові поранення різними видами бойової стрілецької зброї отримали 78 (7,4%) пацієнтів. Більшість пацієнтів становили поранені з множинними та поєднаними ушкодженнями уламками гранат і реактивних боєприпасів – 503 (47,9%). Найтяжчі ушкодження мали пацієнти з мінно-вибуховою травмою, яка супроводжувалась вогнепальним пораненням з відчленуванням і тяжкими пошкодженнями кінцівок, ураженням вибуховою хвилею та імпульсним шумом – у 267 (25,4%); 182 (17,3%) постраждалих під час бойових дій отримали поєднані травми внаслідок руйнування техніки, будівель і падіння з висоти; 21 (2,0%) – комбіновані ураження: вогнепальна травма і термічний опік.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Особливостями вогнепальних кульових поранень у людей було те, що всі вони високоенергетичні, тобто отримані кулями з великою швидкістю лету. Такі поранення характеризувались утворенням дефекту м’яких тканин, а у ушкодженні кісток – множинними уламковими переломами з дефектом кісткової тканини. У всіх пацієнтів була загальна реакція організму на поранення, яка виявлялась підвищенням температури тіла, лейкоцитозом із зсувом лейкоцитарної формули вліво. Надходячи в кров із ранового вогнища, токсичні продукти гістолізу порушували функцію печінки та нирок. Чим тяжчими були ушкодження тканин, тим швидше і активніше розвивались ці процеси, що свідчило про ранову хворобу у пораненого.

Поранення уламками мін, гранат чи реактивних боєприпасів були множинними, різної глибини та площі ранової поверхні. Особливо тяжкий перебіг ранової хвороби був у пацієнтів з порожнинними уламковими пораненнями й ушкодженням внутрішніх органів. У всіх цих пацієнтів виникли ранні ускладнення ранової хвороби. Найчастіше – рецидивні кровотечі та неспроможність швів порожнистих органів, що потребувало повторних операційних втручань.

Складним було лікування пацієнта з торакоабдомінальним уламковим пораненням з ушкодженням легені, діафрагми, селезінки та шлунка. На другому рівні надання медичної допомоги під час лапаротомії була виконана спленектомія, рану шлунка зашили, стороннє тіло (металічний уламок) не було візуалізоване. Після надходження пораненого у Військово-медичний клінічний центр Західного регіону (5 день після поранення) настала неспроможність швів рани шлунка. Повторне зашивання рани шлунка після хірургічної обробки його стінок в умовах перитоніту було безуспішним. Під час повторної релапаротомії видалили металічний уламок, який мав гострі краї і був поряд із шлунком, виконали вертикальну резекцію шлунка, назогастральну декомпресію, декомпресію кишок через ілеостому, санацію черевної порожнини та лапаростомію. На програмованій лапаротомії неспроможності швів шлунка не виявили і після санації та дренування черевної порожнини лапаротомну рану зашили. Після видалення тюбажної трубки ілеостома самостійно загоїлась. Пацієнт одужав.

Більшість поранених уламками боєприпасів мали дефекти м'яких тканин кінцівок і проникаючі поранення порожнин з ушкодженням внутрішніх органів. Дефекти м'яких тканин потребували хірургічної обробки та пластичного закриття. Вибір способу і термінів закриття ран при відкритих уламкових переломах кінцівок залежав від анатомічних особливостей рани, фази ранового процесу та загального стану пацієнта. У всіх поранених з переломами кісток, яких перевели у Військово-медичний клінічний центр Західного регіону, переломи були фіксовані апаратом зовнішньої фіксації на попередньому рівні медичної допомоги. Проте не у всіх пацієнтів ця фіксація була стабільною, що потребувало корекції або заміни апарату зовнішньої фіксації. Оголені кісткові уламки потребували негайного закриття рани, проте характер поранення і перебіг ранового процесу спонукав до розподілу операційного втручання на етапи. Після етапної хірургічної обробки рани, оголені кістки закривали, переміщаючи м'язи з подальшим закриттям рани вільним аутодермотрансплантатом. Заміну методу фіксації перелому проводили після загоєння ран, стабілізації показників функцій органів і систем організму.

Варто зауважити, що важливим є вторинне і третинне детальне обстеження поранених, особливо у поєднаних і множинних уламкових пораненнях. Характер поранення дрібними уламками і хід ранового каналу не завжди можливо виявити при первинному клінічному обстеженні постраждалого, особливо коли є значні ушкодження кінцівок з переломами кісток, поширеними ранами м'яких тканин, лікуванню яких приділяють основну увагу. Крім того, гострий уламок може мігрувати з черевної стінки в черевну порожнину йпошкодити внутрішні органи. Рана порожнис-

того органа може бути тимчасово прикрита чепцем, іншим органом або черевною стінкою, а клінічні прояви перитоніту у таких пацієнтів не маніфестуються. Тому провідну роль у діагностиці бойових уламкових поранень займають інструментальні дослідження. Найбільш інформаційними серед них є рентгенографія, ультрасонографія, комп'ютерна томографія та лапароскопія.

Перспективним напрямом лікування поранених і постраждалих з тяжкими поєднаними пораненнями та травмами є багатоетапна технологія «damage control». Зміст її полягає в тому, щоб попередити розвиток тріади смерті (гіпотермія, ацидоз і коагулопатія) і несприятливий перебіг поранення, скорочуючи обсяг і травматичність первинного операційного втручання з відтермінуванням остаточного відновлення пошкоджених органів і структур після стабілізації функцій забезпечення життя пораненого [5, 8]. Особливо потрібна ця технологія для лікування постраждалих з тяжкою поєднаною травмою. Наочним прикладом застосування технології «damage control» є лікування пацієнта з бойовою вкрай тяжкою поєднаною краніо-торако-абдоміно-скелетною травмою. На другому рівні надання медичної допомоги травмованому виконано дренування плевральної порожнини, лапаротомію, тимчасова зупинка кровотечі тампонадою марльовими тампонами глибоких центральних розривів печінки з закриттям черевної порожнини. Інтенсивною терапією стабілізовано функції забезпечення життя пацієнта, апаратом зовнішньої фіксації стабілізовано перелом гомілки і травмованого евакуювали у Військово-медичний клінічний центр Західного регіону. При вторинному детальному обстеженні пацієнта діагностували звих і дислокацію лівого стегна з відламковим переломом даху кульшової западини. Хворому налагодили систему скелетного витягання. Під час програмованої релапаротомії видалили тампони, виконали остаточний гемостаз і у зв'язку з центральним розривом печінки й ушкодженням лівої печінкової протоки зробили зовнішнє дренування. Після стабілізації стану травмованого для усунення жовчної нориці провели релапаротомію. Повне пошкодження лівої печінкової протоки та формування абсцесів печінки в пошкоджених її сегментах змусило виконати резекцію печінки з гепатикоєюностомією на виключеній за Ру петлі тонкої кишки. Через три тижні хворому демонтували апарат зовнішньої фіксації на гомілці та виконали інтрамедулярний блокуючий остеосинтез. Наступний етап лікування – відновлення даху кульшової западини за допомогою внутрішнього металоостеосинтезу накісною пластиною та вправлення перелому стегна. Постраждалого виписали з госпіталю в задовільному стані для подальшого реабілітаційного лікування.

Мінно-вибухову травму поранені отримували за безпосереднього контакту з вибуховим пристроєм чи перебуваючи недалеко від нього. Мінно-вибухова травма

– це комбіноване ураження, яке характеризується руйнуванням сегмента кінцівки, вогнепальним множинним уламковим пораненням, ураженням вибуховою хвилею, ураженням токсичними газами, ураженням полум'ям і імпульсним шумом. Для мінно-вибухової травми характерні різні види ушкоджень залежно від виду боєприпасів та контакту їх з людиною.

Перший вид ушкодження виникає при вибуху міни (фугасу) натискальної дії і характеризується відчленуванням сегмента нижньої кінцівки. За рахунок енергії вибухової хвилі в ногу потрапляє земля, металічні уламки, залишки взуття й уламки кісток зруйнованої стопи. М'язи силою відкидаються вверх і назовні, відриваються від кістки ("ефект парасолі"). Хвиля стиснення поширюється судинами, руйнуючиїхні стінки, що спричиняє тромбозі контузію м'язів з розвитком синдрому підвищеного внутрішньофасціального тиску. Потім візуально непошкоджені поверхневі тканини опускаються вниз, закривають і маскують пошкоджені глибокі тканини.

Якщо вибухає міна під транспортом, коли броня не пробита, то виникає вид ушкодження, який називають «мінна нога». Внаслідок ударного імпульсу й осьового тиску енергії вибуху настає розтрощення кісток стопи і переломи кісток гомілки з відривом м'язів.

Третій вид ушкоджень виникає, коли вибухає уламкова міна, і характеризується множинними багатоуламковими пораненнями нижніх кінцівок з переломами кісток, уламковими пораненнями внутрішніх органів.

Необережне поводження з мінами та вибуховими пристроями дає четвертий вид ураження – відрив сегментів верхніх кінцівок, уламкові поранення, термічний опік грудної клітки, шиї, обличчя з ураженням очей.

Мінно-вибухова травма вражає постраждалого імпульсним шумом. Залежно від рівня гучності та частоти звукових коливань спостерігали ураження внутрішнього вуха, барабанної перетинки, порушення свідомості, що обтяжувало стан пацієнта та потребувало відповідного лікування.

Всі пацієнти з тяжкою бойовою травмою потребували інтенсивної терапії, основними напрямами якої були адекватне знеболення, респіраторна підтримка, інфузійно-трансфузійна терапія, корекція метаболічного ацидозу, підтримка роботи серця, деескалаційна антибіотикотерапія. Для відновлення об'єму циркулюючої крові добрий клінічний результат отримали від інфузії комбінованого колоїдно-гіперосмолярного розчину – гекотон, який володіє швидким гіполемічним ефектом. Гекотон забезпечував онкотичний тиск, збільшував осмолярність плазми, сприяв переходу рідини з клітин і інтерстицію в кров'яне русло, відновлював об'єм циркулюючої крові.

Після стаціонарного лікування всі поранені та травмовані у бойових діях потребували комплексу реабілітаційних заходів, спрямованих на відновлення функцій уражених органів і опорно-рухового апарату, соціальну адаптацію.

ВИСНОВКИ

Ураження людини сучасною бойовою зброєю спричиняє тяжкі поранення порожнин, опорно-рухового апарату, які супроводжуються масивною кровотечою, травматичним шоком і потребують невідкладної допомоги вже на місці поранення, швидкоготранспортування в медичні заклади другого рівня, етапного хірургічно-реанімаційного лікуваннята евакуації в спеціалізовані військово-медичні центри. Перебіг поранень високоенергетичною зброєю супроводжується рановою хворобою з ранніми та пізніми ускладненнями. Завершальний етап медичного обслуговування поранених і травмованих – комплексна реабілітація з відновленням працездатності та боєздатності.

БІБЛІОГРАФІЧНІ ПОСИЛАННЯ

1. Gumanenko, E.K., Samohvalov, I.M., 2011. Voenno-polevaja hirurgija lokal'nyh vojnivooruzhennyh konfliktov [Battle field surgery of local warandmilitary conflicts]. GEOTAR-Mediz, Moskva. (in Russian)
2. Efimenko, N.A., Shapovalov, V.M., Dulaev, A.K., 2004. Optimizacija specializirovannogo lechenija ranenyh s ognestrel'nymi perelomami dlinnyh kostej konechnostej [Optimization special treatment wounded patients with extremities bone guns hot fractures]. Voen.-med. zhurn. 1, 37-42 (in Russian)
3. Koltovich, A.P., 2011. Tjazhelye sochetannye, mnozhestvennye i kombinirovannye minno-vzryvnye ranenija (diagnostika i hirurgicheskoe lechenie) [Severe associated, multiple and combined mine blast injuries (diagnostic and surgical treatment]. Moskva (in Russian).
4. Nechaev, E.A., Gricanov, A.I., Minullin, I.P., 2002. Vzryvnyeporazhenija: Rukovodstvo dlja vrachej i studentov [Blast injuries: Guidelines for doctors and students]. IKF «Foliant», Sankt-Peterburg (in Russian).
5. Hsu, J.M., Pham, T.N., 2011. Damage control in the injured patient. *Int J CritIllnInj Sci*. 1(1), 66–72.
6. Montgomery, S.P., Swiecki, C.W., Shriver,C.D., 2005. The evaluation of casualties from Operation Iraqi Freedom on return to the continental United States from March to June 2003.*J. Amer Coll Surg*. 201(1), 7-12.
7. Ritenour, A.E., Blackbourne, L.H., Kelly, J.F., 2010. Incidence of primary blast injury in US military overseas contingency operations: a retrospective study.*Ann Surg*. 251, 1140–1144.

8. Rotondo, M.F., Zonies, D.H., 1997. Damage control sequence and underlying logic. *Surg Clin N Amer*. 77 (4), 761–777.

SUMMARY

Ihor TRUTYAK[1,2], Ivan HAJDA[2], Ivan BOHDAN[2], Hryhorij PROHORENKO[2], Valentin MEDZYN[2]

FEATURES OF THE PRESENT-DAY SURGICAL COMBAT TRAUMA

[1]Department of Traumatology of Danylo Halytsky Lviv National Medical University,
[2]Military Medical Clinical Hospital of Western Region,
Lviv, Ukraine, trauma.lviv@gmail.com

We have analyzed 1051 soldiers injured and wounded during the anti-terroristic operation and treated in the Military Medical Clinical Centre of the Western Region. 78 (7,4%) trauma patients had gunshot injuries, 503 (47,9%) – fragment missiles injuries, 267 (25,4%) – mine blast trauma, 182 (17,3%) – combat polytrauma and 21 (2,0%) – combined trauma. All gunshot injuries were high velocity and associated with poor patient condition. Fragmentation mine and missileinjured patients had multiple internal organ and extremities damages which needed primary, secondary and tertiary diagnostic and multiple surgical procedures. Primary diagnostic typeandrun of the woundchannel after fragment missiledamageare difficult. Therefore, primary and secondary surveys should be repeated and include X-ray, ultrasound, CT and laparoscopy. «Damage control» is the choice of the treatment for patients with severe combat trauma. Surgical debridement of extremity wounds was performed only after dealing with the life-threatening injuries. Soft tissue defects repairs were made by muscle flaps and skin grafts. Replacement of the external skeletal fixation was done afterpatient stabilization and wound healing.

There are four types of injuries which may be caused by blast mine traumas: traumatic amputation and severe soft tissue damage of the contact foot and leg; damage – «mine foot», open fragment fractures and internal organs damages; severe injury to the hand and arm;burnand injuries of the face, eyes and chest. All patients with the severe combat trauma requiredintensive therapy including adequate anesthesia, respiratory support, fluid therapy and blood transfusion, metabolic acidosis correction, cardiac support, antibiotics. Rehabilitation is the final step of combat trauma medical service.

Key words: *combat trauma, gunshot injuries, mine blast injuries.*

Стаття надійшла 05. 04. 2015
Після доопрацювання 28. 04. 2015
Прийнята до друку 06.05.2015

Праці НТШ
Мед. науки 2015. Т. XLI. С. 117–123
Короткі повідомлення

Proc. Shevchenko Sci. Soc.
Medicine 2015. Vol. XLI. P. 117–123
Brief communication

НовоДерм
ЦЕНТР ДЕРМАТОЛОГІЇ ТА КОСМЕТОЛОГІЇ
вул. Ак. Сахарова, 82

УДК 616.53-002-085

Мар'яна ЧЕМЕРИС[1,2], Леся БІЛИК[2]

ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ СРІБЛА ПРИ ЛІКУВАННІ ГНІЙНИЧКОВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШКІРИ

[1]Львівський обласний шкірно-венерологічний диспансер,
[2]Центр дерматології та косметології «НовоДерм»
м. Львів, Україна, dusert@ukr.net; miyperson@gmail.com

Вступ. *Гнійничкові захворювання шкіри – широко поширена патологія, що характеризується хронічним перебігом, схильністю до рецедивів та резистентністю до лікування. Серед численнях лікувальних засобів, природня терапевтична дія яких пов'язана з антимікробними властивостями, є препарати, що вміщують іонізоване Срібло (Ag^{+1}) .*

Мета. *Вивчити ефективність застосування препарату срібла при місцевому застосуванні у пацієнтів з гнійничковими захворюваннями шкіри.*

Матеріали та методи. *Групу спостереження склали 30 пацієнтів (діти – 24 % та 76 %) з різними формами піодермії, яким застосовували зовнішньо 1 % мазь сульфадіазину срібла («Сульфаргін», в-во Естонія), під час лікування у Львівському обласному шкірно-венерологічному диспансері та Центрі дерматології та косметології "НовоДерм" м. Львова у 2015 р. та дали інформовану згоду на проведення дослідження.*

Результати. *У групі пацієнтів з сикозом гіперемія та інфільтрація на 2-3-й день зменшились, а на 6-7-й день спостерігали клінічне одужання, з фурункульозом – прояви захворювання зменшувались на 5-6-й день, з гідраденітом – на 8-9-й день лікування препаратом срібла.*

Висновки. *Застосування препарату срібла* **(***мазь «Сульфаргін»)* *є ефективним і безпечним засобом з доброю периносимістю у лікуванні гнійничкових захворювань шкіри у дітей та дорослих.*

Ключові слова: *Срібло, піодермія, препарат срібла, ефективність, лікування*

ВСТУП

Серед численнях лікувальних засобів, терапевтична дія яких в медицині відома з давніх давен, привертає увагу срібло (метал, іонна форма Ag^{+1}), що володіє природніми антимікробними властивостями [1, 2]. Дана речовина володіє широким спектром дії, швидким терапевтичним ефектом і дозозалежною здатністю до

впливу на метаболічні реакції [3, 4]. Це дає можливість уникнути передозування і зменшує вірогідність виникнення побічних проявів. Присутність іонів срібла та сульфадіазину забезпечує бактеріостатичну і бактеріоцидну дії [5].

Гнійничкові захворювання шкіри або піодермії на сьогоднішній день є актуальною проблемою медицини, оскільки дана нозологія в структурі захворюваності дерматозів займає перше місце, та четверте місце в загальній структурі захворюваності [6]. Це обумовлено тим, що піодермії нерідко мають хронічний, рецидивуючий перебіг, який потребує тривалого лікування, зокрема фурункул, карбункул, гідраденіт та сикоз [7, 8]. Етіологічними чинниками піодермій є мікроорганізми, в основному стафілококи, стрептококи, рідше синьогнійна паличка та ін.. Значна поширеність цих збудників у природі, на слизових оболонках, шкірі хворих та шкірі без видимих патологічних змін обумовлює можливість переходу непатогенних форм в патогенні на поверхні шкірного покриву [8, 9]. *Staphylococcus aureus* – грампозитивний факультативний анаеробний кок, що виробляє каталазу і коагулазу, аналіз яких використовується для ідентифікації патогенних властивостей збудника. Стафілокок, як правило, живе на шкірному покриві, особливо в ділянці крупних складок, слизовій оболонці носа, та володіє багатьма патогенними факторами, серед яких мукопептиди; полісахариди, фібронектин, колагеназа, ентеротоксини, епідермолітичний токсин; гемолізин [2, 5, 6]. Відомо, що стафілококи майже завжди знаходяться на шкірі здорових людей, проте тільки у 10 % виявлені штами є патогенними, тоді як у осіб, шо хворіють чи перехворіли стафілодермією, даний відсоток різко зростає (до 90%) [7, 10]. Стафілококи переважно уражують придатки шкіри (волосяні фолікули, сальні та потові залози) та викликають гнійно-ексудативну запальну реакцію з утворенням пустули. Частота виявлення стрептококів на шкірі здорових людей є значно нижчою – до 6 – 10 %. Вони пошкоджують епідерміс, не проникаючи в його придатки і викликають серозно-ексудативну запальну реакцію з утворенням поверхневого міхура – фліктени.

Часто зустрічаються рецидивуючі форми, які виникають в результаті аутоінокуляції збудника з вогнищ хронічної інфекції. Шлях зараження – контактний. Для виникнення тієї чи іншої форми піодермії має значення не тільки патогенність і вірулентність штаму, а й різноманітні ендогенні та екзогенні провокуючі чинники, які знижують бар'єрну і захисну властивість шкіри. До найбільш поширених екзогенних чинників можна віднести: мікротравми шкіри, професійну забрудненість шкіри, переохолодження, перегрівання організму тощо. Багатоманітними є й ендогенні чинники – порушення вуглеводного обміну, ендокринні розлади, функціональні порушення діяльності нервової системи та харчування [11, 12].

Важливу роль відіграє ослаблення імунних механізмів захисту організму, а саме: для виникнення і розвитку піодермій велике значення має реактивність організму, механізми його опірності мікробній агресії. Недостатність імунокомпетентної системи при цьому носить, як правило, набутий характер. Вона може формуватися в преморбідний період внаслідок масивного бактеріоносійства (частіше стафілококоносійства), перенесених чи супутніх важких захворювань. Провідна роль в патогенезі піодермій належить клітинним імунологічним реакціям: швидкий розвиток і вираженість лейкоцитозу, фагоцитарна активність лейкоцитів в фазі незавершеного фагоцитозу. При хронічному перебігу захворювання фагоцитоз у вогнищі ураження має незавершений або сповільнений характер, супроводжується внутрішньоклітинною ізоляцією мікроорганізму [12, 13]. Саме тому для лікування піодермій потрібні антисептичні засоби, що володіють швидким терапевтичним ефектом, а також зручні у використанні. Такі властивості дозволять уникнути передозування і зменшують вірогідність виникнення побічних проявів. Оскільки іони срібла та сульфадіазину мають бактеріостатичну і бактеріоцидну дії, а також протибольову дію [14] та відомо про їх застосування для лікування інфікованих опіків, пролежнів, трофічних виразок, поверхневих ран зі слабкою ексудацією або профілактики інфікування опіків, а також при трансплантації шкіри тощо, нашу увагу привернула можливість застосування препаратів срібла у терапії піодермій.

Мета – вивчити ефективність застосування препарату срібла при місцевому лікуванні хворих на гнійничкові захворювання шкіри.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Вивчена ефективність застосування 1 % мазі сульфадіазину срібла («Сульфаргін», в-во Естонія) у 30 пацієнтів на піодермії, які проходили амбулаторне лікування у Львівському обласному шкірно-венерологічному диспансері та Центрі дерматології та косметології «НовоДерм» м. Львова у 2015 р. та дали інформовану згоду на проведення дослідження.

До групи дослідження ввійшли: 7 (23,3%) дітей – віком від 4 до 10 років, решта дорослі віком від 18 до 54 віком від 18 до 54, з яких 12 (40%) чоловіки та 11 (36,7%) жінки. Розподіл пацієнтів за нозологіями: сикоз 10 (33,3%) пацієнтів, фурункул 5 (16,7%), гідраденіт 8 (26,7%), піодермія 4 (13,4%) та стрептококове імпетиго у 3 (10%) хворих. Діагноз піодермії встановлювали на основі скарг, анамнестичних даних та клінічної картини.

Для збереження чистоти дослідження до групи спостереження залучали лише пацієнтів, які не мали жодного супутнього захворювання, що потребувало б вживання інших медикаментів.

Усі пацієнти звернулись первинно і заходились на амбулаторному лікуванні. Мазь «Сульфаргін» використовували зовнішньо на уражену ділянку тонким шаром 2 рази на день. Курс лікування кожного з пацієнтів продовжувався до повного відновлення цілісності шкіри та зникнення скарг.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Пацієнти, залучені у дослідження, лікування розпочали одразу після встановлення відповідного діагнозу на другий (42%) або третій (58%) день від моменту появи висипань, оскільки саме в цей час звернулись за спеціалізованою медичною допомогою. Хворим було призначено монотерапію маззю «Сульфаргін», яку наносили згідно з інструкцією на уражені ділянки шкіри тонким шаром двічі на добу до повного відновлення цілісності загального покриву та зникнення скарг. Групу контролю складали пацієтни, які отримували стандартизовану схему лікування, згідно локальних протоколів.

Першу групу становили хворі на сикоз, серед яких було 8 чоловіків та 2 жінки. Основні скарги – ураження шкіри та незначний свербіж. Локалізація патологічних вогнищ: симетрично, з перевагою у ділянці бороди, вус, у жінок – ділянка лобка. Серед морфологічних елементів висипки у вогнищах ураження визначалися папуло-пустульозні елементи на тлі гіперемії та інфільтрації.

У цій групі пацієнтів після використання мазі «Сульфаргін» на 2-3-й день зменшилися гіперемія та інфільтрація, а на 6-7-й день явища майже повністю зникали, тобто спостерігалось клінічне одужання.

Другу групу склали пацієнти з фурункульозом (5 осіб), серед яких було 2 чоловіків та 3 жінок. Локалізація патологічних вогнищ: задня ділянка шиї, передпліччя, стегна. Патологічний процес мав характер гострого остіофолікулярного інфільтрата до 20-25 мм в діаметрі, шкіра над яким була червоного кольору, набрякла з нечіткими межами. Терапевтична ефективність мазі «Сульфаргін» відмічалась на 4-5-й день від початку використання. У першому випадку для завершення процесу було достатньо 6-7 днів, у другому – 9-10 днів.

Третя група (пацієнти з гідраденітом) включала 2 чоловіків та 6 жінок. Висипи локалізувались в аксілярних ділянках і були представлені болючими вузлами розміром 3-5 мм в діаметрі, шкіра над якими червоно-синюшного кольору, відмічалось скупчення вузлів. Пацієнти, що отримували монотерапію маззю «Сульфаргін», відчули покращення вже на 4-5-й день лікування. На 8-9-й день у 67% пацієнтів цієї групи спостерігалося значне покращення, у 28% – клінічне одужання. На 4-й день від початку лікування пацієнти відчували зменшення болючості, гіперемії.

Четверту та п'яту групи, відповідно, становили пацієнти з піодермією та стрептококовим імпетиго (n=7, усі діти). Локалізація патологічних вогнищ – відкриті ділянки тіла, а саме обличчя (щоки, підборіддя), передпліччя. Клінічна картина імпетіго: на гіперемованому тлі фліктени з прозорим вмістом та в'ялою покришкою з яскраво червоним вінчиком. Суб'єктивно: печія, свербіж. У хворих на піодермію відмічали пустульозні висипання зливного характеру. У даній групі хворих відмічали регрес висипань після застосування досліджуваного препарату на 2- 3-тю добу, а повне клінічне одужання на 4- 6-ту добу від початку лікування.

Лише в одного з обстежених (4%) внаслідок використання мазі «Сульфаргін» виникло локальне почервоніння шкіри у місці нанесення, що супроводжувалось значним свербіжем. Це була алергічна реакція на компоненти досліджуваного препарату (індивідуальна неперносимість), що потребувала його відміни. Інших побічних ефектів препарату «Сульфаргін» не спостерігали.

При об'єктивному огляді в динаміці пацієнтів усіх груп відмічена хороша перносимість препарату, не виявлено будь-яких патологічних змін. При суб'єктивній оцінці основних характеристик пацієнти відзначали легку консистенцію препарату та вказували на швидку всмоктуваність.

ВИСНОВКИ

1. Застосування препарату срібла (мазь «Сульфаргін») є ефективним і безпечним засобом для лікування гнійничкових захворювань шкіри у дітей та дорослих.

2. Прекрасна переносимість поряд з високою ефективністю і безпекою, добрі терапевтичні результати, підтверджені клінічно, а також зручність у використанні дозволяють широко рекомендувати даний препарат в дерматологічній практиці.

БІБЛІОГРАФІЧНІ ПОСИЛАННЯ

1. Barillo, D. J., Marx, D. E., 2014. Silver in medicine: A brief history BC 335 to present. Burns, *40*, S3-S8.
2. Marx, D. E., Barillo, D. J., 2014. Silver in medicine: The basic science. *Burns*, *40*, S9-S18.
3. Melaiye, A., Youngs, W. J., 2005. Silver and its application as an antimicrobial agent. Expert Opinion on Therapeutic Patents, *15*(2), 125-130.
4. Atiyeh, B. S., Costagliola, M., Hayek, S. N., Dibo, S. A., 2007. Effect of silver on burn wound infection control and healing: review of the literature. Burns, *33*(2), 139-148.
5. Abboud, E. C., Settle, J. C., Legare, T. B., et al., 2014. Silver-based dressings for the reduction of surgical site infection: Review of current experience and recommendation for future studies. Burns, *40*, S30-S39

6. Fourtillan E.,Tauveron V., Binois R. et al., 2013. Treatment of superficial bacterial cutaneous infections. Ann. Dermatol. Venerol, 140 (12), 755-762.
7. Fourtillan E.,Tauveron V., Binois R. et al., 2013. Treatment of superficial bacterial cutaneous infections. Ann. Dermatol. Venerol, 140 (12), 755-762.
8. Bergler-Crop B., Brzezinska- Weislo L., 2013. Pyoderma gangrenosum in a patient with common variable primaty immunodeciency. Postep. Derm. Alergol, 3, 88-191.
9. Caumes E., Le Maitre M., Garnier J.-M. et al., 2014. Tolerance clinique des antiseptiques cutanes chez 3403 malades en pratique de ville. Ann. Dermatol. Venerol. 133 (10), 711-716.
10. Chriba M., Skellett A. M., Levell N.J., 2012. Beclometasone inhaler used to treat pyodermia. Clinical and Experimental Dermatology, 35 (3), 337-339.
11. Flint H.J., 2014. The role of the gut microbiota in nutrition and health. Nat.Rew. Hastroenterol. Hepatol, 9, 577-589.
12. Penera G., Hay R., 2014. A guide to antibiotic resistance in bacterial skin infections. Inl. of Eur. Acad. Dermatol. Venerol, 19, 531-535.
13. Griffith, M., Udekwu, K. I., Gkotzis, S., Mah, T. F., Alarcon, E. I., 2015. Anti-microbiological and Anti-infective Activities of Silver. In Silver Nanoparticle Applications (pp. 127-146). Springer International Publishing.
14. Abboud, E. C., Legare, T. B., Settle, J. C., et al., 2014. Do silver-based wound dressings reduce pain? A prospective study and review of the literature. Burns, *40*, S40-S47.

SUMMARY

Maryana CHEMERYS [1,2], **Lesya BILYK**[2]

USE OF ARGENTUM IN MANAGEMENT OF PURULENT SKIN DISEASES

[1,2]Lviv Regional Dermatological Clinic,
[2]Centre of Dermatology and Cosmetology "NovoDerm",
Lviv, Ukriane, dusert@ukr.net; miyperson@gmail.com

Introduction. *Purulent skin diseases, pyoderma, is widely distributed cutaneous lesions which characterized chronic recurrent course and resistance to treatment. Among many therapeutic agents, there are Silver-containing ionized compounds silver (Ag^{+1}) with natural antimicrobial properties, thus our hypothesis was to investigate possibility to use them in management of pyoderma.*

Aim. *To study the effectiveness of silver-containing drug in the local treatment of pustular skin diseases.*

Materials and methods. *In this study we investigate clinical signs of skin lesionu and patient-reported pain level in group of observation with 30 patients (children - 24% and adults - 76%) with different forms of pyoderma, who were treated by external application*

of 1% silver sulfadiazine ointment ("Sulfargin", Estonia) in Lviv Regional Municipal Dermatological Clinic and Centre of Dermatology and Cosmetology "NovoDerm" (Lviv, Ukriane) during 2015.

Results. *Treatment by silver-containing drug Sulfargin in the group of patients with sycosis caused decrease skin lesions decrease skin lesions: hyperemia and infiltration on 2-3 days and their clinical recovery was on 6-7 days, in group with boils – on 5-6 days, with hydradenitis – on 8-9 days.*

Conclusions. *Using drug silver-containing drug (ointment "Sulfargin") is an effective and safe methods of outpatient treatment of purulent skin diseases in children and adults.*

Key words: *Silver, silver-containing drugs, Silver Sulfadiazine, pyoderma, treatment.*

Стаття надійшла 30. 04. 2015
Після доопрацювання 09. 06. 2015
Прийнята до друку15. 06. 2015

Праці НТШ
Мед. науки 2015. Т. XLI. С. 124–130
Короткі повідомлення

Proc. Shevchenko Sci. Soc.
Medic. Sci. 2015. Vol. XLI. P. 124–130
Brief communication

НовоДерм
ЦЕНТР ДЕРМАТОЛОГІЇ ТА КОСМЕТОЛОГІЇ
вул. Ак. Сахарова, 82

УДК 616.596-002.828-085.831.7.849.19

Андріана ДЕХТЯРЧУК, Леся БІЛИК

РЕЗУЛЬТАТИ ЗАСТОСУВАННЯ ЛАЗЕРОТЕРАПІЇ ЯК АЛЬТЕРНАТИВНОГО МЕТОДУ ЛІКУВАННЯ ОНІХОМІКОЗІВ В ЦЕНТРІ ДЕРМАТОЛОГІЇ ТА КОСМЕТОЛОГІЇ «НОВОДЕРМ»

Центр дерматології та косметології «НовоДерм»,
м. Львів, Україна, andrea030887@ukr.net ; miyperson@gmail.com

Вступ. *Серед поширених захворювань оніхомікоз, ураження патогенними грибками нігтьових пластин, в етіології якого провідну роль відіграють дерматофіти, зокрема Trychophytonrubrum, T. mentagrophytes var. interdigitale, а також дріжджі (Candidaalbicans), плісняві грибки та/або їхні мікст-асоціації. Дана патологія характеризується хронічним перебігом, частим рецедивуванням та резистентнітю до лікування.*

Мета. *Вивчити можливості впровадження лазеротерапії до складу комплексного лікування пацієнтів з оніхомікозами, а також у якості монотерапії в осіб з протипоказами до системних антимікотиків.*

Матеріали і методи. *Групу спостереження склали 1256 пацієнтам з різними формами та ступенем ураження нігтьових пластин, яким проведено курс лазеротерапії з використанням лазера BrightLASE (технічні характеристики: низькоенергетичне інфрачервоне випромінювання, довжина хвилі 1340 нм, потужність 7Вт, режим роботи – імпульсний). Пацієнтам з дистрофічними формами оніхомікозу перед початком проведення лазеротерапії виконано зняття товщини уражених нігтів апаратним методом (до 2,5 мм – оптимуму для проникнення лазерного променя).*

Результати та обговорення. *Оцінено вплив інфрачервоного лазера на нігті, уражені патогенними грибками. Встановлено, що терміни відростання здорових нігтів після застосування методу лазеротерапії значно скорочуються, покращується структура нігтьових пластин.*

Висновки. *Вплив інфрачервоного лазера на нігтьові пластини, уражені патогенними грибками проявлявся зменшенням ознак ураження, що можна трактувати як прямий деструктивний вплив променів на спори грибка. Відмічено пришвидшення відростання нігтьових пластин та скорочення термінів лікування пацієнтів при включенні лазеротерапії як додаткового методу до стандартної терапії оніхомікозів.*

Ключові слова: *грибкові ураження нігтів, лазер, інфрачервоний промінь, оніходистрофія*

ВСТУП

На сьогоднішній день у світі проблема ефективної терапії грибкових захворювань нігтів, враховуючи значну поширеність, стає все більш актуальною. Частота захворюваності на оніхомікоз у розвинутих країнах становить 3-8% [1]. У 1997-98 рр. в ході скринінгового європейського проекту «Ахіллес» в Україні було обстежено 92 500 пацієнтів, мікоз стоп виявлено у 31%, з них – у 52% оніхомікоз [2]. Відомо, що факторами ризику та сприяння розвитку оніхомікозів є: відвідування басейнів, лазень, душових, спортзалів, користування спільними рушниками, інструментарієм для обробки нігтів, порушення цілісності нігтьових пластин та шкіри внаслідок мікротравматизації, гіпергідроз стоп, плоскостопість, супутні захворювання, такі як варикозна хвороба вен нижніх кінцівок, ендокринологічні захворювання, зокрема порушення вуглеводного обміну (цукровий діабет тощо) та імунодефіцитні стани різного генезу, травматизація нігтьових пластин після акрилового, гелевого манікюру.

Особливостями епідеміологічної ситуації щодо мікозів шкіри та нігтів в Україні на даний час є значний приріст захворюваності як серед дорослого, так і серед дитячого населення, що, в свою чергу, створює неабиякі труднощі у виборі адекватної тактики лікування даної вікової групи.

Важливим фактором у збільшенні поширеності грибкових захворювань виступає також неосвіченість щодо стану власного здоров'я, сприймання змін нігтьових пластин не як проявів серйозного захворювання, а більш як косметичного дефекту, що створює дискомфорт у соціальному середовищі, небажання пацієнтів проходити довготривалу терапію, а також низький рівень санітарно-просвітньої роботи серед населення.

Стандартне лікування даної патології включає системну та місцеву терапію (системні антимікотики, антифунгальні засоби локальної дії – пластирі, креми, мазі, розчини). Для осіб з протипоказами до системного лікування використосують фізіотерапевтичне лікування, що включає: зняття товщини деформованих нігтів апаратним методом (в разі потреби), лазеротерапію. В останні роки серед фізіотерапевних заходів привертає увагу застосування інфрачервоного лазера [6, 7]. Принцип дії інфрачервоного лазера за умов оніхомікозу полягає у застосуванні низькоенергетичного випромінювання для індукції наступних біоефектів. Індуковане інфрачервоне проміння має властивість пенетрувати нігтьову пластинку на всю товщину (2-2,5 мм), викликаючи фототермічні реакції в біологічних тканинах, спрямованих на підвищення температури тканин вище 40°С (у нашому випадку – до 50°С), яке викликає денатурацію білка грибкової спори. Також, довколишні ділянки

нігтя, візуально неуражені грибком, не зазнавали деструктивного впливу завдяки можливості індукованої (цілеспрямованої) дії інфрачервоного проміння на молекулу води у білковій структурі спори грибка [8]. Таким чином, лазерне випромінювання даного виду володіє не лише фунгістатичними, а й високими фунгіцидними властивостями.

Також важливо, щоб тактика лікування пацієнта з оніхомікозом враховувала вікові та статеві особливості, загальний стан здоров'я, наявність супутньої патології та можливі протипокази для призначення системної терапії [9]. З огляду на такі обставини, а також актуальність у пошуку альтернативних способів лікування, нашу увагу привернула можливість використання лазеротерапії за умов розвитку грибкових захворювань.

Мета – вивчити можливості впровадження лазеротерапії до складу комплексного лікування пацієнтів з оніхомікозами, а також у якості монотерапії в осіб з протипоказами до системних антимікотиків.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження виконали у медичному центрі «НовоДерм» за період з грудня 2014 р. по липень 2015 р. Обстежили 1256 пацієнтів з діагнозом «оніхомікоз» різного ступеня важкості з використанням методу лазеротерапії та дали інформовану згоду на участь у дослідженні. З даної вибірки 47% становили чоловіки (вік 18-75 років), 53% – жінки (вік 19-82 роки), в тому числі 8 вагітних та 12 жінок в періоді лактації, відсоток дітей від загального числа пацієнтів становив 13% (вік 4-17 років). Усім пацієнтам було проведено лабораторне обстеження (мікроскопія на патогенні грибки з гідроксидом калію) до та після проведеної терапії через рік). Для лазеротерапії нами застосовувався інфрачервоний низькоінтенсивний лазер BrightLase з довжиною хвилі 1340 нм, потужністю 7Вт. Тривалість процедур становила з розрахунку 2-3 хв на кожен уражений ніготь. Процедури проводились з інтервалом 7-14 днів. Середня кількість процедур становила 7-10 сеансів. Критерієм вибору тривалості терапії був ступінь ураження нігтьових пластин (крайові дистальні форми оніхомікозу – 5-6 процедур; тотальна оніходистрофія – 8-10 процедур), давність патологічного процесу, застосування системних антимікотиків (без системної терапії збільшується кількість процедур – 7-8 і більше), оцінюється індивідуально для кожного пацієнта. Пацієнтам з дистрофічними формами оніхомікозу проводилось зняття товщини нігтьових пластин (піднігтьового гіперкератозу) апаратним методом за допомогою подологічної обертової фрези. Ефективність проведеня процедур оцінювалась клінічно та лабораторно (шляхом мікроскопії матеріалу з нігтьових

пластин на патогенні грибки). Процедури проводилась без попереднього знечулення, інтенсивність імпульсу корегувалась оператором, враховуючи рівень індивідуальної больової чутливості пацієнтів (від ледь-чутного тепла до кілька секундних імпульсних поколювань). Поряд з лазеротерапією, пацієнти отримували антимікотичну терапію, згідно із стандартизованими протоколами МОЗ України (наказ 312 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим на дерматовенерологічні захворювання» від 08. 05. 2009 р.). Статистичне опрацювання отриманих результатів проводили із застосуванням дескриптивного аналізу за допомогою програмного пакета Statistika 8.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Встановлено, що тривалість захворювання (давність патологічного процесу) у осіб, залучених у групу обстежання становила від 6 місяців до 45-ти років. Залежно від тривалості захворювання усіх пацієнтів розлідили на наступні групи: 1 – до одного року, n= 128 (10,2%); 2 – 2-4 роки, n=345 (27,5%); 3 – 5-10 роки, n=569 (45,3%)) і 4 – більше 11 років, n=214 (17%)). Клінічні форми оніхомікозу, що трапляли-сь у вибірці: дистальний піднігтьовий оніхомікоз (54%, рис. 1), проксимальний піднігтьовий оніхомікоз (4%), дистрофічні форми оніхомікозу, в тому числі з оніхолізисом, оніхомадезисом та оніхогрифозом (42%). Серед осіб 1 групи дистальна форма оніхомікозу спостерігалась у 117, проксимальна – у 4, дистрофічна – у 7; тоді як у 2-й групі: дистальна – 314, проксимальна – 5, дистрофічна – 26 (рис. 2); у 3-й групі: дистальна – 330, проксимальна – 12, дистрофічна – 227, у 4-ій групі: дистальна – 22, проксимальна – 7, дистрофічна – 185. Було відмічено чіткий взаємозв’язок між тривалістю захворювання і зростанням числа дистрофічних форм.

Застосування лазеротерапії пацієнтам показало, що у 60% пацієнтів безпосередньо у період після проведення процедури та у поодиноких випадках –

Рис. 1. Дистальний піднігтевий оніхомікоз
(а – до лікування; б – результат після 5-ої процедури лазаротерапії)

Рис. 2. Дистрофічна форма оніхомікозу
(а – до лікування; б – результат після 7-ої процедури лазаротерапії)

впродовж наступних 24 годин, утримувалось незначне локальне відчуття тепла в оброблених нігтьових пластинах. У деяких випадках видимий терапевтичний ефект відмічався вже після 1-го сеансу лазеротерапії, особливо в дитячій віковій групі, що можна пояснити особливостями регенерації корнеоцитів нігтя в даний період.

Рис. 3. Дистрофічна форма оніхомікозу
(а – до лікування; б – результат після 10-ої процедури лазаротерапії)

Заріст видимо здорових нігтьових пластин, відновлення матричної частини та луночки *(lunula*) (при дистрофічних формах оніхомікозу, рис. 3) спостерігались в середньому після 4-5 процедури лазеротерапії у 1-ій групі, після 5-7 процедури у 2-ій групі, після 7-9 процедури у 3-ій групі, після 10-15 процедури у 4-й групі. Такі дані свідчать, що ступінь ураженості пластин та тривалість патологічного процесу є визначальними чинниками для ефективності лазеротерапії та збільшується у пацієнтів з дистрофічними формами і тривалістю оніхомікозу понад 5 років.

ВИСНОВКИ

Лазеротерапія – сучасний новий ефективний метод лікування, що сприяє значному пришвидшенню лікування оніхомікозів, дозволяє скоротити терміни приймання системних антимікотиків.

2. Застосування лазеротерапії як фізіотерапевтичної додаткової методики у комплексній терапії має важливе додаткове значення та є перспективною методикою для оптимізації лікування пацієнтів з різними формами оніхомікозів (дистальною, проксимальною, поверхневою, дистрофічною).

3. Завдяки високому ступеню безпеки метод лазеротерапії може стати альтернативим способом лікування для пацієнтів, що мають протипокази до системної антимікотичної терапії, наприклад для дітей, вагітних жінок та у період лактації.

БІБЛІОГРАФІЧНІ ПОСИЛАННЯ

1. Erwin B. L., Styke L.T., Kyle J.K, 2013. Fungus of the Feet and Nails. US Pharmacist.38(6):51-54.
2. Kolyadenko, V.H., Korolenko, V.V., 2008. Suchasni uyavlennya pro ti rapiyu pry onikhomikozakh [Modern representations about treatment of onychomycoses]. Ukr. zhurn. Dermatol venerol kosmetoloho [Ukr J Dermatology Cosmetology] 29 (2), 65-69 (In Ukrainian).
3. Mayo, T. T., Cantrell, W., Elewski, B. E., 2014. Can we Prevent Onychomycosis? Journal of Infectious Diseases and Therapy. 02(04). DOI:10.4172/2332-0877.1000148
4. Moriarty, B., Hay, R., Morris-Jones, R., 2012. The diagnosis and management of tinea. BMJ, *345*. Vol. 345, e4380, doi: 10.1136/bmj.e4380
5. Perea, S., Ramos, M. J., Garau, M., et al., 2000. Prevalence and risk factors of tineaunguium and tineapedis in the general population in Spain. Journal of clinical microbiology, 38(9), 3226-3230.
6. Erhard, M., Hipler, U. C., Burmester, A., et al., 2008. Identification of dermatophyte species causing onychomycosis and tineapedis by MALDI–TOF mass spectrometry. Experimental Dermatology, 17(4), 356-361.
7. Glaser, H. J., Lockwood, C., Lisy, K., 2013. The effectiveness of laser treatments for onychomycosis in adults in the community: a systematic review protocol. The JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports, 11(10), 1-15.
8. Hees, H., Jäger, M. W., Raulin, C., 2014. Treatment of onychomycosis using the 1 064 nm Nd: YAG laser: a clinical pilot study. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 12(4), 322-329.
9. Gupta, V. K., 2014. Tinea Pedis–an Update. Asian Journal of Medical Sciences (ISSN 2091-0576), 2(2), 134

SUMMARY

Andriyana DEHKTYARCHUK, Lesya BILYK

RESULTS OF USING LASEROTHERAPY AS ALTERNATIVE METHOD DURING CARE OF ONYCHOMYCOSIS IN CENTRE OF DERMATOLOGY AND COSMETOLOGY "NOVODERM"

Centre of Dermatology and Cosmetology "NovoDerm",
Lviv, Ukriane, andrea030887@ukr.net ; miyperson@gmail.com

Introduction. *Onychomycosis - a disease nail plates lesions caused by pathogenic fungi. In the etiology of onychomycosis leading role to play today dermatophytes, including - Trychophytonrubrum, T.mentagrophytesvarinterdigitale, and yeast (Candidaalbicans), mold fungi and their mixed associations.*

Aim. *To examine the possibility of introducing laser into the complex treatment of patients with onychomycosis, and as monotherapy in patients with indications for against systemic antimycotics.*

Materials and methods. *Using laser BrightLASE (technical characteristics: low energy infrared radiation wavelength of 1340 nm, power 7Vt, mode - Pulse) a course of laser therapy in 1256 patients with various forms and degrees of affection nihtevyh plates. Patients with degenerative forms of onychomycosis before conducting laser therapy performed removal of the affected nail thickness by hardware (up to 2.5 mm - for optimum penetration of the laser beam).*

Results*. The effect of infrared laser nails affected by pathogenic fungi. Established that timing regrowth of healthy nails after applying the method of laser therapy significantly reduced, improving the structure nihtevyh plates.*

Conclusions*. After carrying out impact assessments infrared laser on the nail plate affected stalemate fungi, set its direct destructive effect on the fungus spores. Marked acceleration regrowth nihtevyh plates and reduce the time patients when the laser therapy as a complementary method to the standard treatment of onychomycosis.*

Key words: *fungal nail infections, laser, infrared beam, onychomycosis*

Стаття надійшла 30. 04. 2015
Після доопрацювання 09. 06. 2015
Прийнята до друку15. 06. 2015

МІЖНАРОДНІ ПУБЛІКАЦІЇ УКРАЇНСЬКИХ АВТОРІВ*

O. Rodych, Y. Korzhynskyy, T. Gutor

Standards of Birth Weight According to Gestational Age in the Northwestern Regions of Ukraine

Acta Medica Bulgarica. 2015, Volume 42, Issue 1, Pages 34–42,
ISSN (Online) 0324-1750, DOI: 10.1515/amb-2015-0005, May 2015

An analysis of the neonatal registry for 2001-2010 years in Rivne and Volyn regions of Ukraine as well as 2006-2011 years of Khmelnytsky region was carried out. General information was available about body weight of 366 607 newborns, among which 188 687 were boys and 177 920 girls. Based on the analysis we developed local standards of birth body weight in relation to gestational age separately for boys and girls. Procedure for processing local standards met international standards that have been developed by the WHO. Availability of processed local standards depending on gestational age will enable neonatologists, pediatricians and researchers to clearly identify anomalies in the health of newborns in the northwestern regions of Ukraine. Therefore, identification of newborns with low or high birth weight will enable adequate and timely steps to improve their health.

Keywords: *standards; birth weight; gestational age; the northwestern region of Ukraine*

Vassetzky, Y., Gout, I., Kuznicki, J.

Ukrainian science needs elixir of youth

Nature (Impact Factor: 44.78), 2015, 522(7554), 34-34.

Ukraine's science system stands to benefit from its association with the European Union (EU) Horizon 2020 flagship research programme (Nature http://doi.org/4kq; 2015). But it has problems beyond funding: the re-election of Boris Paton as president of Ukraine's National Academy of Sciences at the age of 96 is symptomatic. We are involved in an initiative to boost cooperation between the EU and Ukraine in biomedicine (COMBIOM). In our view, this will be difficult as long as young scientists feel that they are being held back by the rigid Soviet-style system run by scientists of the old school. Early-career researchers want to gain experience abroad and have little incentive to return. Ukraine's

* — У розділі представлено резюме оригінальних статей міжнародних публікацій українських науковців за інформацією ResearchGate за першу половину 2015 р. і другу 2014 р.

science system must be made more competitive. It should reward young scientists who have international expertise and enable them to lead research teams. It should encourage job flexibility and contracts for academy researchers, and identify strategies and research areas to optimize scientific development. It should create institutions that specialize in those areas, and appoint an independent body of EU researchers and Ukrainian scientists abroad to evaluate internal funding applications. Such measures would create a healthy scientific community and promote Ukraine's integration with the European Research Area.

AUTHOR INFORMATION AFFILIATIONS: CNRS-Institut Gustave Roussy, Villejuif, France. Yegor Vassetzky University College London, UK. Ivan Gout International Institute of Molecular and Cellular Biology, Warsaw, Poland. Jacek Kuznicki Corresponding author Correspondence to: Yegor Vassetzky.

Kitahara S., Farahani N., Volod O..

Cost-Effective HIT Diagnosis: Utilizing IgG-Specific PF4 Immunoassays Reduces the Number of Confirmatory Serotonin Release Assays without Missing True HIT

Hematology & Transfusion International Journal, 2015, Volume 1 Issue 1
Received: April 22, 2015 / Published: May 28, 2015

In the United States, the most commonly employed screening assay for heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is the PF4 ELISA, of which both polyclonal (poly-ELISA) and IgG-specific (IgG-ELISA) assays are commercially available. We compared the IgG-ELISA versus the poly-ELISA to determine whether the IgG-ELISA is more sensitive and specific for the diagnosis of HIT. 453 HIT work-ups were reviewed. Patients with poly-ELISA optical density (OD) values greater than or equal to 0.40 (n=49) were selected for further analysis, including serotonin-release assays (SRAs), IgG-ELISAs, and pre-test probability scoring (4T's score). Both the poly-ELISA and IgG-ELISA identified PF4/heparin antibodies in all true HIT patients (n=8). IgG-ELISA reduced the number of "borderline" cases by 75%. IgG-ELISA is more specific than poly-ELISA and can reduce number of confirmatory SRA required.

Key words: *HIT; IgG-ELISA; PF4 ELISA; Poly-ELISA; Serotonin Release assay (SRA); False positive*

Tomin A, Dumych T, Tolstyak Y, Kril I, Mahorivska I, Bila E, Stoika R, Herrmann M, Kit Y, Bilyy R.

Desialylation of dying cells with catalytically active antibodies possessing sialidase activity facilitate their clearance by human macrophages

Clin Exp Immunol 2015; 179:17-23.

Recently, we reported the first known incidence of antibodies possessing catalytic sialidase activity (sialidase abzymes) in the serum of patients with multiple myeloma and systemic lupus erythematosus (SLE). These antibodies desialylate biomolecules,

such as glycoproteins, gangliosides and red blood cells. Desialylation of dying cells was demonstrated to facilitate apoptotic cell clearance.

Here we assessed the possibility of facilitating dying cell clearance with the use of F(ab)2 fragments of sialidase abzymes. Two sources of sialidase abzymes were used: 1) those isolated from the sera of patients with SLE after preliminary screening of a cohort of patients for sialidase activity; 2) by creating an induced sialidase abzyme through immunization of a rabbit with a synthetic hapten consisting of a non-hydrolysable analogue of the sialidase reaction conjugated with BSA or KLH. Antibodies were purified by ammonium sulphate precipitation, protein-G affinity chromatography and HPLC-SEC. The effect of desialylation on efferocytosis was studied using human polymorphonuclear leukocytes, both viable and aged, as prey, and human monocyte-derived macrophages.

Treatment of apoptotic and viable prey with both disease-associated (purified from the blood serum of SLE patients) and immunization-induced (obtained by rabbit immunization) sialidase abzymes, their F(ab)2 fragments and bacterial neuraminidase (as positive control) significantly enhanced the clearance of prey by macrophages. We conclude that a sialidase abzyme can serve as a protective agent in autoimmune patients and that artificial abzymes may be of potential therapeutic value.

Key words: *abzyme, sialidase, efferocytosis, desialylation, apoptosis*

Kit Y, Bilyy R, Korniy N, Tomin A, Chop'yak V, Tolstyak Y, Antonyuk V, Stoika R.

Two-step chromatography purification of IgGs possessing sialidase activity from human blood serum

Biomed Chromatogr 2015; 29:328-332.

Sialation of cell surface is known to be tightly connected with tumorigenicity, invasiveness, metastatic potential and clearance of aged cells, while sialation of immunoglobulin G (IgG) molecules determines their anti-inflammatory properties. Recently, we have found for the first time IgG-antibodies possessing sialidase-like activity (sialylic abzyme) in blood serum of multiple myeloma and systemic lupus erythematosis patients. This abzyme was detected in a pool of IgGs purified by a typical procedure including immunoglobulin's precipitation with ammonium sulfate and following chromatography on protein G–Sepharose column. Here we describe a novel matrix for affinity purification of sialylic abzyme that is based on using bovine submandibular gland mucin conjugated to Sepharose matrix (mucin–Sepharose). This matrix preferentially binds sialidase-like IgGs from a pool of sialidase-active fraction of proteins precipitated with 50% ammonium sulfate from blood serum of the systemic lupus erythematosis patients. That allowed us to develop a new scheme of double-step chromatography purification of sialidase-like IgGs from human blood serum.

Key words: *antibody; sialidase activity; blood serum; mucin; protein G; affinity chromatography*

Yan X, Sivignon A, Alcouffe P, Burdin B, Favre-Bonte S, Bilyy R, Barnich N, Fleury E, Ganachaud F, Bernard J.

Brilliant glyconanocapsules for trapping of bacteria

Chem Commun (Camb, 6.83 Impact Factor) 2015; 51:13193-13196.

Nanoprecipitation of miglyol into droplets surrounded by a functional glycopolymer generates nanocapsules of biointerest. Bright fluorophores are trapped in situ or post-grafted onto the crosslinked polymer shell for efficient imaging. The heptyl-mannose decorated colloids induce aggregation of bacteria through strong specific interactions and promote their facile removal.

Greulich, T., Averyanov, A., Borsa, L., Rozborilová, E., Vaicius, D., Major, T., Chopyak, V., Tudorache, V., Konstantinova, T. and Camprubí, S.

European screening for alpha1-antitrypsin deficiency in subjects with lung disease

The Clinical Respiratory Journal, 2015, doi: 10.1111/crj.12310

Background. Alpha1-antitrypsin deficiency (AATD) predisposes individuals to early-onset emphysema. Despite its prevalence, especially among patients with chronic obstructive pulmonary disease, AATD is still underdiagnosed. The aim of this study is to identify individuals with lung disease and severe AATD in central-eastern Europe.

Methods. Subjects with respiratory symptoms that could be indicative of AATD provided blood samples as dried blood spot. The alpha1-antitrypsin (AAT) concentration was determined by nephelometry and, if lower than 1.70 mg/dL in dried blood spot (equivalent to 1.04 g/L in serum), polymerase chain reaction was used to detect the PiS and PiZ alleles. Isoelectric focusing was used for confirmation of doubtful genotype results.

Results. From 13 countries, 11 648 subjects were included. Genotyping of 1404 samples with AAT levels <1.70 mg/dL revealed 71 (5.06%) PiS, 151 (10.8%) PiZ, 1 (0.071%) PiSS, 8 (0.57%) PiSZ and 32 (2.28%) PiZZ. Phenotyping of 1363 samples negative for the S and Z alleles or with PiS and PiZ genotype showed two (0.147%) PiZ(rare) and two (0.147%) Pi(null)(null). The countries with the highest rate of severe AATD were Croatia, Russia and Slovakia. By regions, the Baltic countries area showed the highest rate of both PiZ and severe AATD (2.45% and 1.20%, respectively) while the lowest rates were observed in the Balkan Peninsula (0.48% and 0.31%, respectively).

Conclusion. This study confirms the need for targeted testing of symptomatic patients and provides AATD genotype data from countries for which only some estimates of prevalence were available until now.

Slaba O., Zukow W.

Peculiarities of bronchial asthma with obesity

Journal of Education, Health and Sport. 2015;5(2):117-124.
ISSN 2391-8306. DOI: 10.5281/zenodo.15672

In order to define the peculiarities of bronchial asthma with obesity there was carried out the analysis of the examination of 90 patients suffering from BA. The

patients were divided in 3 groups: the first one consisted of 33 patients with normal body mass, the second one consisted of 29 patients with excessive body mass and the third one consisted of 28 patients with obesity. Bronchial asthma of the patients with obesity significantly more often was complicated by lung tissue pneumosclerosis and these patients more often were diagnosed the comorbid states - hypertensive heart disease and type 2 diabetes. The patients from group with obesity significantly rarely were diagnosed allergic rhinitis and eosinophilia. Within analysis of the respiratory functions it was detected that the patients with obesity and excessive body mass had more expressive restrictive obstructions than the patients with normal body mass. Group with obesity included more women whose disease in comparison to man part was significantly more often complicated by pulmonary insufficiency of the third degree and pulmonary emphysema. In comparison to women men with obesity more often were suffering from type 2 diabetes mellitus.

Key words: *bronchial asthma, phenotype, obesity.*

Berezin A.E., Kremzer A.A.

Impaired phenotype of circulating endothelial microparticles in chronic heart failure patients: Relevance to body mass index

Diabetes Metab. Syndr. 2015 Apr 24. pii: S1871-4021(15)00031-4. doi: 10.1016/j. dsx.2015.04.003. [Epub ahead of print]

AIMS: The objective of the study was to investigate the relationship of circulating endothelial-derived microparticls (EMP) pattern with body mass index (BMI) in CHF patients.

METHODS: The study retrospectively evolved 153 patients (86 males) who were underwent multispiral contrast-enhanced computed tomography angiography or conventional angiographic examination of coronary arteries. Flowcytometry analysis for quantifying the number of EMPs was used at baseline.

RESULTS: Using C-statistics for models with CHF, BMI, and circulating biomarkers (NT-pro-BNP, OPG and adiponectin) as continuous variables we found that adding of BMI to the based model (NYHA class of CHF) improved the relative IDI by 12.5% for increased CD31+/annexin V+ EMPs to CD62E+ EMPs ratio. When we used other model constructed on entering variables IDI appears to be improved up to 5.8% for increased EMPs (available for NT-pro-BNP as continuous variable). Three biomarkers (NYHA class of CHF+NT-pro-BNP+OPG) and four biomarkers (NYHA class of CHF+NT-pro-BNP+OPG+adiponectin) could not significantly improve predictive model based on combination of BMI and NYHA class of CHF for increased CD31+/ annexin V+ EMPs to CD62E+ EMPs ratio.

CONCLUSION: We suggested that lower BMI is significant predictor for impaired phenotype of circulating EMPs in CHF patients.

Serhiyenko V.A., Serhiyenko A.A.

Diabetic cardiac autonomic neuropathy: Do we have any treatment perspectives?

World J. Diabetes. 2015 Mar 15;6(2):245-58. doi: 10.4239/wjd.v6.i2.245.

Cardiac autonomic neuropathy (CAN) is a serious and common complication of diabetes mellitus (DM). Despite its relationship to an increased risk of cardiovascular mortality and its association with multiple symptoms and impairments, the significance of CAN has not been fully appreciated. CAN among DM patients is characterized review the latest evidence and own data regarding the treatment and the treatment perspectives for diabetic CAN. Lifestyle modification, intensive glycemic control might prevent development or progression of CAN. Pathogenetic treatment of CAN includes: balanced diet and physical activity; optimization of glycemic control; treatment of dyslipoproteinemia; correction of metabolic abnormalities in myocardium; prevention and treatment of thrombosis; use of aldose reductase inhibitors; dihomo-γ-linolenic acid (DGLA), acetyl-L-carnitine, antioxidants, first of all α-lipoic acid (α-LA), use of long-chain ω-3 and ω-6 polyunsaturated fatty acids (ω-3 and ω-6 PUFAs), vasodilators, fat-soluble vitamin B1, aminoguanidine; substitutive therapy of growth factors, in severe cases-treatment of orthostatic hypotension. The promising methods include research and use of tools that increase blood flow through the vasa vasorum, including prostacyclin analogues, thromboxane A2 blockers and drugs that contribute into strengthening and/or normalization of Na(+), K(+)-ATPase (phosphodiesterase inhibitor), α-LA, DGLA, ω-3 PUFAs, and the simultaneous prescription of α-LA, ω-3 PUFA and DGLA.

Key words: *Cardiac autonomic neuropathy, Diabetes mellitus, Postural hypotension, treatment.*

Bezpalko L., Gavrilyuk O., Zayachkivska O.

Inflammatory response in visceral fat tissue and liver is prenatally programmed: experimental research

J. Physiol Pharmacol. 2015 Feb;66(1):57-64.

To investigate the mechanisms of developmental programming we analyzed the effects of maternal stress and food intake on physiological activity of adipose tissue and hepatocellular organization in the offsprings. The experiments were conducted in nonlinear female rats (n=20) and their male offsprings (n=28). During their pregnancy female rats were exposed to social and emotional stress using Pratt's model, and nutritional insults: high sugar diet (HSD) with chronic access to 30% solution of saccharose in drinking water ad libitum, high fat diet (HFD) containing 45% calories from fat or their combination - high sugar and high fat diet (HSFD). The effects of maternal stress and nutrition on severity of visceral fat and liver changes were then examined in offsprings, along with changes in serum levels of the pro- and anti-inflammatory cytokines: IL-1b, IL-8 (in rats known as GRO/CINC-1), leptin and adiponectin, respectively. Maternal exposure to stress in combination with HSFD resulted in the most prominent changes in the offsprings:

histological changes in the visceral fat tissue and liver with cell reorganization and signs of inflammation, 217% increase in IL-1β level, 99% increase in GRO/CINC-1 level, 79% increase in leptin level and 41% decrease in adiponectin level. The leptin/adiponectin index was elevated in all study groups and reached 158% in HSD group, 138% in HFD group and was two times higher in HSFD group vs control. The rat model used in this study provides novel insight into development of nonalcoholic fatty liver disease. Expressed pro- and anti-inflammatory cytokines may indicate early changes in liver and adipose tissue functioning and leptin/adiponectin index could be a novel non-invasive marker of metabolic-related liver alteration. Healthy nutrition and stress management during prenatal period may serve as a valid strategy to prevent liver and adipose tissue inflammation/alteration and metabolic disorders in adulthood.

Key words: *liver, adipose tissue, inflammatory process, diet, lifestyle, obesity, stress, leptin, adiponectin, inetrleukin-1b, interleukin-8*

Finn R.S., Crown J.P., Lang I., Boer K., Bondarenko I.M., Kulyk S.O., Ettl J., Patel R., Pinter T., Schmidt M., Shparyk Y., Thummala A.R., Voytko N.L., Fowst C., Huang X., Kim S.T., Randolph S., Slamon D.J.

The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study

The Lancet Oncology (Impact Factor: 24.73). 12/2014; 16(1). DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71159-3

Palbociclib (PD-0332991) is an oral, small-molecule inhibitor of cyclin-dependent kinases (CDKs) 4 and 6 with preclinical evidence of growth-inhibitory activity in oestrogen receptor-positive breast cancer cells and synergy with anti-oestrogens. We aimed to assess the safety and efficacy of palbociclib in combination with letrozole as first-line treatment of patients with advanced, oestrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer.

In this open-label, randomised phase 2 study, postmenopausal women with advanced oestrogen receptor-positive and HER2-negative breast cancer who had not received any systemic treatment for their advanced disease were eligible to participate. Patients were enrolled in two separate cohorts that accrued sequentially: in cohort 1, patients were enrolled on the basis of their oestrogen receptor-positive and HER2-negative biomarker status alone, whereas in cohort 2 they were also required to have cancers with amplification of cyclin D1 (CCND1), loss of p16 (INK4A or CDKN2A), or both. In both cohorts, patients were randomly assigned 1:1 via an interactive web-based randomisation system, stratified by disease site and disease-free interval, to receive continuous oral letrozole 2.5 mg daily or continuous oral letrozole 2.5 mg daily plus oral palbociclib 125 mg, given once daily for 3 weeks followed by 1 week off over 28-day cycles. The primary endpoint was investigator-assessed progression-free survival in the intention-to-treat population. Accrual to cohort 2 was stopped after an unplanned interim analysis of cohort 1 and the statistical analysis plan for the primary endpoint was amended to a combined analysis of

cohorts 1 and 2 (instead of cohort 2 alone). The study is ongoing but closed to accrual; these are the results of the final analysis of progression-free survival. The study is registered with the ClinicalTrials.gov, number NCT00721409.

Between Dec 22, 2009, and May 12, 2012, we randomly assigned 165 patients, 84 to palbociclib plus letrozole and 81 to letrozole alone. At the time of the final analysis for progression-free survival (median follow-up 29·6 months [95% CI 27·9-36·0] for the palbociclib plus letrozole group and 27·9 months [25·5-31·1] for the letrozole group), 41 progression-free survival events had occurred in the palbociclib plus letrozole group and 59 in the letrozole group. Median progression-free survival was 10·2 months (95% CI 5·7-12·6) for the letrozole group and 20·2 months (13·8-27·5) for the palbociclib plus letrozole group (HR 0·488, 95% CI 0·319-0·748; one-sided p=0.0004). In cohort 1 (n=66), median progression-free survival was 5·7 months (2·6-10·5) for the letrozole group and 26·1 months (11·2-not estimable) for the palbociclib plus letrozole group (HR 0·299, 0·156-0·572; one-sided p<0.0001); in cohort 2 (n=99), median progression-free survival was 11·1 months (7·1-16·4) for the letrozole group and 18·1 months (13·1-27·5) for the palbociclib plus letrozole group (HR 0·508, 0·303-0·853; one-sided p=0.0046). Grade 3-4 neutropenia was reported in 45 (54%) of 83 patients in the palbociclib plus letrozole group versus one (1%) of 77 patients in the letrozole group, leucopenia in 16 (19%) versus none, and fatigue in four (4%) versus one (1%). Serious adverse events that occurred in more than one patient in the palbociclib plus letrozole group were pulmonary embolism (three [4%] patients), back pain (two [2%]), and diarrhoea (two [2%]). No cases of febrile neutropenia or neutropenia-related infections were reported during the study. 11 (13%) patients in the palbociclib plus letrozole group and two (2%) in the letrozole group discontinued the study because of adverse events.

The addition of palbociclib to letrozole in this phase 2 study significantly improved progression-free survival in women with advanced oestrogen receptor-positive and HER2-negative breast cancer. A phase 3 trial is currently underway.

Radchenko E., Filipyuk A., Zukow W.

Survival of patients with chronic ischemic heart disease depending on the type of adaptational reaction

Journal of Education, Health and Sport. 2015;5(2):125-132.
ISSN 2391-8306. DOI: 10.5281/zenodo.15687

The aim of investigations was to study survival of patients with chronic ischemic heart disease (IHD) depending of the type of adaptational reaction. It was studied correlations between the type of adaptational reactions and the clinical course of chronic IHD in 121 male patients in long-term prospective observation. The diagnosis of IHD was based on clinical examinations, laboratory investigations, electrocardiography, echocardiography, exercise testing, coronary angiography. It was revealed, that distress-reactions (stress, over-activation and defective adaptation) are significant predictors of an unfavorable chronic IHD prognosis. They were associated with acute cardiovascular events onset, functional class III of chronic heart failure, prothrombotic disorders of coagulation haemostasis (high levels of fibrinogen, fibrin-monomer and D-dimer), and dyslipidemia (lower HDL-

cholesterol values). Decreasing of lymphocyte/neutrophil ratio (index of adaptation) is an informative parameter of distress-reactions and a significant predictor of an unfavorable chronic IHD course.

Key words: *adaptational reactions, stress, ischemic heart disease prognosis, fibrin-monomers, lymphocyte/neutrophil ratio.*

Arora A., Chander P., Kacerovsky M., Balazs Z., Ertl T., Ceausu Iu., Rusnak I., Shurpyak S., Sandhu M., Hobel C. J., Dumesic D. A.

Disparities and relative risk ratio of preterm birth in six Central and Eastern European centers

Croatian medical journal. Vol. 56, no. 2 (2015): 119-127.

Aim To identify characteristic risk factors of preterm birth in Central and Eastern Europe and explore the differences from other developed countries. Method Data on 33 794 term and 3867 preterm births (<37 wks.) were extracted in a retrospective study between January 1, 2007 and December 31, 2009. The study took place in 6 centers in 5 countries: Czech Republic, Hungary (two centers), Romania, Slovakia, and Ukraine. Data on historical risk factors, pregnancy complications, and special testing were gathered. Preterm birth frequencies and relevant risk factors were analyzed using Statistical Analysis System (SAS) software. Results All the factors selected for study (history of smoking, diabetes, chronic hypertension, current diabetes, preeclampsia, progesterone use, current smoking, body mass index, iron use and anemia during pregnancy), except the history of diabetes were predictive of preterm birth across all participating European centers. Preterm birth was at least 2.4 times more likely with smoking (history or current), three times more likely with preeclampsia, 2.9 times more likely with hypertension after adjusting for other covariates. It had inverse relationship with the significant predictor body mass index, with adjusted risk ratio of 0.8 to 1.0 in three sites. Iron use and anemia, though significant predictors of preterm birth, indicated mixed patterns for relative risk ratio. Conclusion Smoking, preeclampsia, hypertension and body mass index seem to be the foremost risk factors of preterm birth. Implications of these factors could be beneficial for design and implementation of interventions and improve the birth outcome.

Mateshuk-Vatseba L, Diskovskyi I.

The influence of an opioid on the course of reparative processes

Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences 2015; 9(10): 218 – 232.

Objective is to examine the influence of prolonged administration of opioid on the course of the reparative process of multiple post-injection wound of white rat's skin using light microscopy. Studies has been carried out on 24 mature white male rats, aged 4,5-7,5 months, with weight of 130-150 g. For histological examination the skin sections were stained with hematoxylin and eosin. The preparations were studied and photographed at

the magnification: ob.x8, ey.x15 and ob.x40, ey.x10. The computer system «Aver Media» was used for photography of micropreparations. Studying at the level of light microscopy shows that the administration of opioid for 2 weeks does not affect the reparative process of multiple post-injection wound. In most wound canals the formation of a complete regenerate occurs. After 4 weeks of Nalbufin administration the processes of wound healing slow and are complicated by forming of microabscesses. After opioid administration to rats during 6 weeks, destructive changes in the skin have been detected, which in turn leads to the inability of complete regenerate formation of multiple post-injection wound. The experimental results show the negative effect of prolonged administration of opioid on the reparative processes in the skin.

Key words: *skin, animal model, reparative process, opioid.*

Zayachkivska O., Bula N., Khyrivska D., Gavrilyuk E., Wallace J.L.

Exposure to non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and suppressing hydrogen sulfide synthesis leads to altered structure and impaired function of the oesophagus and oesophagogastric junction

Inflammopharmacology. 2015 Jun;23(2-3):91-9. doi: 10.1007/s10787-015-0230-7. Epub 2015 Feb 25.

INTRODUCTION: The non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are among the drugs that can commonly cause injury in the esophagus, such as non-reflux oesophagitis, with important clinical consequences. This injury may be 'silent' and therefore often overlooked. Recently, we established that hydrogen sulfide (H_2S) is a critical mediator of esophageal mucosal protection and repair. The aim of the study was to determine the effect of naproxen, the most commonly used NSAIDs, on the oesophagus and oesophagogastric junction and its relation with suppression or stimulation of endogenous H_2S synthesis during naproxen-induced oesophageal injury.

METHODS: Rats were treated with vehicle (control) or naproxen, with or without being subjected to water immersion restricted stress (Takagi et al. Chem Pharm Bul 12:465-472, 1964). Subgroups of rats were pre-treated with an inhibitor of H2S synthesis cystathionine γ-lyase (CSE) or cystathionine β-synthase (CBS), or with the Sodium sulphide (NaHS), which spontaneously generates H_2S in solution. Damage of the oesophageal mucosa and oesophagogastric junction was estimated and scored using a histological damage index.

RESULTS: Treatment with naproxen increased the thickness of the corneal and epithelial layers of the oesophagus, as well as producing disorganization of the muscle plate and irregular submucosal oedema. Both injury factors, stress and suppression of H_2S synthesis resulted in the development of severe esophagitis and damage to the oesophagogastric junction. The damage was exacerbated by inhibitors of H2S biosynthesis, and attenuated by treatment with NaHS.

CONCLUSIONS: Inhibition of endogenous H_2S synthesis provides a novel experimental model that can be useful in preclinical studies NSAID-related non-reflux oesophagitis. H_2S contributes significantly to mucosal defence in the oesophagus.

Key words: *Oesophagus, Oesophagogastric junction, Hydrogen sulfide, Cystathionine* ***c*** *–lyase, Cystathionine* ***b*** *–synthase, NSAID, Mucosal defence*

Waller C.F., Vynnychenko I., Bondarenko I., Shparyk Y., Hodge J.P., Freeman A., Huber B., Lieberman R., Shelton M.J., Dave H.

An open-label, multicenter, randomized phase Ib/II study of eribulin mesylate administered in combination with pemetrexed versus pemetrexed alone as second-line therapy in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer

Clin Lung Cancer. 2015 Mar;16(2):92-9. doi: 10.1016/j.cllc.2014.10.001. Epub 2014 Oct 15.

INTRODUCTION: New treatment options are needed for second-line therapy in patients with NSCLC.

PATIENTS AND METHODS: This was a phase Ib/II study in patients with nonsquamous NSCLC in whom 1 previous platinum-based chemotherapy regimen had failed. Fifteen patients were enrolled in a dose escalation of eribulin mesylate in combination with pemetrexed (E+P). In phase II (n = 80), E+P at the maximum tolerated dose was compared with P.

RESULTS: In phase Ib, the maximum tolerated dose of E+P was defined as eribulin 0.9 mg/m(2) with pemetrexed (500 mg/m(2)) each on day 1 of a 21-day cycle. In phase II, adverse events were comparable between groups. PFS and OS were similar between treatment groups. Median PFS was 21.4 weeks for E+P (n = 26; 95% confidence interval [CI], 12.7-39.6) and 23.4 weeks for P (n = 29; 95% CI, 17.1-29.9), with a hazard ratio of 1.0 (95% CI, 0.6-1.7).

CONCLUSION: During phase Ib, E+P was tolerated only at a markedly lower dosing intensity relative to the eribulin monotherapy regimen approved for breast cancer and used in phase II studies of NSCLC. At the selected phase II dosing regimen, E+P was generally safe and well tolerated but provided no therapeutic advantage for the second-line treatment of locally advanced or metastatic nonsquamous NSCLC.

Mytsyk Y., Borys Y., Komnatska I., Dutka I., Shatynska-Mytsyk I.

Value of the Diffusion-Weighted MRI in the Differential Diagnostics of Malignant and Benign Kidney Neoplasms – Our Clinical Experience

Polish Journal of Radiology 09/2014; DOI: 10.12659/PJR.890604(79):290-295. DOI: 10.12659/PJR.890604

Diffusion-weighted imaging (DWI) is an MRI modality using strong bipolar gradients to create a sensitivity of the signal to the thermally-induced Brownian motions of water molecules and in vivo measurement of molecular diffusion. The apparent diffusion coefficient (ADC) is a quantitative parameter calculated from DWI images which is used as a measure of diffusion. DWI allows to obtain comprehensive information on morphological and functional state of the kidney during a single examination without contrast medium administration. The purpose of the study was to evaluate the value of

DWI in differentiating benign and malignant solid kidney tumors based on the initial stage of the study.

MATERIAL AND METHODS. The study included 19 adult patients with pathologically verified renal tumors: 9 patients with clear cell subtype of the renal cell carcinoma, 5 patients with oncocytoma and 5 patients with angiomyolipoma (AML). In addition, 5 healthy volunteers with completely normal findings according to kidney ultrasound were included into this study and set as reference. All patients underwent renal MR imaging which included DWI with subsequent ADC measurement. MR imaging was performed with a 1.5 T body scanner using an eight-channel phased-array body coil.

RESULTS. The mean ADC value of ccRCC was significantly lower than that of normal renal parenchyma (2.11±0.25×10−3 mm2/s vs. 3.36±0.41×10−3 mm2/s, p<0.01). There was a significant difference in ADC between the malignant and benign renal lesions: in patients with angiomyolipoma the ADC value was 2.36±0.32×10−3 mm2/s vs. 2.11±0.25×10−3 mm2/s; p<0.05 and in patients with oncocytoma – 2.75±0.27×10−3 mm2/s vs. 2.11±0.25×10−3 mm2/s; p<0.05. The difference in ADC values in patients with high and low ccRCC grades was observed.

CONCLUSIONS. DWI can be used to characterize renal lesions; the ADC of a renal lesion can be potentially used as an additional parameter to help determine the appropriate clinical management.

Feuchtner, G., Plank, F., Chevtchik, O., Pedrini, M., Mair, J.

A baby in the heart: ALCAPA with aortic arch fistula

European Heart Journal-Cardiovascular Imaging, 2014 15(9), 1056-1056.

An 83-year-old female was transferred to our emergency department on Christmas Eve evening after a documented asystole and cardiopulmonary resuscitation. She had a history of chronic renal dysfunction stage III, mitral and tricuspid regurgitation grade II, heart failure, and paroxysmal atrial fibrillation. Chest CT revealed anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery (ALCAPA) with a retropulmonary ostium (*Panel 1A* and *B*; white arrow) and massive hypertrophy and calcification of the left main, left anterior descending artery, and circumflex artery (CX) (up to 2 cm in diameter—*Panel 1A* and *B*) and right coronary artery (*Panel 1D*). The CX was communicating with one aortic arch-feeding vessel (*Panel 1B*; white and black arrow) and forming a huge vessel convolute in the mid-mediastinum. She died on Day 7 in the hospital due to cerebral hypoxia and multi-organ failure. Ao, aorta; P, pulmonary trunk. ALCAPA (or Bland–White–Garland syndrome) is a rare congenital condition (1/300 000 births) which usually manifests during the neonatal period as intractable heart failure and ischaemia. Late clinical manifestation is very rare. Early diagnosis with surgical treatment helps prevent an adverse outcome. Uniquely, our patient developed an extensive fistula of CX to the aortic arch due to chronic ischaemia of the left ventricle and chronic steal phenomenon over her lifetime, and surprisingly survived until the age of 83.

Such a case calls for CT-imaging in adult patients with heart failure of unclear aetiology in order to rule out rare grown-up congenital heart disease.

Zayachkivska O, Havryluk O, Hrycevych N., Bula N., Grushka O., Wallace J.L.

Cytoprotective effects of hydrogen sulfide in novel rat models of non-erosive esophagitis

PLoS One. 2014 Oct 21;9(10): e110688. doi: 10.1371/journal.pone.0110688. eCollection 2014.

Non-erosive esophagitis is a chronic inflammatory condition of the esophagus and is a form of gastroesophageal reflux disease. There are limited treatment options for non-erosive esophagitis, and it often progresses to Barrett's esophagus and esophageal carcinoma. Hydrogen sulfide has been demonstrated to be a critical mediator of gastric and intestinal mucosal protection and repair. However, roles for H2S in esophageal mucosal defence, inflammation and responses to injury have not been reported. We therefore examined the effects of endogenous and exogenous H2S in rat models of non-erosive esophagitis. Mild- and moderate-severity non-erosive esophagitis was induced in rats through supplementation of drinking water with fructose, plus or minus exposure to water-immersion stress. The effects of inhibitors of H2S synthesis or of an H2S donor on severity of esophagitis was then examined, along with changes in serum levels of a pro- and an anti-inflammatory cytokine (IL-17 and IL-10, respectively). Exposure to water-immersion stress after consumption of the fructose-supplemented water for 28 days resulted in submucosal esophageal edema and neutrophil infiltration and the development of lesions in the muscular lamina and basal cell hyperplasia. Inhibition of H2S synthesis resulted in significant exacerbation of inflammation and injury. Serum levels of IL-17 were significantly elevated, while serum IL-10 levels were reduced. Treatment with an H2S donor significantly reduced the severity of esophageal injury and inflammation and normalized the serum cytokine levels. The rat models used in this study provide novel tools for studying non-erosive esophagitis with a range of severity. H2S contributes significantly to mucosal defence in the esophagus, and H2S donors may have therapeutic value in treating esophageal inflammation and injury.

Plank, F., Feuchtner, G., Chevtchik, O., Mair, J.

Unusual late clinical manifestation of Bland–White–Garland syndrome as sudden cardiac death survival

Wiener klinische Wochenschrift, 2014, 127(5-6), 225-226.

Summary. In this report, we present an extremely late clinical manifestation of Bland–White–Garland syndrome in a 53-year old woman who was ttransferred to our hospital after successful cardiopulmonary resuscitation. Coronary angiography revealed a dilated right coronary artery giving rise to multiple dominant septal collaterals to the left coronary artery (LCA) which arose from the pulmonary trunk (left to right shunt 0.15). Cardiac computed tomography identified a retropulmonary course of the LCA. The patient underwent cardiac surgery with LCA occlusion and triple coronary bypass grafting.

Key words: *Anomalous left coronary artery from the pulmonary artery (ALCAPA) · Coronary arteries · Computed tomography · Bland-White-Garland syndrome · Ventricular fibrillation Coronary angiography*

Antonyuk R., Lutsyk A., Antonyuk V.

Lectin purification from fruiting bodies of brown roll-rim fungus, Paxillus involutus (Fr.) Fr., and its application in histochemistry.

Rom J. Morphol Embryol. 2014;55(3):787-96.

A lectin (agglutinin) from fresh fruit bodies of the brown roll-rim fungus [Paxillus involutus (Fr.) Fr.] has been purified with output approx. 60 mg÷kg of raw material. Method of purification included the sedimentation of viscous polysaccharide by ethanol, removal of ethanol by dialysis, ion-exchange chromatography on DEAE-Toyopearl and affinity chromatography on Sepharose 6B column with immobilized mannose-specific Polygonatum multiflorum lectin. The obtained lectin preparation (abbreviated PIFA) is a glycoprotein with 6.5±1% carbohydrates, molecular mass of 64 kDa, consisting of four identical subunits. Lectin interacted only with N-acetyl-lactosamine and glycoproteins that contained Galβ1-4GlcNAc disaccharide moieties; agglutinated erythrocytes of dog, sheep and horse, but not of humans. The specificity of PIFA binding to tissue samples of the rat has been investigated. Lectin selectively reacted with gastric parietal cells, submandibular salivary gland duct cells. In the kidney, PIFA labeled epithelial cells of renal tubules, collecting ducts, nuclei of podocytes and mesangiocytes. It was also revealed selective lectin binding to Purkinje cells of cerebellum. Brush border of absorptive cells in small intestine was also strongly reactive, while goblet cells both in small and large intestine were completely negative. Considering similarities in carbohydrate specificity of Paxillus involutus (PIFA) and Ricinus communis agglutinin (RCA-120), histochemical reactivity of these two lectins was compared. It was similar, yet not identical: differences included absence of PIFA binding to the brush border of renal tubules, higher interaction with absorptive cells of the small intestine, lower background staining of cerebellar cortex and renal corpuscles. A conclusion was made that due to the unique carbohydrate specificity PIFA lectin can cover prospective position in experimental histochemistry and diagnostic histopathology comparable to PNA (Peanut agglutinin) and SNA (Sambucus nigra agglutinin).

Gamelli L., Mykychack I., Kushnir A., Driscoll D.N., Fuzaylov G.

Targeting burn prevention in Ukraine: evaluation of base knowledge in burn prevention and first aid treatment.

J. Burn. Care Res. 2015 Jan-Feb;36(1):225-31. doi: 10.1097/BCR.0000000000000103.

Burn prevention has been identified by the World Health Organization (WHO) as a topic in need of further investigation and education throughout the world, with an increased need in low-income countries. It has been noted that implementing educational programs for prevention in high income countries has aided in lowering the rate of burn injuries. The purpose of this study is to evaluate the current education level of knowledge of prevention and first aid treatment of scald burns. A prevention campaign will target these educational needs as a part of an outreach program to improve burn care in Ukraine. The research team evaluated the current health structure in Ukraine and how it could benefit from the increased knowledge of burn prevention and first aid. A test was designed to assess the baseline level of knowledge with regard to first aid and scald prevention in

parents, pregnant woman, and healthcare and daycare providers. A total of 14,456 tests were sent to pediatric clinics, obstetrician clinics, and daycare facilities to test respondents. A total of 6,120 completed tests were returned. Doctors presented with the highest level of knowledge averaging 77.0% on prevention and 67.5% on first aid while daycare workers presented the largest gap in knowledge at 65.0% in prevention and 54.3% in first aid. Interest in further educational materials was reported by 92% of respondents. The results of this study clearly show a lack of knowledge in first aid and prevention of scald burn injury in all the populations tested.

Vynograd N.

Natural foci diseases as a stable biological threat

Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2014 Dec;62(6):445-7.
doi: 10.1007/s00005-014-0316-8. Epub 2014 Oct 19.

The key aspects of the natural foci of especially dangerous diseases as a type of biological threats are presented. Approaches to epidemiological surveillance and control to the spread of the agents of especially dangerous diseases on endemic areas are described for zoonosis that has a medical value. The knowledge of specific design of tools for the implementation of epidemiological surveillance, monitoring and evaluation of natural foci diseases in developing countries is low; accordingly, little is known on the ecology and transmission dynamics for the agents of especially dangerous diseases. Important is to know the effectiveness of serological monitoring of the indigenous population to determine the activity of natural foci of hemorrhagic fever with renal syndrome, tick-borne encephalitis, tularemia, Q-fever, Lyme disease and West Nile disease. The main species of reservoirs and vectors for these agents have been determined in different regions of Ukraine. New tick-borne agents that were unknown for certain regions have been detected. These data indicate the spreading of different pathogens in combination with natural foci.

Mykhalchyshyn G., Kobyliak N., Bodnar P.

Diagnostic accuracy of acyl-ghrelin and it association with non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetic patients

J. Diabetes Metab Disord. 2015 May 19;14:44.
doi: 10.1186/s40200-015-0170-1. eCollection 2015.

BACKGROUND: Ghrelin is a hormone produced mainly by the cells lining the fundus of the stomach, which is involved in regulation of lipid and glucose metabolism. Two major forms of ghrelin can be found in circulation: an acylated form, and non-acylated form. Serum acyl-ghrelin (AG) concentration is significantly increased in patients with visceral obesity and insulin resistance. This study was conducted to evaluate changes in serum AG levels, its diagnostic accuracy and association with NAFLD in patients with type two diabetes (T2D).

METHODS: In this cross-sectional study, 91 T2D patients, age of 40-80 years, were included. All patients were divided into 3 groups. The control group included 28 T2D patients without NAFLD. The main group included 63 T2D patients with NAFLD,

which was divided in 2 subgroups depending on transaminase levels: normal (n=37) and elevated (n=26) transaminases group. To assess the diagnostic accuracy of AG for NAFLD we used ROC-analysis.

RESULTS: We observed 1.5 (p=0.016) and 2.5 (p<0.001) fold increasing of serum AG levels in patients with NAFLD and normal or elevated transaminases compared to control groups. In multivariate logistic regression analysis high AG level was an independent, from transaminases activity, triglycerides (OR 1.791; 95 % CI 1.162-2.759; p=0.008) and degree of IR (OR 1.599; 95 % CI 1.019-2.508; p=0.044) predictor that associated with NAFLD. When serum AG used as non-invasive marker for NAFLD detection AUROC was 0.835 (95 % CI 0.752-0.918, p<0.001). The cut-off value was >0.52 ng/ml, with sensitivity, specificity, PPV and NPV - 60.3 %, 92.8 %, 95.0 %, 50.9 % respectively. For distinguishing patients with NAFLD and elevated transaminases from patients with NAFLD and normal values AG was less effective.

CONCLUSIONS: Our study has demonstrated that elevated AG level were associated with NAFLD. Patients with elevated transaminases had significantly higher AG levels. An increase of AG over 0.52 ng/ml can be used as a diagnostic marker for NAFLD detection in patients with T2D.

Keywords: *Acyl-ghrelin; Non-alcoholic fatty liver disease; Type 2 diabetes/*

Buznyk O., Pasyechnikova N., Islam M.M.,
Iakymenko S., Fagerholm P., Griffith M.

Bioengineered Corneas Grafted as Alternatives to Human Donor Corneas in Three High-Risk Patients

Clin Transl Sci. 2015 May 21. doi: 10.1111/cts.12293. [Epub ahead of print]

Corneas with severe pathologies have a high risk of rejection when conventionally grafted with human donor tissues. In this early observational study, we grafted bioengineered corneal implants made from recombinant human collagen and synthetic phosphorylcholine polymer into three patients for whom donor cornea transplantation carried a high risk of transplant failure. These patients suffered from corneal ulcers and recurrent erosions preoperatively. The implants provided relief from pain and discomfort, restored corneal integrity by promoting endogenous regeneration of corneal tissues, and improved vision in two of three patients. Such implants could in the future be alternatives to donor corneas for high-risk patients, and therefore, merits further testing in a clinical trial.

Nyankovskyy S., Dodryanskyy D., Ivakhnenko O., Iatsula M., Javorska M.,
Shadryn O.

Dietary habits and nutritional status of children from Ukraine during the first 3 years of life

Pediatria polska 08/2014; DOI: 10.1016/j.pepo.2014.08.003

AIM: The aim of our study was to assess the nutritional status and eating behavior of young children and identify the prevalence of macro- and micronutrient diet deficiencies

in Ukraine. MATERIALS AND METHODS: Three hundred and fifty children aged from 9 months to 3 years from central, eastern and western regions of Ukraine were involved in the cross-sectional study. Basic child's data were collected, health status was assessed by a physician, and parents used a 3-day food diary and a food questionnaire for self-completion. Data from the diaries and questionnaires were analyzed with DietPlan 6 software. Results: The diet composition was mostly adequate for age. Overall average provision with energy (1165.67 [29.67–4951.33] kcal/day), protein (40.53 [0.63–230.37] g/day) and carbohydrates (153.63 [3.53–708.7] g/day) exceeded the corresponding standards. The diet of the majority of children did not comply with the recommended intake of zinc (91%), iron (68%), calcium (61%), iodine (49%), vitamins A (99%), D (97%), B6 (89%), B12 (71%), E (70%) and B1 (61%). Excessive weight was significantly associated with higher levels of energy, protein, carbohydrates and fat consumption. Overweight was reliably correlated with a higher diet's energy and carbohydrates content.

CONCLUSIONS: The contemporary diet of young children in Ukraine, like in many other developed countries, is generally unbalanced, containing an excess of energy and protein as well as inadequate amount of many minerals and vitamins.

Finn R.S., Crown J.P., Lang I., Boer K., Bondarenko I.M., Kulyk S.O., Ettl J., Patel R., Pinter T., Schmidt M., Shparyk Y., Thummala A.R., Voytko N.L., Fowst C., Huang X., Kim S.T., Randolph S., Slamon D.J.

The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study

The Lancet Oncology (Impact Factor: 24.73). 12/2014; 16(1). DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71159-3

Palbociclib (PD-0332991) is an oral, small-molecule inhibitor of cyclin-dependent kinases (CDKs) 4 and 6 with preclinical evidence of growth-inhibitory activity in oestrogen receptor-positive breast cancer cells and synergy with anti-oestrogens. We aimed to assess the safety and efficacy of palbociclib in combination with letrozole as first-line treatment of patients with advanced, oestrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer.

In this open-label, randomised phase 2 study, postmenopausal women with advanced oestrogen receptor-positive and HER2-negative breast cancer who had not received any systemic treatment for their advanced disease were eligible to participate. Patients were enrolled in two separate cohorts that accrued sequentially: in cohort 1, patients were enrolled on the basis of their oestrogen receptor-positive and HER2-negative biomarker status alone, whereas in cohort 2 they were also required to have cancers with amplification of cyclin D1 (CCND1), loss of p16 (INK4A or CDKN2A), or both. In both cohorts, patients were randomly assigned 1:1 via an interactive web-based randomisation system, stratified by disease site and disease-free interval, to receive continuous oral letrozole 2.5 mg daily or continuous oral letrozole 2.5 mg daily plus oral palbociclib 125 mg, given once daily for 3 weeks followed by 1 week off over 28-day cycles. The primary endpoint

was investigator-assessed progression-free survival in the intention-to-treat population. Accrual to cohort 2 was stopped after an unplanned interim analysis of cohort 1 and the statistical analysis plan for the primary endpoint was amended to a combined analysis of cohorts 1 and 2 (instead of cohort 2 alone). The study is ongoing but closed to accrual; these are the results of the final analysis of progression-free survival. The study is registered with the ClinicalTrials.gov, number NCT00721409.

Between Dec 22, 2009, and May 12, 2012, we randomly assigned 165 patients, 84 to palbociclib plus letrozole and 81 to letrozole alone. At the time of the final analysis for progression-free survival (median follow-up 29·6 months [95% CI 27·9-36·0] for the palbociclib plus letrozole group and 27·9 months [25·5-31·1] for the letrozole group), 41 progression-free survival events had occurred in the palbociclib plus letrozole group and 59 in the letrozole group. Median progression-free survival was 10·2 months (95% CI 5·7-12·6) for the letrozole group and 20·2 months (13·8-27·5) for the palbociclib plus letrozole group (HR 0·488, 95% CI 0·319-0·748; one-sided p=0.0004). In cohort 1 (n=66), median progression-free survival was 5·7 months (2·6-10·5) for the letrozole group and 26·1 months (11·2-not estimable) for the palbociclib plus letrozole group (HR 0·299, 0·156-0·572; one-sided p<0.0001); in cohort 2 (n=99), median progression-free survival was 11·1 months (7·1-16·4) for the letrozole group and 18·1 months (13·1-27·5) for the palbociclib plus letrozole group (HR 0·508, 0·303-0·853; one-sided p=0.0046). Grade 3-4 neutropenia was reported in 45 (54%) of 83 patients in the palbociclib plus letrozole group versus one (1%) of 77 patients in the letrozole group, leucopenia in 16 (19%) versus none, and fatigue in four (4%) versus one (1%). Serious adverse events that occurred in more than one patient in the palbociclib plus letrozole group were pulmonary embolism (three [4%] patients), back pain (two [2%]), and diarrhoea (two [2%]). No cases of febrile neutropenia or neutropenia-related infections were reported during the study. 11 (13%) patients in the palbociclib plus letrozole group and two (2%) in the letrozole group discontinued the study because of adverse events.

The addition of palbociclib to letrozole in this phase 2 study significantly improved progression-free survival in women with advanced oestrogen receptor-positive and HER2-negative breast cancer. A phase 3 trial is currently underway.

Kryvko Y., Mateshuk-Vatseba L., Savka I., Luszczewska-Sierakowska I., Wawrzyniak A., Radzikowska E., Maciejewski R.

Ultrastructural hemomicrocircular channel links of rat testicle of Streptozotocin-induced diabetes

Journal of Pre-Clinical and Clinical Research 2014; 8 (2): 86 – 89.

The first changes in rat testicle hemomicrocircular channel links ultrastructural arrangement are noticed already in 2 weeks run of streptozotocin-induced diabetes mellitus and accumulate throughout next periods of experiment. Angiopathy is a trigger mechanism for diabetic development of testicle structural changes. The findings is a basis for further morphologist and clinicist surveys for the purpose of new diabetic testicle pathology diagnostics, prevention and treatment techniques elaboration.

Key words: *testicle, hemomicrocircular channel, diabetes mellitus.*

Lascaratos G., Chau K.Y., Zhu H., Gkotsi D., King R., Gout I., Kamal D., Luthert P.J., Schapira A.H., Garway-Heath D.F.

Resistance to the most common optic neuropathy is associated with systemic mitochondrial efficiency

Neurobiol Dis. 2015 Jun 6;82:78-85. doi: 10.1016/j.nbd.2015.05.012.

Glaucomatous optic neuropathy, an important neurodegenerative condition and the commonest optic neuropathy in humans, is the leading cause of irreversible blindness worldwide. Its prevalence and incidence increase exponentially with ageing and raised intraocular pressure (IOP). Using glaucomatous optic neuropathy as an exemplar for neurodegeneration, this study investigates putative factors imparting resistance to neurodegeneration. Systemic mitochondrial function, oxidative stress and vascular parameters were compared from isolated lymphocytes, whole blood and urine samples between 30 patients who have not developed the neuropathy despite being exposed for many years to very high IOP ('resistant'), 30 fast deteriorating glaucoma patients despite having low IOP ('susceptible'), and 30 age-similar controls. We found that 'resistant' individuals showed significantly higher rates of ADP phosphorylation by mitochondrial respiratory complexes I, II and IV, hyperpolarised mitochondrial membrane potential, higher levels of mitochondrial DNA, and enhanced capacity to deal with cytosolic calcium overload and exogenous oxidative stress, as compared to both controls and glaucoma patients. While it has been known for some years that mitochondrial dysfunction is implicated in neurodegeneration, this study provides a fresh perspective to the field of neurodegeneration by providing, for the first time, evidence that systemic mitochondrial efficiency above normal healthy levels is associated with an enhanced ability to withstand optic nerve injury. These results demonstrate the importance of cellular bioenergetics in glaucomatous disease progression, with potential relevance for other neurodegenerative disorders, and raise the possibility for new therapeutic targets in the field of neurodegeneration.

Key words: *Glaucoma, Intraocular pressure, Mitochondria, Neurodegeneration, Normal tension glaucoma, Ocular hypertension.*

Martinez D.L., Tsuchiya Y., Gout I.

Coenzyme A biosynthetic machinery in mammalian cells

Biochem Soc Trans. 2014 Aug;42(4):1112-7. doi: 10.1042/BST20140124.

CoA (coenzyme A) is an essential cofactor in all living organisms. CoA and its thioester derivatives [acetyl-CoA, malonyl-CoA, HMG-CoA (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA) etc.] participate in diverse anabolic and catabolic pathways, allosteric regulatory interactions and the regulation of gene expression. The biosynthesis of CoA requires pantothenic acid, cysteine and ATP, and involves five enzymatic steps that are highly conserved from prokaryotes to eukaryotes. The intracellular levels of CoA and its derivatives change in response to extracellular stimuli, stresses

and metabolites, and in human pathologies, such as cancer, metabolic disorders and neurodegeneration. In the present mini-review, we describe the current understanding of the CoA biosynthetic pathway, provide a detailed overview on expression and subcellular localization of enzymes implicated in CoA biosynthesis, their regulation and the potential to form multi-enzyme complexes for efficient and highly coordinated biosynthetic process.

Tsuchiya Y., Pham U., Gout I.

Methods for measuring CoA and CoA derivatives in biological samples

Biochem Soc Trans. 2014 Aug;42(4):1107-11. doi: 10.1042/BST20140123.

CoA (coenzyme A) is a ubiquitous and essential cofactor that acts as an acyl group carrier in biochemical reactions. Apart from participating in numerous metabolic pathways as substrates and intermediates, CoA and a number of its thioester derivatives, such as acetyl-CoA, can also directly regulate the activity of proteins by allosteric mechanisms and by affecting protein acetylation reactions. Cellular levels of CoA and CoA thioesters change under various physiological and pathological conditions. Defective CoA biosynthesis is implicated in NBIA (neurodegeneration with brain iron accumulation). However, the exact role of CoA in the pathogenesis of NBIA is not well understood. Accurate and reliable assays for measuring CoA species in biological samples are essential for studying the roles of CoA and CoA derivatives in health and disease. The present mini-review discusses methods that are commonly used to measure CoA species in biological samples.

Dusi S., Valletta L., Haack T.B., Tsuchiya Y., Venco P., Pasqualato S., Goffrini P., Tigano M., Demchenko N., Wieland T., Schwarzmayr T., Strom T.M., Invernizzi F., Garavaglia B., Gregory A., Sanford L., Hamada J., Bettencourt C., Houlden H., Chiapparini L., Zorzi G., Kurian M.A., Nardocci N., Prokisch H., Hayflick S.,Gout I., Tiranti V.

Exome sequence reveals mutations in CoA synthase as a cause of neurodegeneration with brain iron accumulation

Am J Hum Genet. 2014 Jan 2;94(1):11-22. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.11.008.

Neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA) comprises a clinically and genetically heterogeneous group of disorders with progressive extrapyramidal signs and neurological deterioration, characterized by iron accumulation in the basal ganglia. Exome sequencing revealed the presence of recessive missense mutations in COASY, encoding coenzyme A (CoA) synthase in one NBIA-affected subject. A second unrelated individual carrying mutations in COASY was identified by Sanger sequence analysis. CoA synthase is a bifunctional enzyme catalyzing the final steps of CoA biosynthesis by coupling phosphopantetheine with ATP to form dephospho-CoA and its subsequent phosphorylation to generate CoA. We demonstrate alterations in RNA and protein

expression levels of CoA synthase, as well as CoA amount, in fibroblasts derived from the two clinical cases and in yeast. This is the second inborn error of coenzyme A biosynthesis to be implicated in NBIA.

Oliynyk Y.

Comparative survival analysis of patients with stomach cancer after combined surgery

Canadian Scientific Journal 2 (2014)
http://csjournal.ca/wp-content/uploads/2014/12/2_Oliynyk.pdf

Study included 1114 patients (804 men and 310 women) after combined surgery due to stomach cancer. It was investigated sex and age features and their influence of survival with Kaplan-Meier methods, including Log-rank and Breslow tests and $\chi 2$-statistics. It was determined the prevalence of male patients over women (ratio 2.6:1), total gastrectomy (TG) over distal and proximal subtotal gastrectomy (SG) (ratio 4.6:1.5:1). Significant differences between the average life expectancy of men and women after combined TG were not found ($p>0,1$). Instead, there is a difference between life expectancy of men and women after combined TG and SG ($p<0,001$). 3- and 5-year survival rate after combined TG was respectively 16.7% and 10.1%, and after combined SG subtotal – 29.6% and 24.2%. The difference between the 3- and 5-year survival rates of patients of both sexes after completed combined SG was statistically significant ($\chi 2=4,692$, $p=0,032$). Our results on average life expectancy, 3- and 5-year survival rates indicate the feasibility of the implementation of combined surgery as current trend to expand the possibilities of surgical radical treatment of patients with gastric cancer, and indications for their conduct.

Key words: *Locally advanced stomach cancer, Combined operations, Survival rate*

Souchelnytskyi S.

Implementation Science – "new kid on the block" and what to expect from it

ResearchGate, comment, 2014, doi: 10.13140/2.1.4768.8969

In the last years, the term "Implementation Science" has entered the medical vocabulary. As a newcomer, implementation science attracts a number of questions. What is the subject of implementation science? How does it differ from already established fields of medicine? What to expect from implementation science? In this letter, I would like to raise discussion about place of implementation science in the process of introduction of fundamental research into clinical practice. Recent publications tend to limit implementation science to observations and making recommendations. I believe that implementation science should be also pro-active and identify and promote practices of the future health care, and not only observe existing practices.

Key word: *Implementation Science*

Mäbert K., Cojoc M., Peitzsch C., Kurth I., Souchelnytskyi S., Dubrovska A.

Cancer biomarker discovery: current status and future perspectives

Int. J. Radiation Biology, 2014, 12, 1-19.

Cancer is a multigene disease which arises as a result of mutational and epigenetic changes coupled with activation of complex signaling networks. The use of biomarkers for early cancer detection, staging and individualization of therapy might improve patient care. A few fundamental issues such as tumor heterogeneity, a highly dynamic nature of the intrinsic and extrinsic determinants of radio- and chemoresistance, along with the plasticity and diversity of cancer stem cells (CSC) make biomarker development a challenging task. In this review we outline the preclinical strategies of cancer biomarker discovery including genomic, proteomic, metabolomic and microRNomic profiling, comparative genome hybridization (CGH), single nucleotide polymorphism (SNP) analysis, high throughput screening (HTS) and next generation sequencing (NGS). Other promising approaches such as assessment of circulating tumor cells (CTC), analysis of CSC-specific markers and cell-free circulating tumor DNA (ctDNA) are also discussed.

CONCLUSIONS: The emergence of powerful proteomic and genomic technologies in conjunction with advanced bioinformatic tools allows the simultaneous analysis of thousands of biological molecules. These techniques yield the discovery of new tumor signatures, which are sensitive and specific enough for early cancer detection, for monitoring disease progression and for proper treatment selection, paving the way to individualized cancer treatment.

Key words: *cancer, markers.*

Saini R.K., Attarha S., da Silva Santos C., Kolakowska J., Funa K., Souchelnytskyi S.

Proteomics of dedifferentiation of SK-N-BE2 neuroblastoma cells

Biochemical and Biophysical Research Communications, 2014, 454, 202-209, doi: 10.1016/j.bbrc.2014.10.065.

Neuroblastoma develops through processes which include cellular dedifferentiation. Ability of tumors to form spheroids is one of the manifestations of dedifferentiation and carcinogenic transformation. To study mechanisms of dedifferentiation of neuroblastoma cells, we generated spheroids and performed a proteomics study to compare the spheroids with parental SK-N-BE2 cells. We observed that dedifferentiation induced extensive changes in the proteome profiles of the cells, which affected more than 30% of detected cellular proteins. Using mass spectrometry, we identified 239 proteins affected by dedifferentiation into spheroids as compared to the parental cells. These proteins represented such regulatory processes as transcription, cell cycle regulation, apoptosis, cell adhesion, metabolism, intracellular transport, stress response, and angiogenesis. A number of potent regulators of stemness, differentiation and cancer were detected as subnetworks formed by the identified proteins. Our validation tissue microarray study of 30 neuroblastoma cases confirmed that two of the identified proteins, DISC1 and DNA-PKcs, had their expression increased in advanced malignancies. Thus, our report unveiled

extensive changes of the cellular proteome upon dedifferentiation of neuroblastoma cells, indicated top subnetworks and clusters of molecular mechanisms involved in dedifferentiation, and provided candidate biomarkers for clinical studies.

Key words: *neuroblastoma, proteomics, systems biology, markers.*

Souchelnytskyi S.

Functional Molecular Diagnostic for anti-cancer treatment

ResearchGate, 2014. doi:10.13140/2.1.1704.0645.

More than 100 anti-cancer drugs are used in the clinic today, and new drugs are under development for use tomorrow. The challenge is to match a patient with the right drugs. The clinicians face this challenge with practically every patient, because of the limitations of diagnostics. Information obtained with current diagnostics is still far from predicting securely how the tumor and patient would respond to a treatment. The recent developments of cancer research have opened for the qualitative improvement of diagnostics. In this document is described Functional Molecular Diagnostics (FMDx) which is for the clinical use. FMDx tests responsiveness of individual patient's tumors to different drugs by testing responsiveness of the living tumor samples in organ culture (Organ Culture FMDx), testing targets and modulators of the drugs' action (Functional Biochemical Assays), and by unbiased testing of the tumor's proteome profile (Proteomics FMDx).

Key words: *cancer, diagnostics, proteomics, systems biology, circulating tumor cells, organ culture.*

Dubrovska A., Souchelnytskyi S.

Low-density microarray analysis of TGFbeta1-dependent cell cycle regulation in human breast adenocarcinoma MCF7 cell line

Biopolymers and Cell, 2014, 30(2), 107-117. Dx.doi.org/10.7124/bc.000888.

Transforming growth factor β1 (TGFβ1) is a growth regulator that has antiproliferative effects on a range of epithelial cells at the early stages and promoting tumorigenesis at the later stages of cancer progression. The molecular mechanisms of a duel role of TFGβ1 in tumor growth regulation remain poorly understood. Recent development of proteomic and genomic technologies allowing to analyze hundreds or thousands biological molecules simultaneously, has begun to uncover the TGFβ1 signaling network in a comprehensive way. Our present study was designed to examine the regulatory effect of TFGβ1 on the expression of a panel of 96 genes which are known to be critically involved in cell cycle regulation. GEArray Q series Human Cell Cycle Gene Array was applied to profile the gene expression changes in MCF-7 human breast adenocarcinoma cell line treated with TFGβ1. The gene expression array data enabled us to reveal the genes that might connect the TFGβ1 signaling to the promoting of the tumor growth. Finding of these key TFGβ1signaling modules might provide an insight into the mechanisms of TGFβ1-dependent cell cycle control and can be applied for the development of novel therapeutic approaches.

Key words: *TGFbeta, cell cycle, microarray.*

da Silva Santos C., Attarha S., Saini RK., Boaventura V., Costa J., Barral-Netto M., Brodskyn C.I., Souchelnytskyi S.

Proteome profiling of biopsies from Human Cutaneous Leishmaniasis patients showed up-regulation of proteins related to the pathogenesis of the lesions

Journal of Investigative Dermatology, 2014, Sep 10. doi: 10.1038/jid.2014.396 .

In this study, we used proteomics and biological network analysis to evaluate the potential biological processes and components present in the identified proteins of biopsies from cutaneous leishmaniasis (CL) patients infected by Leishmania braziliensis in comparison with normal skin. We identified 59 proteins differently expressed in samples from infected and normal skin. Biological network analysis employing identified proteins showed the presence of networks that may be involved in the cell death mediated by cytotoxic T lymphocytes. After immunohistochemical analyses, the expression of caspase-9, caspase-3, and granzyme B was validated in the tissue and positively correlated with the lesion size in CL patients. In conclusion, this work identified differentially expressed proteins in the inflammatory site of CL, revealed enhanced expression of caspase-9, and highlighted mechanisms associated with the progression of tissue damage observed in lesions.

Key words: *Leishmaniasis, proteomics, markers.*

Mints M., Souchelnytskyi S.

Proliferation Response of Human Breast Cancer Cells to Combinatorial Treatments with EGF, TGFbeta, 17alpha-oestradiol, Iressa, SB431542 and Tamoxifen

Experimental Oncology, 2014, 36(2), 67-71.

AIM: The impact of combinations of anti-cancer drugs and growth factors on tumour cells may differ from the assumed sum of the effects of each factor separately. Therefore it is important to study the effects of different combinations of various drugs and treatments. Our aim was to study the effects on breast cancer cell proliferation of EGF, TGFβ and 17β-oestradiol, three important regulators of breast tumourigenesis, and their respective inhibitors in different combinations.

MATERIALS AND METHODS: We screened the effects on proliferation of MCF7 and MDA-MB-231 cells of ninety different combinations of EGF, TGFβ and 17β-oestradiol, Iressa, SB431542 and Tamoxifen. Meta-data analysis of available clinical data was performed to validate observed proliferation data.

RESULTS: In MDA-MB-231 cells, TGFβ1 was found inhibitory when cells were simultaneously treated with EGF and 17β-oestradiol, with the effect potentiated by addition of all inhibitors combined. In the same cells, Iressa when combined with EGF was paradoxically stimulatory. Tamoxifen inhibited MCF7 cells co-treated with EGF or oestrogen, and enhanced the inhibitory effect of TGFβ in MDA-MB-231 cells. Meta-analysis of clinical gene expression studies confirmed several of these points, showing

enhanced TGFβ and EGF expression in Tamoxifen-treated patients to correlate with decreased tumour size and grade respectively, and combined TGFβ-EGF expression to decrease the risk of metastasis.

CONCLUSION: Our study shows significant differences in proliferation response to drugs and growth factors between MCF7 cells which do not have propensity to form metastases in animal models and MDA-MB-231 cells which may form metastases upon inoculation into animals. Several of these differences are unexpected and confirmed by clinical observations.

Key words: *TGFbeta, EGF, tamoxifen, SB431542, iressa, cell proliferation.*

Attarha S., Andersson S., Mints M., Souchelnytskyi S.

Mammalian Sterile-like 1 kinase (MST1) inhibits TGFbeta and EGF–dependent regulation of migration and proliferation of HEC-1-A endometrial cancer cells

Int. J. Oncology, 2014, 45(2), 853-860.

Transforming growth factor-β (TGFβ) and epidermal growth factor (EGF) are two potent regulators of tumorigenesis. Signaling cross-talk of TGFβ and EGF employs a number of regulators which define the impact on cell physiology. MST1 has recently been reported as a regulator of tumorigenesis and differentiation. To investigate the role of mammalian sterile-like 1 (MST1) in TGFβ and EGF signaling, we established transiently MST1-transfected HEC-1-A endometrial cancer cells, and subjected the cells to treatment with TGFβ1, EGF and their combination. We report MST1 as a negative regulator of combined TGFβ and EGF signaling. We observed that enhanced expression of MST1 inhibited the combined action of TGFβ1 and EGF on cell invasiveness, migration and proliferation. Monitoring of the intracellular regulatory proteins showed that MST1 contribution to the TGFβ-EGF cross-talk may involve focal adhesion kinase and E-cadherin, but not activation of Smad2. Our data unveiled the role of MST1 as a negative feedback for TGFβ1- and EGF-regulated cell invasiveness, migration and proliferation.

Key words: *MST1, endometrial cancer, proliferation, cell death.*

Attarha S., Andersson S., Mints M., Souchelnytskyi S.

PKN1 modulates TGFbeta and EGF signaling in HEC-1-A endometrial cancer cell line

OncoTargets, 2014 7, 1397-1408, http://dx.doi.org/10.2147/OTT.S65051 .

BACKGROUND: The response of cells to TGFβ and EGF is mediated by a network of various intracellular regulators. The signaling crosstalk between different regulators is of key importance for tumorigenesis. The crosstalk may explain the modulation of cellular

responses to the same regulator by another signaling molecule. As PKN1 - a serine/threonine kinase implicated in tumorigenesis - was identified as potential crosstalk node for TGFβ and EGF signaling, the cellular functions that may be affected by PKN1 in a crosstalk of TGFβ and EGF were explored.

METHODS: To investigate the contribution of PKN1 to TGFβ and EGF signaling, transiently PKN1-transfected HEC-1-A endometrial cancer cells were generated and subjected to treatment with TGFβ1, EGF, and their combination. Proliferation, apoptosis, invasion, wound healing, and migration assays were performed. The impact of PKN1 on the expression and phosphorylation of intracellular proteins was monitored by immunoblotting.

RESULTS: It was demonstrated that PKN1 modulated the responses of HEC-A-1 endometrial cancer cells to TGFβ1 and EGF. PKN1 had an inhibitory effect on the stimulation of cell migration, and PKN1 kinase activity was required for the inhibitory effect of TGFβ and EGF on cell proliferation and invasiveness. It was observed that phosphorylation of Smad2, FAK, and Erk1/2 correlated with responses of the cells to TGFβ1 and EGF.

CONCLUSION: PKN1 modulates TGFβ- and EGF-dependent regulation of cell proliferation, migration, and invasiveness, and therefore is a component of the network signaling downstream of TGFβ and EGF.

Key words: *PKN1, endometrial cancer, TGFbeta, EGF, proliferation, cell death.*

Матеріал підготувала – Ольга КУХЛЕНКО

ХРОНІКА ПЕРШОГО ПІВРІЧЧЯ 2015 РОКУ

12 лютого 2015 року в лекційній аудиторії кафедри нормальної фізіології відбулось перше засідання Лікарської комісії (ЛК) НТШ XXVI Наукової сесії Наукового Товариства ім. Шевченка, присвячене обговоренню медичних наслідків агресії Росії проти України. Заслухали доповіді професора кафедри психіатрії та психотерапії ФПДО ЛНМУ імені Данила Галицького, головного лікаря Львівської обласної психіатричної лікарні, президента Української спілки психотерапевтів та Європейської асоціації психотерапії професора Олександра Фільца «Синдром посттравматичного стресового розладу в реаліях сучасної України» (рис. 1) та завідувача кафедри травматології-ортопедії ЛНМУ імені Данила Галицького, професора Ігора Трутяка «Сучасна бойова травма» (рис. 2). Доповіді зацікавили слухачів. І це не дивно, адже тривалий час українці перебувають в стані хронічного стресу – Євромайдан і Революція гідності, Небесна сотня, анексія Криму, АТО і жахлива війна на сході країни.

Рис. 1. Доповідає проф. Олександр Фільц

Рис. 2. Доповідь проф. І. Трутяка «Сучасна бойова травма»

26 лютого 2015 року в конференц-залі головного корпусу ЛНМУ імені Данила Галицького відбулось чергове спільне засідання Лікарської комісії Наукового

Товариства ім. Шевченка та Українського Лікарського Товариства (УЛТ) на тему «Здоров'я та здорове довголіття у XXI ст.». З сучасних позицій здоров'я нації та його захист є пріоритетним завданням й розглядається як найважливіший показник соціальної політики в діяльності розвинених держав світу. Саме такий поважний аспект як збереження здоров'я та бажане довголіття було першорядним у обговоренні членами ЛК Наукового Товариства ім. Шевченка, УЛТ та студентами університету.

Рис. 3. Міжнародна телеконференція – прямі включення та он-лайн лекції з Каліфорнії (США) та Інсбруку (Австрія). Проф. О. Заячківська проводить телеміст

Засідання розпочали з виступу директора Міжнародної асоціації регіональної співпраці з питань здоров'я, науки та технологій (RECOOP) і Президента RECOOP HST Association (США, Лос-Анджелес) д-ра Шандора Варі, який в форматі міжнародної телеконференції (під час прямого включення з Каліфорнії о 4 год ранку за місцевим часом) виголосив лекцію на тему «Регіональна наукова кооперація для розуміння спільних механізмів коморбідних станів». Д-р Шандор Варі презентував результати досліджень, що виконуються спільно з усіма членами RECOOP HST Association, у тім числі й ЛНМУ імені Данила Галицького (член RECOOP HST Association з 2006 р.) та запросив присутніх на конференції науковців до подальшої співпраці. Засідання продовжив завідувач кафедри сімейної медицини ФПДО, професор Юліан Кияк із доповіддю на тему «Сучасний погляд на здоров'я та довголіття» (рис. 4). Свій виступив професор розпочав такими словами «Глобальне постаріння – це чудесне благословення, бо головне бажання кожної людини жити довше – вже здійснюється». Яскрава та невимушена манера подання новітніх аспектів про здобутки клітинної та клінічної кардіології доповнювалась практичними порадами щодо збереження здоров'я у сьогоденні.

Рис. 4. Лекція проф. Ю. Кияка

Завідувач кафедри променевої діагностики, професор Юрій Іванів презентував лекцію на тему «Клапанна кардіоміопатія. Дослідження функціональних резервів міокарда у хворих з клапанними вадами серця» (рис. 5). Доповідь професора розкривала новітні засади трактування згаданої патології, містила приклади з особистої лікарської практики та запам'яталась доречними афоризмами Станіслава Єжи Леца.

Рис. 5. Лекція проф. Ю. Іваніва

На завершення засідання до дискусії у форматі телеконференції долучився заступник керівника кардіохірургічної клініки університету Інсбрука (Австрія) д-р Орест Шевчик, випускник нашого університету 1983 р., який пообіцяв у найближчий час взяти участь у засіданні ЛК Наукового Товариства ім. Шевченка та презентувати лекцію на тему: «Ключові правила здоров'я: погляд кардіохірурга».

4 березня 2015 року в приміщенні кафедри нормальної фізіології медуніверситету відбулось третє засідання Лікарської комісії Наукового Товариства ім. Шевченка «Шевченкіана медика – 2015». Зустріч розпочали з вшанування пам'яті Михайла Вербицького, автора національного та державного гімну, у день його 200-річчя з дня народження хвилиною мовчання та перегляду фільму про творчість народного художника України, лауреата Національної премії Тараса Шевченка Євгена Безніска*. Згодом заслухали доповідь мистецтвознавця, проректора з наукової роботи Львівської національної академії мистецтв, професора Романа Яціва на тему «Тарас Шевченко – у смислово-образотворчому полі творчості Євгена Безніска». Також на

Рис. 6.
«Шевченкіана медика–2015»,
присвячена творчому доробку
Євгена Безніска

* — Коли завершувалась підготовка номеру до випуску, 11 липня 2015 р. надійшла сумна звістка – пішов з життя Євген Іванович Безніско, автор пам'ятника Юрію Дрогобичу в Дрогобичі, мозаїк на меморіальному цвинтарі Січових Стрільців на горі Маківка та у меморіальній каплиці жертвам НКВС в Золочівському замку, 19 персональних виставок та численних портретів. Вічна пам'ять талановитому митцю та великому патріоту України!

засіданні прозвучали літературно-музичні мотиви Шевченка у творчості студентів ЛНМУ: виконали пісні на слова Тараса Шевченка та Івана Франка Олег Данилюк і Соломія Гримак, Мар'яна Янко прочитала Кобзареву поезію, Віктор Горин прочитав власний вірш.

Рис. 7. Подарунок Євгена Безніска Лікарській комісії НТШ

Наприкінці зустрічі Євген Безніско подякував за теплу зустріч і високу оцінку своєї творчості. Наголосив на важливості єднання творчих особистостей – митців і медиків, яким потрібно не лише знати Шевченка, а й думати та жити ним. Наприкінці виступу подарував Лікарській комісії НТШ власноруч створений портрет Тараса Григоровича Шевченка.

28 березня 2015 року члени Лікарської комісії НТШ взяли участь у Пленарному засідання XXVI Наукової сесії Наукового товариства ім. Шевченка, яке відбулось в актовій залі Львівського національного університету імені Івана Франка. Присутні заслухали такі доповіді: Богдана Якимовича – "Тарас Шевченко та Микола Гоголь. З верховин двох великих ювілеїв"; Олександра Козаренка – "Михайло Вербицький – знаний та незнаний композитор (до 200-ліття творця національного Гімну України)"; Марії Флейчук – "Економічні аспекти зміни світового порядку та роль України у цих процесах"; Анатолія Загороднього – "Грід-технології для науки і суспільства" та Максима Стріхи – "100-ліття науки про напівпровідники: український внесок".

Рис. 8. Під час засідання XXVI Наукові сесії НТШ (актовий зал ЛНУ імені Івана Франка), голова Президії – проф. Роман Кушнір

Після нетривалої перерви відбулося обговорення роботи Пленарного засідання і засідань секцій, комісій та осередків XXVI Наукової сесії НТШ, прийняття рекомендацій, вручення дипломів дійсних членів НТШ, прийнятих 27 лютого 2015 р., а також вручення подяк за меценатську підтримку та внесок у розвиток

Товариства дійсним членам НТШ, у тім числі професорам ЛНМУ імені Данила Галицького – членам Лікарської комісії НТШ. Після закриття сесії відбувся концерт фортепіанної музики у виконанні учнів класу народної артистки України, дійсного члена НТШ, професора Марії Крушельницької.

28 квітня 2015 року в лекційній аудиторії кафедри нормальної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького відбулось четверте засідання Лікарської комісії НТШ, присвячене 150-річчю від дня народження видатного релігійного та громадського діяча, Митрополита Галицького та Архієпископа Львівського, Єпископа Кам'янецького і Станіславівського Андрея Шептицького.

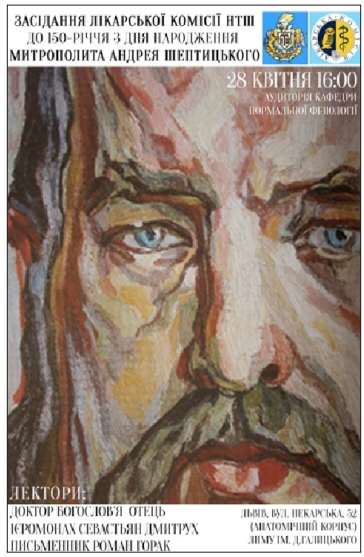


Рис. 9. Афіша засідання ЛК НТШ, присвячена 150-річчю від дня народження митрополита Андрея Шептицького

Традиційно засідання розпочала голова ЛК НТШ професор Заячківська О. С., яка розповіла про постать Митрополита Андрея Шептицького, його місце в культурі України та непересічні заслуги. Митрополит був щедрим меценатом, людиною з тонким почуттям краси і малярським хистом. Він невтомно розшукував і відновлював мистецькі твори, повертав окремі з них на батьківщину, викуповуючи за кордоном, та передавав їх до фондової колекції його дітища – Національного музею у Львові. Всіляко підтримував розвиток тогочасного мистецтва, медицини та науки, залишив багату культурну спадщину.

Рис. 10. Під час засідання, присвяченого 150-річчю від дня народження митрополита Андрея Шептицького

Також було заслухано дві надзвичайно цікаві лекції: доктора богослов'я отця ієромонаха Севастьяна Дмитруха «Митрополит Андрей Шептицький – меценат українського мистецтва» і письменника Романа Горака «Митрополит Андрей Шептицький та Іван Франко».

У виступі о. Севастьяна Дмитруха було подано вельми цікаві факти з життя Митрополита.

Як людина високоосвічена, Андрей Шептицький сприяв молодим талановитим науковцям, художникам і письменникам, підтримував діяльність українських культурно-просвітницьких товариств, засновував гімназії, бібліотеки, іконописну школу при монастирі студитів. На кошти митрополита було придбано приміщення під художню школу Олекси Новаківського, який згодом називав Митрополита Андрея «Українським Мойсеєм». Найбільшу увагу Шептицький приділяв архітектурі українських дерев'яних церков і старовинним іконам, написаним в українсько-візантійському стилі, які особисто розшукував. Його стараннями було створена надзвичайно велика колекція ікон, яка стала основою багатої експозиції заснованого ним Львівського Національного музею.

Рис. 11. Доповідає письменник Роман Горак

Роман Горак у своїй доповіді розповів про тривалі дружні стосунки Андрея Шептицького та Івана Франка, незважаючи на славу «атеїста», яка ширилася про Франка після написання скандальної поеми «Сотворення світу». Митрополит писав: «Однією з найбільших втрат, які Україна понесла у Першій світовій війні, була втрата Івана Франка» і, повернувшись до Львова, продовжував відстоювати його добре ім'я як вірного сина церкви. Саме Андрей Шептицький домігся перепоховання тіла письменника на нинішнє місце вічного спочинку, до якого труну несли священики, змінюючи один одного через кожні п'ятнадцять метрів.

На завершення засідання гості подивилися фільм, підготований студентками 2 курсу медичного факультету ЛНМУ імені Данила Галицького, Соломією Чех і Софією Маринець, де побачили світлини Митрополита у різні роки життя. Зазначимо, що засідання Лікарської комісії НТШ відбулося у день, пов'язаний з 25-річчям відродження Українського Лікарського Товариства у Львові. На відзначення цього було вручено подяки чотирьом із нині членів Лікарської комісії НТШ – професорам Олександру Кіцері та Юрію Коржинському, доктору Аретію Кравцю і доценту Всеволоду Чумі, які в 1990 р. стали співзасновниками УЛТ.

Олена АДАМОВИЧ,
Наталія СУХОДОЛЬСЬКА

Луцик О. Д., Чайковський Ю. Б. Гістологічна термінологія. Міжнародна термінологія з цитології та гістології людини. – Київ: Медицина, 2010. – 304 с.

Українська редакція Міжнародної гістологічної номенклатури востаннє була опублікована у 2001 р. За роки, які минули, гістологія збагатилася науковими здобутками та новими термінами. Це зумовило необхідність перегляду гістологічної термінології, що й виконав Міжнародний комітет з гістологічної номенклатури.

Федеративний міжнародний комітет з анатомічної термінології (FICAT) і 60 Національних асоціацій анатомів, які є членами Міжнародної федерації асоціацій анатомів (IFAA), розглянули і затвердили нову версію Міжнародної гістологічної термінології (Кіото, 2005) і продовжують працювати над Міжнародною ембріологічною термінологією. У переліку термінів нової номенклатури значна кількість новітніх та деякі хімічні/біохімічні назви. Викладене спонукає до пошуку прийомів максимальної зручності їхнього використання клініцистами.

Найновіша редакція Міжнародної гістологічної термінології вийшла друком у 2008 р. англійською мовою. Український переклад міжнародних термінів з цитології та гістології людини затвердив V з'їзд анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів України. Автори в короткі терміни зробили переклад цієї номенклатури українською та російською мовами, і видали в Україні. Медичній громадськості подали уточнені згідно з найновішою редакцією основні гістологічні терміни, які треба використовувати не тільки в науковій діяльності, для публікації результатів дослідження, а й у повсякденній роботі лікаря.

Терміни, які ввійшли до останньої редакції номенклатури, дещо відрізняються від попереднього списку українсько-англійсько-латинських термінів із гістології, цитології та мікроанатомії. Зі зміною списків гістологічної термінології, як і зі змінами у класифікаціях хвороб, виникає проблема розуміння «нових» і зіставлення

зі «старими» термінами. Цьому допоможе рецензоване видання «Гістологічної термінології».

Автори, розглянувши гістологічні терміни, систематизували і подали їх латинською, українською, англійською та російською мовами. «Гістологічна термінологія» має три розділи: цитологію, загальну гістологію епітеліальної, сполучної, м'язової і нервової систем, спеціальну гістологію органів і систем організму. Оскільки таке видання розраховане на широке коло науковців, зокрема, спеціалістів-морфологів, лікарів і студентів, серед яких в Україні багато іноземних, то переклад і викладення уточнених списків гістологічних термінів чотирма мовами є обгрунтованим, доцільним і потрібним. Важливо, що в першій колонці зазначено дванадцятизначний власний ідентифікаційний номер терміна, у наступних – його еквівалент латинською, українською, англійською та російською мовами. За наявності двох або більше альтернативних термінів першим подано термін, якому FICAT надає перевагу. Використання різних шрифтів і різних форм рубрикації підкреслює ієрархію термінів.

У поданому списку виконано високопрофесійний переклад термінів із глибоким розумінням їхньої цито- та гістофізіології, що має важливе значення для використання в науковій і практичній діяльності зацікавленими спеціалістами. Вражає масштаб виконаної роботи з впорядкування гістологічних термінів, наукова ерудиція й обізнаність авторів із сучасними науковими публікаціями з питань будови клітин, тканин і органів. Окремі терміни уточнено в примітках згідно з результатами опублікованих наукових досліджень, із посиланням на літературне джерело, що вносить у рецензовану працю елементи монографічності.

На нашу думку, студентам і лікарям буде винятково корисним знайомство з новою редакцією гістологічних термінів, якими користується світова спільнота при вивченні будови органів та їхніх хвороб. Уніфіковані термінології слугують основним засобом спілкування в усіх галузях медицини, учені настійно рекомендують використовувати гістологічну номенклатуру і в теоретичній, і в практичній медицині, закликають рухатися вперед із цими термінологіями.

Створюючи підручники та навчальні посібники для студентів, публікуючи результати теоретичних і практичних наукових досліджень, існує вимога уніфікації термінів згідно з анатомічною і гістологічною номенклатурою і дотримання назви захворювань з урахуванням Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду. Тому впровадження в навчальний процес і практичну медицину інтегративних питань нової гістологічної термінології в процесі викладання хвороб різних органів і систем підвищить ефективність процесу формування професійної комунікативної

компетенції особистості студента та лікаря. Стандартизація термінологічної лексики лікаря на підставі використання правильної гістологічної термінології, застосування ним медичної професійної мови буде сприяти вдосконаленню та підвищенню рівня знань і вмінь лікаря.

Вважаємо, що рецензований рукопис з англійськими, українськими, латинськими та російськими еквівалентами гістологічних і цитологічних термінів відповідає останній редакції Міжнародної гістологічної номенклатури, буде корисним для цитологів, гістологів, анатомів, лікарів, аспірантів, студентів, зацікавлених фахівців. Видання такого списку термінів конкретизує і робить гістологічні терміни зрозумілими для широкого кола науковців. Книга є значним внеском у розвиток гістологічної науки й української національної медичної термінології.

Даючи позитивну оцінку книги в цілому, слід зазначити, що не всі латинські морфологічні терміни варто перекладати дослівно. Як приклад можна навести “базальну мембрану” – чий дослівний переклад як “основна перетинка” ледве чи знайде широке застосування. Так само не завжди однозначно сприймається заміна українськими термінами звиклих латинських назв ядер гіпоталамуса - “супраоптичного” на “надзорове”, “паравентрикулярного” на “пришлуночкове”, “аркватного” на “аркове” і т.п. Такі побажання неодноразово озвучувалися як у приватних бесідах, так і підчас офіційних дискусій провідних українських морфологів. З плином часу як жива мова, так і наукова термінологія істотно змінюються: носієм і модулятором останньої як раніше, так і нині залишається фахове середовище, яке або сприймає, або відкидає ті чи інші терміни.

Олена ДЄЛЬЦОВА
доктор медичних наук,
професор кафедри гістології, цитології та ембріології
Івано-Франківського національного медичного університету

Стаття надійшла 20. 06. 2015
Після доопрацювання 30. 06. 2015
Прийнята до друку 02. 07. 2015

Ігор Герич: діонісійське // Незалежний культурологічний часопис "Ї". – 2015. – Спецвипуск. – 303 с.

15 червня 2015 року минув рік із часу відходу у вічність видатного українського хірурга, вченого, громадського діяча, багатолітнього очільника УЛТ у Львові професора Ігоря Герича. У зв'язку з цим у Львові та на малій батьківщині покійного у районному центрі Турці на Львівщині відбулася низка заходів присвячених вшануванню його світлої пам'яті.

13 червня у Церкві святих Петра і Павла у Турці проведено поминальне богослужіння та освячено пам'ятник на могилі Ігоря Герича. У Центрі культури «Україна» відбулася презентація спеціального випуску журналу «Ї», присвяченого пам'яті покійного: «Ігор Герич: діонісійське» та розгорнуто велику фотобіографічну виставку, на якій представлено всі етапи його життя – від раннього дитинства у рідній Турці, через афганську війну до вершин медичної науки та практики. Рішенням міської ради вулицю, на якій колись він мешкав, названо його іменем. У всіх цих заходах брали участь земляки Герича та гості зі Львова.

Львівське телебачення 14 червня показало відеофільм присвячений пам'яті І. Герича.

15 червня у львівській Церкві Пресвятої Трійці відбулася поминальна Служба Божа за участю рідних, близьких, друзів і співпрацівників покійного.

Того ж дня у львівській книгарні «Є» велелюдній аудиторії презентовано спеціальний пропам'ятний випуск журналу «Ї» «Ігор Герич: діонісійське». Презентацію провів головний редактор журналу, відомий політолог і громадський діяч Тарас Возняк. Присутні почули надзвичайно цікаву розповідь про підґрунтя втілення на 300 сторінках журналу задуму щодо увіковічнення пам'яті Ігоря Герича саме у такому філософському форматі. Про підготовку видання розповів керівник управління охо-

рони здоров'я Львова д-р Володимир Зуб. Із спогадами про покійного виступили головний лікар Львівської обласної клінічної лікарні д-р Михайло Гичка, доцент кафедри загальної хірургії ЛМУ ім. Данила Галицького канд. мед. наук Дарій Бідюк, доктор Орислава Хомик, близькі та знайомі Ігоря Герича.

У своєму виступі Тарас Возняк наголосив, що існує багато традицій увічнення пам'яті: «Видаються книги спогадів. Видаються тексти того, кого хочуть увічнити. Видаються збірки наукових творів, які присвячують тому, кого хочуть увічнити. І видаються наукові збірники, які не лише присвячуються увічнюваному, але і спонукають тих, хто візьме їх до рук задуматись, подумати разом із тим, хто вже відійшов. Відійшов, однак у тому спільному акті думання неначе повертається». На сторінках часопису «Ї» майстерно поєднано ці перелічені традиції.

Тут знаходимо «діонісійське» – філософські роздуми та рядки давньогрецьких мудреців і поетів, філософські трактати наших сучасників. Чому Діонісій? Кожен, хто зблизька знав Ігоря Герича, не міг не зауважити, що у погляді його очей радість завжди перепліталася із зажурою, за веселістю його характеру чаїлася печаль. Бо це була людина, яка не лише перейшла всі кола афганського пекла, а й працюючи хірургом, постійно перебувала на тій межі, яка розділяла чиєсь життя від смерті. На тій межі, яку хірург Герич мусів не одну сотню раз переходити, рятуючи здоров'я та життя недужим, радіючи своїм перемогам і жорстоко страждаючи від поразок. В його очах, в його характері дивним, але як для нього природно, знаходили своє поєднання вогники радощів і хмарки печалі. Образ радіючого життю і водночас страждущого, та все таки тріумфуючого бога, маємо і в іпостасі давньогрецького Діонісія. Це був, без сумніву, знак вищих сил, що герой нашої оповіді був по-батькові Дионізович, і не тільки по-батькові, а й по своїй людській сутності. Тема батька і перипетії життя Ігоря, мотиви карпатських плаїв і гір, бистрих гірських річок зумовили тему інтелектуального увічнення його пам'яті.

Отже, на сторінках часопису знаходимо тексти Гімну Гомера, твори Евріпіда та Публія Овідія Назона у мистецьких перекладах Івана Франка та Андрія Содомори. Вони дають змогу читачеві торкнутись вершин світової класики та причаститись із джерел високої духовності. Подано філософські роздуми Александра Меня, Вячеслава Іванова, Еріка Робертсона Доддса, Єлени Волі, Леоніда Тираспольського,Татьяни Ліфанцевої про бога – про людину, яка страждає.

А далі особистість і душу Ігоря Герича майже на 70 сторінках пізнаємо з його наукових, белетристичних, публіцистичних текстів і виступів. І в них перед нами постають його роздуми про совість («Ти можеш до кінця життя просидіти за каменем, але після того тобі до кінця життя жити з ним»), про здоров'я («Політики мають

обіцяти державу, яка дасть щастя і здоров'я»), про реформи охорони здоров'я («реформа охорони здоров'я України не може випливати з руйнації існуючої системи охорони здоров'я») і про ту медицину, яку маємо і якій «бракує якісної організації», в якій маємо і спадок «совєтщини». Можемо прочитати про нашу давно змертвілу академічну науку («Вернадський»), про те, що «в Афгані не було такої жорстокості, як у «Беркута», «Открытое письмо Президиуму общероссийской общественной организации «Общество врачей России» від 16 березня 2014 р., а також ще багато цікавого та повчального.

Філософські роздуми доктора Яноша Саноцького та культуролога Тараса Возняка «На честь Ігоря Герича» по-особливому висвітлюють особистість цієї Людини-представника тієї когорти, яка формує націю.

Земний шлях людини минущий, а своїми спогадами про неї ми віддаємо належність цьому законові людського буття. У «Світлиці спогадів» друзі та колеги Ігоря Герича тепло згадують про нього як про «Людину з великої букви», наголошуючи на тому, що «Іскра Божа не гасне!», «Життя чудове за будь-яких обставин», «Здавалось неможливим, що все це поєднується в одній людині», він був «Нетиповий афганець» і йому «Не лише щастя усміхалось…», а його життя – це «Шлях гідності, професійності, чесності».

Не можливо не згадати щемливі слова поезії Богдана Стельмаха, які знаходимо на сторінках споминів:

«Все приходить у світ, щоб цвісти, якнайдовше цвісти.
То чому з себе цвіт обтрясти так поквапився ти?
Дожену, перейму,
Крила крику здійму:
Ну, чому
Так поквапився ти?»

Цей пропам'ятний випуск часопису «Ї» – гідний інтелектуальний пам'ятник на пошану справжнього інтелектуала Ігоря Герича.

Зеновій МАСНИЙ,
доцент ЛНМУ, член НСЖУ
Аретій КРАВЕЦЬ, лікар-радіолог

Стаття надійшла 26. 06. 2015
Після доопрацювання 01. 07. 2015
Прийнята до друку 07. 07. 2015

УДК 61 (092) (09) (477.83)

Олександр КІЦЕРА, Олександр КІЦЕРА (мол.)

СОФІЯ ОКУНЕВСЬКА-МОРАЧЕВСЬКА

Кафедра оториноларингології,
Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,
Львів, Україна, ookitsera@gmail.com

Статтю присвячено першій жінці-лікареві у Австрійській імперії та Галичині, науковцеві і письменниці, членові Наукового товариства ім. Шевченка Софії Окуневській-Морачевській, людині складної, трагічної долі. В складних умовах Австро-Угорської імперії їй вдалося здобути вищу медичну освіту, віддаватися громадській праці, красному письменству і музиці. Публікація проливає світло на деякі сторінки ще не до кінця вивченої біографії цієї незвичайної жінки, її громадську працю, оточення, дітей і внуків.

***Ключові слова**: Софія Окуневська-Морачевська, Вацлав Морачевський, українські лікарі, письменницька діяльність, Ольга Кобилянська, історія медицини, Галичина.*

Рис. 1. Софія Окуневська-Морачевська

Ім'я Софії Окуневської-Морачевської – першої лікарки-українки в Австро-Угорській імперії загалом мало відоме сучасним лікарям (рис.1). Публікації про неї, як і про весь славний рід Окуневських, впродовж останніх 25 років друкуються все частіше [1–12]. Цього року минає 150 років від дня народження цієї мужньої і освіченої українки, що й спонукало нас до публікації цієї статті.

Стефан Окунь, прадід Софії, мав лише початкову освіту. Та й для чого вчитися селянському синові, пригнутому тяжкою працею до ріллі?! Дідо, пан-отець Адам Данило, вже писався «Окуневським». Для селянського сина це був

звичний шлях: закінчити теологію, одружитися, отримати парафію. Проте один з його синів – Кирило – здобув фармацевтичну освіту і став «паном провізором». Атанасій, наймолодший, закінчив Львівську ґенеральну греко-католицьку семінарію і «сів на парафію». В селі Довжанка на Тернопільщині 12 травня 1865 р. у нього народилася донька, яку охрестили Софією. Дружина отця Атанасія Кароліна (з дому Лучаківська) передчасно померла. Тож п'ятирічну донечку Софію довелося віддати на виховання родині Івана Озаркевича. Отець Атанасій, попри теологічну освіту, після смерті дружини вирішив стати лікарем. Тітка Теофілія за кожної нагоди бурчала, що Атанасій, мовляв, замість повторно одружитися і створити дитині дім, вчиться по закордонах. Тож Софія виховувалася разом з двоюрідною сестрою по матері Наталією, донькою Теофілії Окуневської та Івана Озаркевича. Наталія, на 14 років старша за Софію, молоденькою вийшла заміж за Теофіла Кобринського, лагідного інтеліґентного чоловіка, композитора, співака, хорового диригента. Подружнє життя було гармонійним, щасливим, але в 1881 р. він застудився, тяжко захворів і незабаром помер. Красуня Наталія відрізала свою пишну косу і поклала її до чоловікової труни – як запоруку, що ніколи більше не вийде заміж [1].

Улюблений вчитель Софійки – Зосі – класичний філолог, гімназійний професор Юліан Кобилянський, автор першого латинсько – українського словника. «Гидке каченятко» виросло на красуню – лебідку. Ольга Кобилянська порівняла її з лілеєю. Ольга вміла поціновувати гарних жінок, хоча сама не була красунею. Згодом це стане приводом для всіляких брудних «натяків», а то й прямих звинувачень у нетрадиційній орієнтації Ольги і Лесі Українки…

Саме Софія навернула переважно німецькомовну Ольгу до українства, переконала її в тому, що писати треба мовою того народу, серед якого живеш. Згодом познайомила її з Наталею Кобринською. Довкола цих молодих жінок згромаджувались українські емансипантки. Величезна бібліотека Озаркевичів стала скарбницею для Ольги, сприяла самоосвіті.

Якщо Ольга займається самоосвітою, досить ґрунтовною, то Софія прагнула вчитися в університеті. Вона таки на диво вперта, ця тендітна жінка! Подалала розставлені на кожному кроці «рогачки» й отримала дозвіл на складання матуральних іспитів екстерном. Бо в жіночих школах Австро-Угорщини не вивчали грецької та латинської мов, тому випускниць не допускали до складання іспитів зрілості-матури, а без цього вступити до Університету неможливо. Тривалий час Софія мешкала у Львові – в Народній Гостинниці, потім в монастирі, наполегливо вчилась, консультуючись у гімназійних професорів. Останній іспит зрілості у Львівській Академічній Гімназії склала 1885 р. На іспиті були присутні гості: Іван

Нечуй-Левицький, Олександр Кониський, Лука Белей та Іван Франко. Здавалось би, шлях до вищої освіти відкритий. Де там!? Австрійські бюрократи непохитні. Жінка – студенткою університету?! Ну, що ж, вирішили Софія та Наталя, поїдемо до Швейцарії. В Цюріху Наталя Кобринська записалась на економіку, а Софія – на омріяну медицину. У далекій Швейцарії вона знайшла своє кохання [1, 2, 4, 5].

Всебічно освічена дівчина пробувала сили і в красному письменстві. Наталя Кобринська 1887 р. видала, за редакцією Івана Франка, жіночий альманах «Перший Вінок». Авторками творів, вміщених в альманаху, були, крім Наталії, Олена Пчілка, Уляна Кравченко, Дніпрова Чайка, Леся Українка, Людмила Старицька-Черняхівська, Ганна Барвінок і Софія Окуневська. Її оповідання «Пісок, пісок» мало успіх, а розвідку «Родинна неволя в піснях і обрядах весільних» жваво обговорювали на форумах феміністок.

Обранець Софії Окуневської – син шляхтича-кармазина Вацлав Морачевський народився в Варшаві в польській родині. Закінчив 1886 р. класичну гімназію. Відтак навчався на хіміко-технологічному (1889) факультеті Швейцарського політехнічного інституту та на медичному факультеті університету в Цюріху (1891 – 1894). Вацлава Морачевського вважали українофілом. Софія, незважаючи на «божевільне» кохання до молодшого на два роки Вацлава, мучилася сумнівами щодо щирості його проукраїнської позиції.

У 1898–1905 рр. Вацлав Морачевський працював доцентом на медичному факультеті Львівського університету, а від 1921 р. і до останніх років життя – у Львівській академії ветеринарної медицини, де завідував кафедрами лікарської хімії та загальної патології, а пізніше – кафедрами біохімії та патологічної фізіології. Обирали проректором і ректором академії (1925–1927). Вища атестаційна комісія при РНК СРСР 1940 р. йому присвоїла ступінь доктора біологічних наук (без захисту дисертації) та вчене звання професора. Його наукові праці присвячено обмінові речовин при діабеті, хворобам нирок (з цієї проблематики 1936 р. він написав монографію «Leczenie chorób nerkowych» і багатьох інших проблем [5]. Його учнем вважав себе академік Степан Ґжицький.

Щирою чи показовою була дружба Вацлава Морачевського з Василем Стефаником? Вважають, що формування Стефаника як письменника відбувалося великою мірою під впливом Вацлава Морачевського. Чи лише його?

Син Василя Стефаника Юрій – «Ю. Клиновий» писав: «…сірою еміненцією західноукраїнської літератури Софія Окуневська-Морачевська стала ще й тому, що свого чоловіка Вацлава вчинила українофілом і пропагатором української літератури, що свого талановитого сина прихилила до українства, а врешті, що

Василеві Стефаникові в буквальному значенні випростувала хребет. Та й сам Стефаник в автобіографічному нарисі «Серце» пише, що Софія Окуневська навчила його «любити Русів і правду в собі».

У січні 1896 р. Софія стала лікарем і разом з чоловіком Вацлавом Морачевським повернулась до Галичини. Виникали нові труднощі: Австро-Угорщина не визнала закордонних дипломів. У березні 1900 р. сенат Краківського Яґеллонського Університету нострифікував дипломи. Але влаштуватися на роботу не вдалося. Вацлав виїхав до Карлсбаду (Карлових Вар), де відкрив свою приватну практику. Софія залишилася з дітьми – Юрком і Евою у Львові. Влаштувалась на посаду лікаря «Народної лічниці», якою керував Євген Озаркевич. Викладала на курсах акушерок. Невдовзі їй вдалося влаштуватися на роботу у Францесбадені поблизу Карлсбаду, де працював її чоловік [3, 5, 6].

Софія Морачевська-Окуневська мала великий потяг до наукової праці. Була дійсним членом Наукового Товариства ім. Шевченка, активно працювала в його математично-природописно-лікарській секції, була одним з членів-засновників лікарської комісії. Її наукові дослідження, присвячені осмосові, осмотичному тискові еритроцитів, публікували в лікарському збірнику НТШ. Вивчала стан акушерської допомоги, створила у Львові школу акушерів-гінекологів. Її хвилював та обурював факт, що смертність дітей у Галичині та частота вад, пов’язаних з пологовою травмою, була найвищою в Європі.

…Світова війна. Вацлав працював гарнізонним лікарем в Лінці, а Софія добровільно поїхала до Ґмінду, зловісного табору українських виселенців. Допомагала землякам, чим могла, надавала їм медичну допомогу.

Нині ніхто вже не може з’ясувати, що стало причиною розриву Вацлава та Софії: політична ситуація в Галичині? Українсько-польська війна? А може, жінка – Марія Водзіцька? Українофіл Вацлав Морачевський став патріотом Другої Речі Посполитої. Якщо ж в Австрійській монархії, де українці та поляки мали формально рівні права (згадаймо, що у Львові цісаря Франца Йосифа вітали австрійським державним гімном і ще українським і польським національними гімнами відповідними прапорами), українофільство було нешкідливим і навіть оригінальним, то після українсько-польської війни й утвердження польської державної влади в Західній Україні прихильність до українських справ, дружина – українка, друзі – українці, ставали перешкодою на шляху до наукової кар’єри, до права викладати в вищій школі.

До того ж, Морачевський потрапив під вплив польського письменника Станіслава Пшибишевського, «метеора Молодої Польщі», модерніста, шалено

популярного на початку XX ст. у Польщі, Росії, почасти і в Україні, де його творчість перекликалась з творчістю Володимира Винниченка. До речі, Винниченко двічі виступав з рефератами про Пшибишевського, характеризував його як «людину будучності», теоретика «нового мистецтва». З Винниченком його поєднував антитрадиціоналізм, антицивілізаційність, індивідуалізм, ірраціоналізм. Вацлав Морачевський під впливом Пшибишевського захопився Ніцше, його ідеями «надлюдини без сумління», здатної заперечити основи моралі, культури, цивілізації і повернутися до правічного, істинного, природного. «De profundis» («Із глибин») – так називався програмний твір Пшибишевського. «Бог помер,- твердив він за Ніцше, – людина вже не шукає Бога, вона знайшла його у себе всередині». Тож і Вацлав твердив про «творчу силу зла», про те, що особу, не здатну боротися з середовищем, треба підштовхнути до загибелі.

Морачевський навіть не приховував своїх контактів з коханками, намагався порізнити дітей, інтелігентних, розумних і освічених дітей, з матір'ю. Морально зранена Софія втратила психічну рівновагу. Депресивні стани змінювались маніакальними нападами. Вона жила інтересами дітей. Мріяла купити синові скрипку, якщо не Страдіварі, то, хоча б Ґварнері. Бо ж Юрко - «Дзідзі» – має стати славним скрипалем...[1, 2, 3, 4, 5]

Вважають, що «Синю книжечку» Стефаникові вдалося видати завдяки старанням Морачевського. Чи не перебільшено роль Вацлава Морачевського у становленні Стефаника як українського письменника? Чи не був його протекціоналізм щодо молодого медика – початкуючого літератора даниною модному тоді українофільству, способом набути слави мецената? Насправді, неабияку роль у становленні Василя Стефаника відіграла Софія, жінка Стефаникової мрії, його ідеал, його чисте платонічне кохання. У романі про Ольгу Кобилянську і її оточення «Шарітка з Рунгу» [6] Валерія Врублевська описала таку сцену: *«У вітальні одного її знайомого висів великий портрет Стефаника. Одного разу Софія підійшла до портрета і почала ласкати намальоване обличчя, а потім зайшлася плачем і сказала, що той лотр споює Стефаника спеціально, аби він не міг писати. Позичає йому гроші на вічне віддання, а потім тягне з нього шнурки, а той бідний навіть не підозрює.*

Заспокойся, Зосю,- втішали її. – То вже не так зле, як ти бачиш. Морачевський відкрив Стефаника.

Софія шаленіла.

Не Морачевський відкрив Стефаника! Коли вони познайомилися, Стефаник вже був відкритим. Морачевський любив обставляти себе знаменитостями, як антиками, сецесійними статуетками і тульськими самоварами з медалями.

Він узяв і Стефаника у свою колекцію і споює його. Йому треба, щоб всі навколо говорили: дивись, який меценат! А меценатом не був, лише нищителем! Щоб тільки поляки мали великих, а не ми» [6].

Що ж, це думка покинутої, розчарованої жінки. Проте ця думка перекликалась з думкою Семена Стефаника, сина письменника, яку він висловив під час приватної розмови. Син знав про велике кохання Софії і Василя, обережно натякав на негативний вплив Вацлава на його батька.

Страшна трагедія трапилась 1919 р. Трагічно загинула 21-літня Ева Морачевська, перша українська жінка, яка вчилася на архітектурному відділі Цюріхського політехнічного інституту. Музично обдарована, з чудовим голосом.

Діти Софії тоді мешкали разом у Швейцарії. Юрко був у відрядженні, коли сестра наклала на себе руки. Нещасливе кохання? Розлучення батьків? Може саме це стало останньою краплею, що переповнила чашу. Юрко страждав, уважав себе винним у загибелі сестри. Він ніколи більше не назвав їх татом і мамою, а в листах називав їх іменами літературних героїв Доте і Мімі. Морально зламану Софію зачіпали плітки та поголоси щодо причини самогубства. Вона повернулась до Львова, мешкала в будинку, де розташовувалася майстерня Олекси Новаківського, працювала в «Народній лічниці», якою керував кузин Євген Озаркевич, провадила невелику лікарську практику. Збирала українських дівчат-служниць, вчила їх українських пісень, навчала розпізнавати та заготовляти лікарські трави. Практикувала зелолічництво, шануючи Юрія Липу та вважаючи його провідним фахівцем у зелолічництві [2, 5, 6]. Займалась науковою працею, зокрема, лікувала рак шийки матки радієм за методикою Марії Склодовської-Кюрі. З глибин чорної меланхолії цю скорбну сиву жінку в чорному виривала лише гра на фортепіано. Грала годинами, імпровізувала. Софія вирізнялася незаперечним музичним талантом. Журналістка Марія Струтинська, авторка численних психологічних нарисів про жінок у спогаді «Прощаючись з портретом» («Жінка», 1938) називала виконавську майстерність Софії «отворенням таємних воріт до іншого світу». Ольгу Кобилянську та Василя Стефаника захоплювала не техніка гри, а «глибина проникнення в музичний образ, поважне відчуття задуму композитора і втілення його у виконанні музичного твору». Особливо любила виконувати Дев'яту симфонію Бетховена та «Місячну сонату» Шуберта. Зрештою, не лише Софія була в роді Окуневських музично обдарованою. Варто згадати Ольгу Окуневську, концертуючу піаністку, товаришку й акомпаніаторку Соломії Крушельницької [4, 5, 6, 10].

Хто винен в руйнуванні сім'ї? На це питання не здатен відповісти ніхто… Проте злі язики болісно травмували Софію. Вбитий горем, одержимий батько носив зі

собою урну з прахом улюбленої доньки, не розставався з нею ніде, навіть на лекціях ставив урну на кафедру [11].

Старший син Морачевських Юрій (1896–1935) однозначно вважав себе українцем, хоча й римо-католицького обряду. Коли митрополит Андрей Шептицький запитав Юрія, чому він став українцем, той відповів: «Якби поляки були в такому становищі, в якому є українці, я став би поляком» [11].

Рис. 2. Сім'я Юрія Морачевського (*зліва направо*): Юрій Морачевський, Маря Морачевська з роду Кромпелів (дружина Юрія), сидить – Вацлав Морачевський з внучкою Софією (донькою Юрія). 1934 р.

У Львові Юрій постійно жив з мамою, намагався відновити зруйноване домашнє вогнище. За рік до смерті Софія знайшла в собі сили повернутися до громадського життя, стала членкинею Українського товариства жінок з вищою освітою, заснувала філію цього товариства в Перемишлі. Коли у Софії трапилось загострення апендициту з перфорацією апендикса [1, 3, 4] нікого поряд не було. Після її смерті, що сталася 24 лютого 1926 р., син відпровадив її до місця вічного спочинку – на Личаківський цвинтар. Там її гробівець можна відшукати і нині [13]. За своє недовге життя Юрій став відомим українським право-, літературо- і мистецтвознавцем, одружився з українкою Марією Кромпець, художницею, ученицею Олекси Новаківського. Юрій Морачевський, член окружного суду, помер у віці 39 років у Відні під час операції з приводу пухлини мозку. Василь Стефаник у листі-співчутті до вдови Марії назвав його «найвищою постаттю серед українських патріотів».

Софія Морачевська-Темницька – внучка Софії, донька Юрія Морачевського та Марії Кромпець (1929–2001) була одружена з Іренеєм Темницьким, міністром закордонних справ УНР. У 1944 р. емігрувала до Польщі, далі – до Відня і зрештою, до Філадельфії. Працювала операційною медичною сестрою, матеріально допомагала українським школам-інтернатам і сиротинцям, підтримувала незаможних студентів,

була активним членом Пласту. Виховала трьох синів: Володимира, інженера-електрика, Юрія, лікаря-офтальмолога та Ореста, міжнародного фінансиста (рис.2). Всі сини досконало знають українську мову, є членами Пласту, одружені з українками. Померла у Львові.

Адам Морачевський, внук Софії, син Юрія Морачевського та Марії Кромпець (нар. 1934 р.) проживає в США, був військовим пілотом. У 2001 р. приїздив до Львова на похорон сестри Софії. Має сина Юрія, військового пілота та перекладача, що служить в штабі військово-повітряних сил США [11].

БІБЛІОГРАФІЧНІ ПОСИЛАННЯ

1. Dorozhowets Kh. Doctor Ocunewsky. Medicine, as a way of emancipation. Apteka Galytska. 2010; 13: (Ukrainian) Дороховець Х. Доктор Окуневська. Медицина як спосіб емансипації // *Аптека Галицька*. – 2010. –№13 / http://www.aptekagal.com.ua/show_article.php?year=2010&month=13&num=20
2. Riznychok S.V., Hanitkevych Y.V. Morachevski Sophy (chapter in "Encyclopedia of Lviv" V. 4, red. A. Kozytsky. – Lviv: Litopys, 2012. – P. 730–731 / Ukrainian: Різничок С.В., Ганіткевич Я.В. Морачевська Софія // Енциклопедія Львова. Т. 4. За ред. А. Козицького. – Львів : Літопис, 2012. – 816 с. – С. 730–731.
3. Kitsera A.E., Kitsera A.A., Kitsera N.I. Sophia A. Okunevsky – Morachevsky – First Woman-doctor in Western Ukraine The Women's Doctor. 2011; 1: 48-49 / Ukrainian: (Кіцера О. Ом., Кіцера О. Ол., Кіцера Н. І. Софія Атанасівна Окуневська-Морачевська – перша жінка-лікар Буковини і Галичини (1865–1926) // Жіночий лікар. – 2011. – №1. – С. 48–49.
4. Kitsera A. Jerina (Chapter in «Knights of feather and scalpel: Muses with doctor's carpetbag») Lviv medical university Edition, 2011. – P. 62–67 / Ukrainian: (Кіцера О. Ярина Лицарі пера і скальпеля: Музи з лікарським саквояжем. – Видавництво Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. – Львів, 2011. – С. 62–67.
5. Zimenkovsky B.S., Gzegotsky M.R., Lutsyk A.D. Morachevsky Watslaw (chapter in "Professors of Danylo Halytsky National Medical University in Lviv" : 1784-2009. Lviv, Nautilus, 2009. – P. 225–226./ Ukrainian: (Зіменковський Б.С., Ґжеґоцький М.Р., Луцик О.Д. Професори Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького : 1784–2009. – Наутілус: Львів. – С. 225–226.
6. Vrublevska V. Edelweis from Rung: biographical novel about Olga Kobylnski Editorial Centre Academy. – Lviv, 2007. – 512 p. / Ukrainian: (Врублевська В.В. Шарітка з Рунгу: Біографічний роман про Ольгу Кобилянську. – ВЦ Академія. – Львів, 2007. – 512 с.).

7. Hanitkevych Y. Eugen Ozarkewych (Chapter in the monograph «The Ukrainian medical Researchers of the first half of the 20th century and their scientific shools») Edition of Shevchenko Scientific Society... Lviv, 2002. – P. 308–337. / Ukrainian: (Євген Озаркевич Українські лікарі-вчені першої половини XX століття та їхні наукові школи.-В-во Наукового Товариства ім. Шевченка.... –Львів, 2002. – С. 310–337).
8. Pundy P. Okunevsky-Morachevsky Sophia (Chapter in the monograph "Ukrainian physicians:Bio-Bibliographical Directory"part 1) Edition of Shevchenko Scientific Society... Lviv-Chicago. – 1994. – P. 162 / Ukrainian: (Євген Озаркевич Українські лікарі: Біобібліографічний довідник. Т. 1. – В-во Наукового Товариства ім. Шевченка.... – Львів ; Чикаґо, 1994. – С. 162).
9. Hanitkevych Y. Sophia Okunevsky (Chapters in the monograph «The History of ukrainian Medicine in dates and Names») Edition of Shevchenko Scientific Society. Lviv, 2004; P. 43, 238 / Ukrainian: (Софія Окуневська Історія української медицини в датах і іменах. –В-во Наукового Товариства ім. Шевченка. – Львів ;Чикаґо, 2004. – С. 43, 238).
10. Ludkewych S. The old Galician Piano-Music of XIX Century (Chapter in monograph: Ludkewych S. Research, Editorial, Critical Reviews, Speechs: Arang. Shtunder Z.) 2000: Part 2. – P. 404–405 / Ukrainian: Людкевич С. Старогалицька фортеп'янна музика XIX ст. // Людкевич С. Дослідження, статті, рецензії, виступи / Упор. З. Штундер. – Львів, 2000. – Т. II. – С. 404–406.
11. Trehub M. From the newly discovered correspondence exchange between Vassyl' Stefanyk and the Morachevs'kyis (Article in the "Memoires of the Shevchenko Scientific Society) philological section Edition of Shevchenko Scientific Society. – Lviv, 1995. – Part CCXXIX. – P. 449–456 / Ukrainian: (Трегуб М. Із невідомого листування Василя Стефаника з родиною Морачевських. – Записки наукового товариства імені Шевченка. – Львів, 1995. – Т. CCXXIX: Праці філологічної секції. – С. 449–456.
12. Halas W.L., Halas W.W., Humeniuk W.,W. Halas H.M.,Stadnyk N.A. Sophia Okunevsky and her Genealogical Tree (Article in: Scientific Vtssenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologie named after S.Z. Gzhyckyj) 2007, part 9, 4(35),1. – P. 207–213// Ukrainian: Галяс В.Л, Галяс С.В., Гуменюк В.В., Галяс Г.М., Стадник Н.А. Софія Окуневська і генеалогія її роду // Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини і біотехнології імені С.З. Ґжицького. – Львів, 2007. – Т. 9. – №4(35). –Ч. 1. – С. 207–213.
13. Lupiy G.V. Lychakiv cementary: Guide. – Lviv: Kamenyar, 1996. – 376 p. : Ukrainian (Лупій Г.В. Личаківський цвинтар : Путівник. – Львів: Каменяр,1996. – 367с.

SUMMARY

Olexandr KITSERA, Olexandr KITSERA (young)

SOPHIA OKUNEVSKA-MORACHEVSKA

Department of Otorinolaryngology of Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine, ookitsera@gmail.com

The article is dedicated to first female doctor in Austro-Hungary and Galicia, scientist and writer, member of the Shevchenko Scientific Society. Sofia Okunevsky-Morachevsky, a fairly gifted person with a tragic fate. Under the complicated conditions of Austro-Hungarian Empire she managed to get higher medical education, and devoted herself to health care, public work, literature and music. The publication sheds light on some of the pages that are not fully studied yet the biography of this extraordinary woman, her strong pro-Ukrainian position, social work, environment , as well as to her offspring's.

Key words: *Sophia Morachevska-Okunevska, Waclaw Morachevski, Ukrainian physicians, writing, Olha Kobulyanska, History of Medicine, Galicia.*

Стаття надійшла 25. 04. 2015
Після доопрацювання 26. 05. 2015
Прийнята до друку 07. 07. 2015

ДО 90-РІЧЧЯ З ДНЯ НАРОДЖЕННЯ ПРОФЕСОРА ДАЦЕНКО ІРИНИ ІВАНІВНИ

У 2015 р. виповнюється 90 років з дня народження професора Даценко Ірини Іванівни. Про життєвий і творчий шлях професора багато написано, адже впродовж свого життя працювала на різних посадах, починаючи з лікаря районної лікарні до професора, завідувача кафедри загальної гігієни з екологією. Впродовж десяти років очолювала санітарно-гігієнічний факультет, багато зусиль докладала для розвитку Наукового товариства ім. Шевченка (НТШ) у Львові, була головою Лікарської комісіїі та редколегії «Лікарського збірника» НТШ, дійсним членом НТШ з 1992 р.

Видатний вчений, науковець, педагог, яка відкрила дорогу в життя і науку багатьом поколінням. Під керівництвом професора Даценко Ірини Іванівни зроблено багато цікавих досліджень і наукових винаходів, які впроваджено в медичну та гігієнічну практику.

Як людина з високим почуттям відповідальності та титанічної праці, професор Ірина Іванівна Даценко отримувала багато різноманітних нагород, про які неодноразово повідомляли засоби масової інформації. Найбільша вдячність професору за відкритість і любов до людей, яку завжди відчувала молодь, працюючи з Іриною Іванівною. Вона як мати опікувалася ними, не тільки щодо проблем наукових досліджень, а й в особистих питаннях завжди приходила на допомогу.

З великою пошаною згадують професора Даценко Ірину Іванівну її учні, працівники Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та лікарі, в яких Вона плекала любов до медичної науки та проблем довкілля.

Низький уклін Вам дорога Ірино Іванівно!
Пам’ятаємо, згадуємо і дякуємо за все!
Пам’ять про Вас житиме у наших серцях!

Вдячні учні

Онуфрій БАНАХ

ЦЕОЛІТНО-ХРОМАТОҐРАФІЧНА ГРУПА ПІД ПРОФЕСОРСЬКИМ КРИЛОМ ІРИНИ ДАЦЕНКО*

У 70-х роках з усією гостротою постала проблема захисту довкілля від забруднення, спричиненого бурхливим розвитком промисловости і транспорту. Безконтрольні викиди в атмосферу величезних кількостей отруйних сполук стали причиною смоґів над мегаполісами. Однак не меншою загрозою є і зовсім мізерні кількості шкідливих речовин у повітрі, воді чи ґрунті.

Рис. 1. Професор І. І. Даценко (1925–2006)

Якось по радіо я почув виступ доцента Львівського медінституту (тепер національного медичного університету імені Данила Галицького) Христини Сторощук, яка розповідала про негативний вплив мінімальних концентрацій чадного ґазу на здоров'я людини. Вона наголошувала саме на мінімільних концентраціях чадного ґазу, які наявні у житлових приміщеннях, і про те, що все ще немає ефективних методик точного і швидкого аналізу його вмісту у повітрі на рівні мільйонних часток. І в той момент я збагнув, що для цього можна було б використати мої срібловмісні цеоліти.

Вона далі розповідала, що експерименти проводять на кафедрі загальної гігієни під керівництвом професора Ірини Даценко (рис. 1).

– О, як би я хотів працювати саме над цією проблемою! – подумалось мені.

* — матеріал подано за авторською стилістикою та орфографією

24 січня 1975 р. я зустрівся зі своїм колишнім гуртківцем Дмитром Луцевичем: колись ми почали займатися синтезом цеолітів на кафедрі фізколоїдної хемії Львівського університету ім. Івана Франка. Тепер ми розмовляли на кафедрі загальної і неорганічної хемії Львівського медичного інституту, де Дмитро працював асистентом.

Рис. 2. Іван Федорович у лабораторії кафедри біохемії

– А чим Ви займаєтесь тепер? – поцікавився він.

– Продовжую працювати із цеолітами. Досліджую їх методом ґазової хроматоґрафії.

– Овва! У нас цим займається Іван Павлович Федорович (рис. 2).

Ми спустилися на перший поверх на кафедру біохемії, звідти сходами до напівпідвалу, де розміщувалася лабораторія, однак Федоровича там не застали.

– Ось хроматоґраф, на якому Іван Павлович визначає чадний ґаз.

Мені стало цікаво, як виглядають піки на його хроматоґрамах, адже я використовував у дослідах також і чадний ґаз.

– Чому вони в нього такі кривобокі?

– На це зможе дати відповідь тільки сам автор, – відповів Дмитро.

Через тиждень до мене додому завітав Іван Федорович власною персоною. Він вже знав від Луцевича, що я працюю з цеолітами і розділяю на них ґазові суміші.

– Щось у мене записуються на хроматоґрамах дуже несиметричні піки.

– А з якими цеолітами Ви працюєте?

– З промисловим СаА.

СаА був малопридатним для роботи з чадним ґазом, оскільки потребував додаткового охолодження під час екпериментів. Я запропонував йому випробувати срібловмісний цеоліт типу Y.

Як з'ясувалось, Іван Павлович працював молодшим науковим співробітником у науково-дослідному секторі Львівського медінституту.

– Цей експеримент ми виконуємо спільно з кафедрою загальної гігієни, – додав він.

Через кілька місяців Федорович повідомив, що експеримент відбувся успішно,

срібловмісні цеоліти не потребують додаткового охолодження і легко поглинають чадний ґаз на рівні гранично допустимої концентрації (ГДК), яка становить 20 мг CO на 1 м^3 повітря. Так, була знайдена можливість принципового розв'язання цієї надто важливої наукової проблеми.

Наприкінці серпня 1975 р., вже після мого остаточного повернення з Луцька, мені довелося зустрітися з доцентом Анатолієм Минкою (1935–2002), завідувачем кафедри, на якій працював Луцевич. Він вирішив познайомити мене з Іриною Даценко (1925–2006) (рис. 2). Ірина Іванівна була одночасно деканом тодішнього санітарно-гігієнічного факультету, а Минка – заступником декана фармацевтичного факультету. Їхні кабінети в головному корпусі інституту розташовувалися майже поруч.

– Розкажіть докладніше, над якою науковою проблемою ви працюєте? – було першим запитанням професорки Даценко.

– Я вивчаю цеоліти методом ґазової хроматоґрафії. Цю тематику розробляла Грузинська наукова школа академіка Цицишвілі.

– Нас цікавить метод, яким можна аналізувати мікроконцентрації чадного ґазу у повітрі.

– Думаю, срібловмісні цеоліти підійдуть для цього якнайкраще. Щодо них у Федоровича є позитивні результати.

– Ви знаєте, мені здається, що Ваші напрацювання неабияк стануть нам у пригоді. Але буде краще нам поспілкуватися на кафедрі. Ось моя візитна карточка. Поговоримо утрійко з нашою співробітницею Світланою Лужанською, яка працює у науково-дослідному секторі медінституту, про подальші дії.

В умовлений день я прибув на кафедру загальної гігієни.

Кафедра розташована на п'ятому поверсі гігієнічного корпусу медичного інституту. Це добротна будівля, зведена перед Другою світовою війною. Широкий довгий коридор, обабіч близько десятка дверей. Зліва від входу на кафедру – дві великі лабораторні кімнати. Навпроти розташувався кабінет завідувача кафедри, де працювала Ірина Даценко разом із професором Власом Мартинюком. Далі містилася унікальна лабораторія, облаштована для проведення спеціальних гігієнічних досліджень: всередині великої кімнати площею 30 квадратних метрів було вбудовано внутрішнє приміщення площею майже 5 квадратних метрів і об'ємом 13 кубометрів. Його називали «хата в хаті». Тут вивчали вплив забрудників повітря на самопочуття і працездатність людини. Піддослідними були добровольці з числа студентів, яких набирали за оплату. Вони мали перебувати кілька годин у внутрішній «хаті», де штучно створювалася атмосфера з певним вмістом забрудників. У піддослідних вивчали зміни складу крови, вимірювали м'язеву силу ерґометром, проводили

психологічні тести. В цілому, враження про кафедру складалося дуже позитивне: навколо порядок і чистота, повсюди вазони з квітами і декоративними рослинами. На стінах красиво оформлені стенди, з яких можна довідатися про наукові здобутки працівників.

Професор Влас Мартинюк (1896–1980) був вихованцем наукової школи академіка Олександра Марзєєва (1883–1956), директора Українського науково-дослідного інституту комунальної гігієни, створеного у 1931 році у Харкові і переведеного в 1944 році до Києва. У 1946 році Мартинюк прибув до Львова й очолив кафедру загальної гігієни у медінституті, започаткувавши цим Львівську гігієнічну школу [1]. Його наступницею на кафедрі стала Ірина Даценко. Вона народилася в м. Рівному колишнього Волинського воєводства в родині економіста. Навчалася у Приватній українській гімназії, яку в 1939 році було перетворено на середню школу № 1. У 1946 р. вступила і в 1951-му з відзнакою закінчила лікувальний факультет Львівського медичного інституту. Як згадувала Ірина Іванівна, їй ще зі студентської лави запам'яталися слова академіка Марзєєва про те, що майбутнє належить профілактичній медицині – гігієні. Ці слова на кожній лекції повторював професор Мартинюк. Після 2 років праці лікарем-терапевтом у районній лікарні міста Сокаля вона вступила до аспірантури на кафедру загальної гігієни Львівського медінституту. Під керівництвом професора Мартинюка виконала і в 1955 році захистила кандидатську дисертацію «Забруднення оксидом вуглецю (СО) повітря кабін автомобілів та вулиць Львова і його вплив на організм робітників». Того ж року її обрали асистентом, а в 1960-му – доцентом кафедри загальної гігієни. У 1967 р. захистила докторську дисертацію «Оксид вуглецю у навколишньому середовищі і можливість хронічної інтоксикації», а ставши професором, у 1970 році очолила кафедру. Також від 1968 року вона працювала деканом санітарно-гігієнічного факультету упродовж 10 років [2].

У кабінеті завкафедри стояли два окремі професорські столи. На почесному місці висів портрет академіка Марзєєва.

– Нас цікавить ефективна ґазохроматоґрафічна методика для визначення мікроконцентрацій чадного ґазу, – повторила свою думку Ірина Іванівна. – У нас досить добре налагоджені методики аналізу крови, але маємо складнощі з аналізом повітря.

Я поцікавився, які хроматоґрафи є у них на кафедрі.

– Маємо «ХЛ-69» московського виробництва.

– Ви знаєте, він недостатньо надійний у роботі. Бажано було би придбати сучаснішу модель?

– Фінансування для цього теж маємо. У нас є договір із підприємством «Рубін». А який прилад Ви рекомендуєте?

– Найкращим був би «Цвет-4-67».

– Тоді Ви допоможіть нам його дістати. Ми створимо всі умови для експериментів. Все що потрібно для роботи. І гарантуємо повну свободу дій.

Так я став працівником науково-дослідного сектору медінституту на кафедрі загальної гігієни.

Одночасно доцент Минка запропонував мені бути викладачем-погодинником на кафедрі загальної і неорганічної хемії. Це давало мені змогу залучити студентів до наукового гуртка і подальших експериментів із цеолітами. Першими гуртківцями восени 1975 року стали дві студентки лікувального факультету, родом із Волині. Вони виготовили красиву об'ємну модель кристалічної цеолітної ґратки. Подібну я бачив у кабінеті академіка Цицишвілі. Цю модель ми часто демонстрували під час лекцій, а також на студентських конференціях. Тоді ж до гуртка вступили Мирон Жиравецький і Тетяна Коваль – студенти першого курсу санітарно-гігієнічного факультету, які працювали з нами аж до закінчення VI курсу.

Наукові дослідження на кафедрі загальної гігієни виконувалися на замовлення ленінградського (тепер Санкт-Петербурґ) підприємства «Рубін» і стосувалися вивчення впливу мікроконцентрацій чадного ґазу та інших речовин на здоров'я і працездатність людини в ізольованому приміщенні (рис. 3). Спочатку досліди велися на мишах і щурах, потім почали залучати добровольців. Необхідно було розробити надійну методику кількісного визначення вмісту чадного ґазу у повітрі на рівні 10^{-4} %.

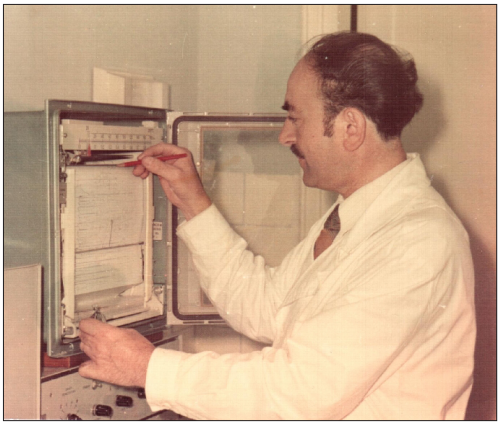


Рис. 3. О. Банах біля хроматографа «ХЛ-69» в лабораторії кафедри загальної гігієни. 1976 р.

Важливим був принциповий висновок про ефективність срібловмісних цеолітів у розв'язанні цієї проблеми.

Тепер необхідно було синтезувати цеолітні зразки з найоптимальнішим вмістом катіонів срібла і підібрати відповідні температурні режими для всіх етапів експерименту: концентрування, десорбції і кількісного аналізу. І от, починаючи зі січня 1976 р., ми за кілька місяців розробили відповідну методику, але потрібно було ще перевірити її надійність. Навколо цієї наукової проблеми і почала

формуватися Львівська цеолітно-хроматоґрафічна група.

Закінчувався термін угоди з підприємством «Рубін», і для укладення нової у березні 1976 р. із Ленінграда прибув професор Леонід Тіунов.

– Хочу представити Вам нашого нового експериментатора, який виростив на Волині цеолітні зерна, – пожартувала Ірина Іванівна. – Вони успішно проростають на львівському ґрунті.

– Цікаво, чи змогли б вони прорости в нас у Ленінграді?

– Якщо буде створено відповідний науковий клімат, то результат не забариться.

На квітень 1976 р. була запланована Всесоюзна конференція з хроматоґрафії у Ризі в Інституті органічного синтезу АН Латвії. У нас із Теймуразом Андронікашвілі була спільна доповідь. Під час перерви ми зустрілися з професором Віктором Берьозкіним із Московського інституту нафтохемічного синтезу АН СРСР – він запропонував подумати про можливість спільних досліджень. Заступником голови оргкомітету і фактичним організатором цього форуму був професор Карл Сакодинський (1930–1996) із Московського фізико-хемічного інституту АН СРСР. Від нього я довідався, що на вересень заплановано Міжнародний симпозіум із хроматоґрафії у Самарканді.

Потім ми відвідали Домський собор зі знаменитим орґаном. Упродовж 600 років при соборі функціонувала Домська латинська школа; у ній викладав великий німецький філософ Йоганн Ґотфрід Гердер. Гердер відомий своїм висловом: «Україна стане колись новою Грецією: прекрасне небо цього народу, весела вдача, музичний хист, родюча земля колись прокинуться; із багатьох диких племен, якими також були колись греки, постане культурна нація, якої межі простягнуться до Чорного моря, а звідти на весь світ». Вже пізніше мені спало на думку, що подібні слова говорив Теймураз Андронікашвілі, коли я у січні 1973 р. гостював у його тбіліській квартирі.

18 вересня я вилетів до Тбілісі, звідти – до Ташкента, а зранку наступного дня вже був на летовищі в Самарканді, де зустрів Сакодинського. Учасників симпозіуму поселили у готелі «Зарафшан». Я познайомився з Калле Ільмоя з Тарту. Він був відомим в Естонії хроматоґрафістом-практиком і підтримував тісні наукові контакти з професором Сакодинським. Як виявилося, моя доповідь про срібловмісні цеоліти через бюрократичну тяганину не увійшла до програми симпозіуму. Проте Калле Ільмоя наполягав, аби я обов'язково виступив. Як працівник хемічної лабораторії на санітарно-епідеміологічній станції він міг оцінити потенційні можливості цеолітів для аналізу забрудненого повітря. Так само підтримав мене і Карл Сакодинський.

19 вересня була неділя, завтра мав відкритися симпозіум, і нам влаштували екскурсію історичними місцями Самарканда. Почали з відвідин залишків

астрономічної обсерваторії Улугбека. Її збудували на початку XV ст. під керівництвом мірзи Улугбека, внука Тамерлана. Колись це була велика кругла споруда, близько 46 метрів у діаметрі, триповерхова, 30 метрів висотою, з вмонтованим у головному залі величезним секстантом для визначення висоти небесних світил. Головним його елементом була вертикальна дуга радіусом 40 метрів. Підземний фрагмент дуги розкопали у пісках на початку XX ст. Невідомо, яку висоту мав надземний фрагмент дуги, отже, це міг бути і секстант, і квадрант.

У понеділок відкрився симпозіум. Прибуло близько 200 учасників із наукових центрів СРСР, а також зі США, Німеччини, Швеції, Чехословаччини, Австралії. Від імени оргкомітету форум відкрив Карл Сакодинський. Першим доповідав професор Андрій Кисельов (1908–1984), завідувач лабораторії адсорбції та хроматографії Московського університету ім. Ломоносова. Після нього виступив доктор Александр Златкіс зі США. Він народився в містечку Поморяни на Львівщині; під час Другої світової війни його родина емігрувала на Захід. Мені вдалося виступити в останній день форуму. Доповідь «Хроматоґрафічне визначення мікроконцентрацій оксиду вуглецю у повітрі з використанням цеолітів типу Y» викликала неабияке зацікавлення аудиторії. Надійшло чимало запитань. Підійшов професор Валентин Мелешко (1911–1978) з Воронезького університету і висловив захоплення нашими результатами. Він продовжував справу засновника хроматоґрафії Михайла Цвіта, створивши у Воронезькому університеті спеціалізовану лабораторію, яка переросла в науково-дослідний інститут хроматоґрафії. Отож, уперше на міжнародному форумі було заявлено про унікальні властивості срібловмісних цеолітів і їхні перспективи в екології.

Повертаючись зі Самарканда, я знову побував у Тбілісі, маючи на меті подати матеріали до захисту своєї кандидатської дисертації. Голова спеціалізованої вченої ради хемічного факультету Тбіліського університету Александр Ногайделі, переглядаючи документи і скрупульозно вичитуючи кожну сторінку, промовив: «Ми, грузини, звичайно, українців дуже поважаємо і завжди допоможемо».

Офіційний захист відбувся 23 травня 1977 р. Як виявилося згодом, ця дата збіглася з днем народження одного з моїх наукових керівників Теймураза Андронікашвілі. Засідання вченої ради відкрив професор Ногайделі. Потім він надав мені слово для виступу, і я почав: «Пативцемуло спеціалізіребулі сабчос тавдждомаре! Пативцемуло сабчос цевребо! Дзвірфасо стумребо!», що означає: «Шановний голово спеціалізованої ради! Шановні члени ради! Дорогі гості», – а далі продовжував російською. У Тбіліському університеті допускалося виступати і грузинською мовою, чого давно вже не було в Україні. Сама доповідь не становила

для мене великих труднощів, її у повному обсязі я виголошував, як мінімум, тричі: на науковому семінарі хроматоґрафічної лабораторії Інституту фізичної та органічної хемії (ІФОХ), на засіданні вченої ради ІФОХ, і на кафедрі фізичної хемії Тбіліського університету під час апробації. До речі, такої педантичности у підготовці дисертантів дотримувалися, мабуть, тільки в Грузії.

Запитань надійшло досить багато. Доктор хемічних наук Єлена Бенашвілі, зокрема, поцікавилася:

– Які мікроконцентрації СО ви можете визначити хроматоґрафічним методом на срібловмісних цеолітах?

– Контрольні досліди виявили, що 10^{-4} % чадного ґазу ще не є межею для цього методу, тобто його можна визначати на рівні слідових концентрацій.

Наприкінці секретарка вченої ради Тамара Ґунцадзе зачитала відгук на дисертацію від провідної установи – відділу хроматоґрафії Інституту фізичної хемії АН СРСР. Його завідувач член-кореспондент АН СРСР Костянтин Чмутов (1902–1979) наголосив: «Такі цеоліти мають особливе значення для концентрування домішок СО із атмосферного повітря. Результати роботи можуть бути використані при синтезі нових цеолітів і при розробці нових методів аналізу, особливо при визначенні вмісту СО в атмосферному повітрі».

Наша методика потребувала ще додаткового доопрацювання, оскільки були зауваження щодо окремих технічних деталей. Ірина Даценко запропонувала залучити до роботи свого аспіранта Бориса Пластунова, який виконував дисертаційну роботу на тему: Вплив повітря, забрудненого чадним ґазом, у салонах автомобілів на працездатність людини. Наприкінці серпня 1977 р. на кафедрі загальної гігієни з’явився хроматоґраф «Цвет-4-67», на якому можна було остаточно вивірити результати та відшліфувати методику.

Увесь експеримент тривав до кінця 1977 р. Ми готували у стальних балонах суміш повітря з заданою мінімальною домішкою чадного ґазу на рівні ГДК. Певний об’єм цієї суміші пропускали крізь спеціальну скляну колонку (пастку), заповнену зернами срібловмісного цеоліту. Тут чадний ґаз відфільтровували і концентрували на зернах цеоліту, а саме повітря протікало мимо. Потім цеолітну пастку під’єднували до хроматоґрафа і накладали на неї переносну електричну пічку, нагріту до 300^0С. Під дією тепла сконцентрований чадний ґаз виділявся (десорбувався) з цеоліту. Потім, перемикаючи кран-дозатор, пропускали крізь пастку ґаз-носій. Він виштовхував із неї десорбований чадний ґаз, спрямовуючи його у другу колонку хроматоґрафа. Тут відбувався кількісний аналіз. Ця колонка була заповнена зернами іншого цеоліту, наприклад, NaY. На них десорбований чадний ґаз затримувався на декілька

хвилин, відділяючись від потоку ґазо-носія. Далі ґаз-носій і чадний ґаз потрапляли у детектор. За допомогою детектора ідентифікувався десорбований чадний ґаз, і результат записувався на діаграмній стрічці у вигляді хроматографічного піка. За висотою піка або площею, утвореною його контуром, підраховували кількість сконцентрованого чадного ґазу.

За цю розробку ми отримали авторське свідоцтво на винахід [3] і підготували статтю для публікації в журналі «Гигиена и санитария» [4]. Професор Влас Мартинюк як член редколегії журналу рекомендував її для друку.

У вересні 1977 р. я почав працювати асистентом на кафедрі фізколоїдної хемії Львівського медінституту. Сюди ж переніс роботу студентського наукового гуртка. Восени цього ж року почали працювати в гуртку Олександр Тимкевич і Ольга Лущак – студенти 1 курсу фармацевтичного факультету. Вони одразу долучилися до роботи на хроматоґрафі «Цвет-4-67», який стояв на кафедрі загальної гігієни.

Раптово виникла непередбачена ситуація. У ніч на 30 січня 1978 р. вийшла з ладу система огрівання, змонтована на горищі будинку, і водою залило хроматоґрафічну лабораторію. Це трапилось якраз у день народження Ірини Іванівни. На щастя, ми весь час закривали хроматоґраф поліетиленовим чохлом, і його не було ушкоджено. Проте довелося подумати про подальшу безпеку, і ми вирішили перевести хроматоґрафічну лабораторію на кафедру фізхемії.

Ірина Іванівна сприйняла цю новину нейтрально.

Ще на кафедрі професорки Даценко з нами почав працювати над своєю дисертацією старший викладач Поліґрафічного інституту Роман Баранський (1938–2010). До програми його дисертаційної роботи було включено дослідження цеолітів, модифікованих катіонами міді. Як виявилося, такі цеоліти були не менш ефективними за своєю поглинальною активністю, аніж срібловмісні, але значно дешевші у виробництві. Почувши про мідновмісні цеоліти, Ірина Іванівна була дуже втішена:

– Ми надзвичайно раді, що маємо на кафедрі таку перспективну й ефективну тематику.

Цей наш винахід також був відзначений авторським свідоцтвом [5].

26 жовтня 1978 р. пролунав телефонний дзвінок від інженера Ігоря Осипчука, який працював разом із професором Тіуновим на підприємстві «Рубін»:

– Ваш срібловмісний цеоліт дуже добре зарекомендував себе у нас в Ленінграді, як і методика хроматоґрафічного аналізу чадного ґазу. Ми пропонуємо укласти новий господарський договір на цеолітну тему.

У листопаді вийшла друком наша стаття в журналі «Гигиена и санитария» [4],

яка мала гучний резонанс у середовищі хеміків та серед гігієністів. До медінституту надходили численні листи та дзвінки від учених із багатьох міст Союзу і з-за кордону. Нас просили поділитися досвідом і надати зразки срібловмісних цеолітів.

Незабаром Ірина Даценко завела розмову про те, що нам варто поширювати експеримент і планувати докторську дисертацію:

– Через 5–10 років у нашому інституті виникне вакуум науковців вищої кваліфікації, та й в інших вишах так само.

– Я не впевнений, що все аж так катастрофічно.

– Тим не менше, Ваша праця оплатиться сторицею. Я думаю, що цеоліти зроблять переворот у гігієні довкілля. І пригадайте слова Тараса Шевченка: «Борітеся – поборете!».

Вона переконувала у тому, що цеоліти можна буде використовувати як дешеві адсорбційні фільтри для очистки повітря в кухонних і житлових приміщеннях, в операційних палатах лікарень. Також професорка Даценко запропонувала дослідити природні цеоліти, величезні поклади яких виявили на Закарпатті. Для цього радила звернутися до професора Євгена Козака (1922–1999). Він вивчав їхній вплив на врожайність зернових культур і порадив нам зв'язатися з ґеологом Ярославом Маслякевичем. Від Маслякевича ми отримали зразки найпоширеніших на Закарпатті цеолітів – клиноптилоліту та морденіту.

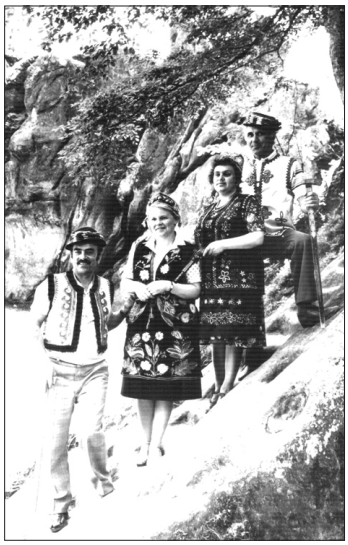


Рис. 4. У Карпатах біля скель Довбуша – О. Банах, І. Совгір, Л. Банах, В. Кравець. 1982 р.

У січні 1980 року підприємство «Рубін» уклало з нами новий госпдоговір. Цього разу він повністю стосувався цеолітів. Для укладення угоди прибула з Ленінграда Ірина Совгір, яка працювала на посаді старшого інженера (рис. 4). Вона займалася безпосереднім впровадженням у виробництво наших методик і розповіла, що цю ж тему запропонували свого часу кільком науково-дослідним установам, проте львів'яни впоралися з цим завданням якнайкраще.

Керівником нової теми затвердили Ірину Даценко, відповідальним виконавцем – мене, третьою була посада молодшого наукового співробітника. Призначили Теофіла Томашевського – випускника хемічного факультету Львівського університету ім. Франка. Зарахували працівниками і перших студентів-гуртківців Олександра

Тимкевича й Ольгу Лущак.

Навесні 1980 р. була укладена угода про творчу співпрацю з ІФОХ АН Грузії, зокрема з лабораторією хроматоґрафії, яку очолював Теймураз Андронікашвілі.

Розширення наукових зв'язків сприяло нарощуванню обсягу дослідницької роботи Львівської цеолітно-хроматорафічної групи – ми почали працювати зі синтетичними цеолітами X, M, L, A і природними морденітом і клиноптилолітом.

На початку 1981 р. підприємство «Рубін» запропонувало укласти нову угоду, розраховану на 3 роки. Під неї було підведено потужну фінансову базу, загальний кошторис становив 100 тисяч карбованців. На ці кошти тоді можна було збудувати 30 двокімнатних квартир.

Але тут почалися несподівані перешкоди. Проректор з наукової роботи Львівського медінституту професор Євген Панасюк (1928–2001) навідріз відмовився затверджувати угоду. Як з'ясувалось, на цьому наполягав професор Сергій Міскіджян (1910–1985), в якого на кафедрі розмістилася наша хроматоґрафічна лабораторія,

– Керівництво Вашої кафедри категорично заперечує проти того, аби Ви були відповідальним виконавцем теми.

– Але ж керують темою на кафедрі загальної гігієни, а не на фізхемії.

– Скажіть, а нам взагалі потрібна ця угода? – звернувся Панасюк до начальника науково-дослідного сектору Володимира Квартника.

– Так, це дуже вигідно для інституту – угода на велику суму і на тривалий термін.

– Але ж я не можу підписати її, коли Банах буде серед виконавців.

– Гаразд, тоді я відмовляюся від участи, нехай працюють без мене, – сказав я. Про себе подумав, що відповідальним виконавцем може бути і Теофіл Томашевський.

– А от Ірина Іванівна переконує, що Банах – незамінний у всьому, що пов'язане з цеолітами.

– Ви ж знаєте, що незамінних людей не буває, – відповів я. – Знайдуться інші спеціалісти.

– Негайно дзвоніть замовникам і поясніть, що ми не можемо виконувати цієї угоди, – знову звернувся він до Квартника.

– Але ж ця угода – це 100 тисяч карбованців на три роки!

– Знаєте, що? – сказав я. – Затверджуйте замість мене Томашевського.

– А що на це скаже професор Даценко?

Я набрав телефон її кабінету. Ірина Іванівна завагалася, чи варто перекладати відповідальність на малознайому їй людину. Проте після запевнень, що я і далі буду виконувати всю роботу на громадських засадах, погодилася.

У підсумку справу було врятовано. На тему зарахували 9 працівників, у тім числі Дмитра Луцевича старшим науковим співробітником, а також 5 студентів-гуртківців – Олександра Тимкевича, Анатолія Воха і трьох Ірин – Жибак, Голос і Чергаву. Із них згодом викристалізувалося ядро Львівської цеолітно-хроматоґрафічної групи.

Проте ми не мали змоги продовжувати експериментальну роботу на кафедрі фізхемії, оскільки, як зазначалося, професор Міскіджян був категорично проти. У лютому 1981 р. ми повернулися назад на кафедру загальної гігієни (рис. 5). А вже тут здійнялася справжня буря. Через кілька днів Ірина Іванівна викликає мене до себе в кабінет:

– Ви знаєте, я вже сама не рада, що зв'язалася з цією темою. Ваші співробітники буквально вимагають, щоб наша кафедра працювала на них. Це ж договір має працювати на кафедру, а не ми на нього. По коридорі вештаються різні Ваші люди, без дозволу користуються телефоном, друкарською машинкою. «Дайте нам інструменти, дайте нам реактиви». Викладачі незадоволені, вийшло так, що я сама налаштувала їх проти себе. «І чому Ви так запобігаєте перед ними?» – кажуть вони. У мене такий стан зараз, що хочеться плакати.

– Прошу Вас заспокоїтись. Все владнається, все стане на свої місця. Ось побачите, хроматоґрафічна лабораторія ще стане окрасою кафедри, адже ми працюємо вже разом п'ятий рік.

Як з'ясувалось, її добряче налякали недоброзичливі співробітники: мовляв, у нас балони зі стиснутим воднем, він вибухне, у нас є отруйні речовини, і ми потруїмо всю кафедру.

Водночас виникла ідея вивчати цеоліти у зволоженому стані, а не тільки в сухому, як доти. Її запропонував Віктор Берьозкін, який у лютому 1981 р. відпочивав у Карпатах, і там я отримав нагоду детально обговорити з ним усі подробиці. Справді, у природному середовищі цеоліти завжди контактують із вологою, і через це перебувають у зволоженому стані.

Через 10 днів після нашої розмови проводилася у Львові виїзна сесія Наукової ради Академії наук УРСР з колоїдної хемії та фізико-хемічної механіки. Після моєї доповіді про результати наших експериментів академік Федір Овчаренко (1913-1996), очільник української колоїдної хемії, запропонував долучити тематику цеолітних досліджень до координаційного плану Наукової ради з колоїдної хемії і фізико-хемічної механіки АН УРСР і вивести їх на республіканський рівень.

Крім того, професор Даценко плекала ідею об'єднати зусилля всіх науковців Західного реґіону України, які займаються цеолітами, для координації наукових досліджень природних цеолітів Закарпаття та їх ефективного використання.

Цю ідею підтримав академік Ярослав Підстригач (1928–1990), голова Західного наукового центру (ЗНЦ) Академії наук УРСР у Львові. Він був земляком Ірини

Рис. 5. Колектив кафедри загальної гігієни, 1983 р. Зліва направо: Єлизавета Толмачова, Степан Долошицький, Ірина Даценко, Олександр Денисюк, Роман Кузів, у верхньому ряді крайній зліва Борис Пластунов, крайній справа Юрій Кіт, Володимир Роговик

Іванівни. У червні 1981 р. було створено спеціальну робочу комісію з цеолітів при ЗНЦ. Головою комісії обрали професора Даценко, заступником довелося бути мені.

На початку нового 1982 р. мені зателефонував доцент кафедри фізичної і колоїдної хемії Львівського університету Михайло Солтис:

– До Вас хоче підійти мій колишній «начальник». Прошу дати йому змогу попрацювати у вашій лабораторії.

Наступного дня на кафедру зайшов енергійний підтягнутий молодик років 25-ти. Я саме переглядав хроматоґрафічні піки на діаграмах.

– Моє прізвище Роговик, а скерував мене до Вас доцент Солтис.

– Добре, а як мені Вас величати?

– Це легко запам’ятати: моє ім’я таке, як у товариша Леніна, а по-батькові так, як звали товариша Сталіна.

Він справляв враження ділової людини, і в мене з’явилося відчуття, що з ним можна буде мати справу.

– Що ще можете повідомити про себе?

– Закінчив хемічний факультет у Чернівцях, потім армія. Військову службу відбував там, де і доцент Солтис.

– Гаразд, Ви нам підходите. Отже, Володимире Йосиповичу, пишіть заяву і несіть її до професорки Даценко на кафедру загальної гігієни. Спочатку будете працювати старшим лаборантом, а потім переведемо Вас на посаду наукового співробітника.

– Я працювати готовий, хоч зараз. Але заяву писати поки-що, мабуть, не варто, оскільки через 2 тижні ще маю женитися.

До роботи він приступив акурат на свій день народження, 25 січня. У нашій групі Володимир Роговик виконував роль закордонного емісара, випробовуючи розроблені методики безпосередньо у лабораторії замовника у Ленінграді. Він замінив Теофіла Томашевського, який звільнився у квітні 1982 р.

У березні 1982 р. у в Таллінні відбувся Міжнародний симпозіум на тему «Досягнення і перспективи хроматоґрафії», присвячений 80-річчю з дня народження члена-кореспондента АН СРСР Костянтина Чмутова. На цей форум були запрошені найвідоміші вчені-хроматоґрафісти з Радянського Союзу, а також із Польщі, Чехословаччини, Угорщини, НДР, ФРН, Швеції, Фінляндії, Італії. Членами оргкомітету були Карл Сакодинський і Віктор Берьозкін. Від Львівської цеолітно-хроматоґрафічної групи подали доповідь «Вплив вологи на хроматоґрафічні властивості цеолітів». Її було відзначено Почесною грамотою Наукової ради з хроматоґрафії АН СРСР.

Потім були наукові конференції у Волзькому, Баку, Єревані, Куйбишеві (тепер Самара), Москві, Суздалі, Ялті, Тбілісі. У травні 1984 р. у Тбіліському університеті захистила кандидатську дисертацію Людмила Стрільчук, з якою ми починали працювати в Луцьку. У жовтні цього ж року у Львівській політехніці захистив кандидатську дисертацію Роман Баранський. Його науковими керівниками була Ірина Іванівна разом зі мною.

У листопаді 1984 р. я повернувся після тривалого наукового відрядження з Москви. Там мені вдалося налагодити контакти з науковцями Інституту біофізики АН СРСР та Інституту прикладної геофізики Держкомгідромету СРСР, вони пропонували нові теми для хроматоґрафічних досліджень. У Москві я неодноразово зустрічався з Карлом Сакодинським, який нагадував про необхідність проведення у Львові наукової хроматоґрафічної конференції, яка би мала всесоюзний статус. І він, і професор Берьозкін наполягали на розширенні наших цеолітних досліджень і підготовці докторської дисертації. Про це ж часто нагадувала і професорка Даценко.

Тоді кардинально змінилася ситуація на кафедрі фізколоїдної хемії. Закінчилася епоха домінування професора Сергія Міскіджяна, а заодно і період обструкції щодо працівників Львівської цеолітно-хроматоґрафічної групи. Коли я повернувся до Львова, наступник Міскіджяна доцент Сергій Кирилюк (1929–2007) повів розмову так:

– Нам треба розвивати на кафедрі власний науковий напрям, а чи це будуть цеоліти, чи ні, вже тепер значення не має. Хоча професор Міскіджян не бажав, аби ця тема впроваджувалася у нього на кафедрі.

– Звичайно, я неодноразово мав нагоду пересвідчитися у цьому.

– У Вас є наукова продукція, налагоджені наукові зв'язки, і кафедра не може іґнорувати цей факт. Одним словом, я пропоную Вам повернути хроматоґрафічну лабораторію назад.

Такий варіант був для мене найзручнішим, оскільки це була «моя» кафедра, та й студентський гурток працював тут.

– Ну що ж, тоді я зі свого боку можу запропонувати для Вас одну з госпдоговірних тем.

– Отже, повертайтеся на кафедру фізхемії і продовжуйте працювати.

Із цією новиною я переступив поріг кабінету професор Даценко:

– У Москві нам запропонували кілька перспективних тем.

– Я впевнена, що цеоліти це перспективна тема, а Ви не є пересічним науковцем, і колись будете доктором наук, – почала вона, тільки-но я зайшов досередини.

– Тепер мені потрібні умови і відповідний штат.

– Ви ж маєте багатьох помічників і апаратуру.

– А ще я маю замовників як мінімум на дві нові теми. Одну з них планую для кафедри загальної гіґієни, а другу хотів би робити самостійно.

– Що?

– Хотів би робити її самостійно, а як же інакше?

– І вже не хочете працювати зі мною?

– Чому ні? Я рекомендую Вам Володимира Роговика, він повністю зможе замінити мене. Він надійний і достатньо кваліфікований спеціаліст, а я буду працювати, як і раніше, на громадських засадах.

– То Ви тепер хочете працювати уже не зі мною, а з Кирилюком? – вибухнула Ірина Іванівна.

– Та чому ні? Я хочу і буду працювати з Вами. Але мені пора вже організовувати роботу на своїй кафедрі самостійно. Тим більше, там склалися нові умови.

– Ви знаєте, я не сподівалася від Вас такого вчинку! Ви заставляли мене ходити

до ректора, звертатися за підтримкою до голови ЗНЦ. А тепер?

– Насправді нічого особливого не змінилося. Ніхто ні від кого не йде. Просто я хочу перенести хроматоґраф на старе місце.

На цьому гаряча фаза переговорів була вичерпана. Залишалося ще вибрати відповідний момент і зайти до Ірини Іванівни з квітами.

27 грудня я з букетом свіжих гвоздик постукав у двері її кабінету:

– Хочу подякувати Вам особисто за підтримку і добре ставлення до нас, яке ми відчували на кожному кроці, а заодно привітати з наближенням Нового 1985 р.

Вона не сподівалася на такий поворот подій.

– …а також висловити вдячність колективу кафедри і вибачитися за незручності, яких, очевидно, було таки багато, і за те, що Вам доводилося турбуватися за всякі дрібниці, що хтось самовільно користується кафедральним майном, або десь вибухне балон.

Ми довго ще розмовляли на різні теми, обговорили безліч питань. Наприкінці Ірина Іванівна подарувала мені свою нову книжку з дарчим підписом. Так було оформлено «цивілізоване розлучення», і Львівська цеолітно-хроматоґрафічна група випурхнула з-під професорського крила.

Ірина Іванівна надалі залишалася нашим другом і порадником. Ми підтримували тісні наукові контакти упродовж багатьох років. Незабаром вийшла друком спільна монографія [6], в якій відображено наші наукові розробки, потім ми проводили науковий форум у Косові, організовували Західноукраїнські симпозіуми з адсорбції та хроматоґрафії, і все це не обходилося без участи професор Даценко. У відродженому Науковому товаристві ім. Шевченка вона очолювала Лікарську комісію і редагувала «Лікарський збірник НТШ», і в нас було ще багато можливостей для наукових взаємин. Але той період, коли ми працювали разом на кафедрі загальної гіґієни, був, напевно, найцікавішим і найважливішим в історії Львівської цеолітно-хроматоґрафічної групи.

БІБЛІОГРАФІЧНІ ПОСИЛАННЯ

1. Даценко І. І. Влас Мартинюк // Datsenko, I.I. Vlas Martynjuk (in Ukrainian).
2. Катерина Іванова … про Даценко // Kateryna Ivanova … Pro Datsenko [About Datsenko] (in Ukrainian).
3. Banakh, O.S., Datsenko, Y.Y., Plastunov, B.A., Sposob kontsentryrovanyia okysy uhleroda [A method of carbon monoxide concentration]. Opubl. 30.06.81, Biul. № 24. (in Russian).
4. Banakh, O.S., Fedorovych, Y.P., Plastunov, B.A., Datsenko, Y.Y., Andronykashvyly,

T.H., Tyunov, L.A., Shlemkevych, M.P., Hladishevskaya, T. N., 1978. Prymenenye tseolytov dlia hazokhromatohrafycheskoho opredelenyia zahriaznenyi vozdukha okysiu uhleroda [The application of zeolites for the gas chromatographic determination of air pollutants carbon monoxide]. Hyhyena y sanytaryia. 11, 75–78. (in Russian).

5. Pavlovskyi, M.P., Datsenko, Y.Y., Banakh, O.S., Baranskyi, R.Y., 15.11.1985. Sorbent dlia yzvlechenyia monookysy uhleroda [Sorbent for extraction of carbon monoxide]. Opubl. Biul. 42 (in Russian).
6. Datsenko, Y.Y., Banakh, O.S., Baranskyi, R.Y., 1986. Khymycheskaia promyshlennost y okhrana okruzhaiushchei sredy [Chemical industry and environmental protection]. Vyshcha shkola, Kyiv (in Russian).

ЙОГО ЗІРКА НЕ ПОГАСЛА

Минає рік від часу відходу у вічність ІГОРЯ ГЕРИЧА

Не зорі падають з небес –
Зірки ідуть у небеса…
Юрій Рибчинський

Від зірок, які зникають у глибинах Всесвіту, світло продовжує йти нескінченну кількість часу. Це саме можна сказати і про людей, які за життя були тими зірками, які осявають та зігрівають навколишніх своїм талантом, своєю працею, своїм характером і суспільно корисною діяльністю. Таких слів заслуговує і світлої пам'яті Ігор Дионізович ГЕРИЧ – лікар, вчений, громадський діяч, найперспективніший сподвижник сучасної галицької медицини. Він жертовно та беззастережно присвятив все своє свідоме життя найгуманнішій професії медика, був взірцем високоінтелектуального сучасного українського інтелігента – патріота.

Його яскравий життєвий шлях проліг від зелених карпатських гір, де він прийшов у світ на мальовничій Турківщині у родині лікарів Віри та Дионізія, через опалені вогнем війни афганські ущелини, де він провів близько трьох років, пройшовши нелегкі випробування життя та виконавши у бойових умовах понад 2 тисячі операцій, отримав чималий досвід хірурга польового госпіталю.

Професійна кар'єра Ігоря Герича розпочалась від посади хірурга Турківської центральної районної лікарні на Львівщині, де гідно продовжив естафету свого батька – чудового хірурга Дионізія Герича. В часі проходження ординатури та навчання в аспірантурі на кафедрі загальної хірургії ЛНМУ Ігор Герич був улюбленим учнем відомого професора Дмитра Арсентійовича Макара, який далекоглядно передбачив у нього величезний потенціал лікаря та вченого. Талантом і великим працелюбством, безсонними ночами в операційній та біля ліжка хворого, великими здібностями до наукових досліджень була вистелена його дорога до вершин медицини, до звання доктора медичних наук, професора. З часом Ігор Герич став достойним наслідником

сподвижника національної медицини академіка Михайла Павловського, після його відходу у вічність, очолив кафедру хірургії №1 у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького.

Професор І. Герич був людиною, яку щедро Бог обдарував могутнім талантом. Разом із своїми учнями та колегами успішно та ґрунтовно розпрацьовував питання невідкладної хірургії гострих захворювань органів черевної порожнини, хірургічної гепатології, хірургічних проблем СНІДу, лікування сепсису, ран, опіків, попередження гнійно-септичних ускладнень у хірургії та багато інших актуальних проблем медицини. Написав близько 500 наукових праць, у тім числі 6 підручників і 15 монографій, серед яких такі ексклюзивні праці: «Антибіотикотерапія в хірургії», «Антибіотикопрофілактика в хірургії», «Профілактика інфікування ВІЛ в медичній практиці». Мав більше 20 авторських свідоцтв, підготував 7 кандидатів наук, член Лікарської комісії НТШ. Активно працював у редакційних колегіях низки українських і зарубіжних наукових видань, став ініціатором та головним редактором книжкової серії «Нова медична бібліотека».

Поряд з тим Ігор Герич був невтомним громадським діячем – активним учасником Помаранчевої революції та Революції Гідності. Під час Революції Гідності, скромно залишаючи своє ім'я в тіні, організував Медичну службу на майданах столиці та у Львові – кадрово, та щодо забезпечення всім потрібним для надання медичної допомоги. В часі виборів Президента України у 2014 р. був довіреною особою Петра Порошенка в одному з місцевих територіальних виборчих округів.

З перемогою Помаранчевої революції, очолюючи Головне управління охорони здоров'я ЛОДА протягом 2005–2008 рр., намагався радикально змінити становище у системі охорони здоров'я. Виявив себе як винятково працелюбний, надзвичайно компетентний керівник. Як Голова Українського лікарського товариства протягом 2004–2008 рр. радикально вдосконалив роботу цієї громадської організації. За його ініціативою та під його вмілим керівництвом і за особистої активної участі було проведено дуже багато різноманітних заходів, які розширили та утвердили сфери впливу УЛТ у системі охорони здоров'я, різко підвищили регіональну активність товариства. Якраз у цей час УЛТ було завершено створення «Етичного кодексу лікаря», «хресним батьком» якого він став. Саме завдяки йому цей надзвичайно важливий документ було прийнято до впровадження по всій Україні. Ігор Герич постійно наголошував, що рівень професійності лікаря визначається не тільки володінням ним лікувально-діагностичними технологіями, а дотриманням у своїй діяльності високих морально-етичних засад, зокрема, співчутливості до хворих та чесності. Намагався впроваджувати ці засади у своїй викладацькій роботі у ЛНМУ і в як «гос-

тьовий професор» Школи біоетики Українського католицького університету, де провадив курс «Лікарська етика». Він вважав, що педагог несе відповідальність за душі студентів – майбутніх лікарів. Неодноразово наголошував, що в історичній ретроспективі українські лікарі завжди були елітою нації, якщо сьогодні матеріально ми не можемо бути нею, то морально – зобов'язані бути, бо не маємо права стояти на узбіччі суспільного життя.

Надзвичайно високий професіоналізм і непересічні організаційні здібності Ігоря Герича зумовили обрання його членом Національної ради з питань охорони здоров'я населення при Президентові України (2005–2010), від 2005 р. членом Вищої вченої ради МОЗ, членом дорадчої ради при Комітеті ВР України з питань охорони здоров'я. Тривалий час очолював Львівський осередок Асоціації хірургів України. Ще у 1996 р. став членом Європейського товариства хірургічних досліджень. Брав активну участь у багатьох вітчизняних і зарубіжних наукових форумах, де робив доповіді англійською, польською, російською, словацькою мовами, був організатором багатьох наукових конференцій.

Ігор Герич – кавалер справді бойових відзнак: ордена Червоної Зірки та медалі «За відвагу». Він також удостоєний Грамоти Президії Верховної Ради СРСР, низки ювілейних медалей, інших вітчизняних і зарубіжних нагород, багатьох Почесних грамот владних органів різного рівня, громадських організацій. Був удостоєний звання Лауреата премії імені Степана Гжицького Західного Наукового Центру Національної Академії наук України (1997). Особливо пишався нагородою «Золотий герб міста Львова».

Високопрофесійний хірург, талановитий вчений і педагог вищої медичної школи, шанований громадський діяч, вмілий організатор охорони здоров'я Ігор Дионізійович Герич був цікавою особистістю. Насамперед він був справжнім, а не показним, щирим українським патріотом. Всім, кому випало працювати з ним, спілкуватись чи навіть хоча б раз зустрітись, він запам'ятався як дуже енергійна, невтомна у стремлінні до пізнання нового, одверта, комунікабельна людина, справжній інтелектуал з енциклопедичними знаннями та надзвичайною обізнаністю у всіх аспектах медицини, тонкий поціновувач мистецтва, літератури, доброго жарту. Був невтомним оптимістом, та життєлюбом, його улюблене життєве гасло – «Все буде добре!». Жив, керуючись тим, що, за його ж словами, «особисте життя лікаря закінчується там, де розпочинаються проблеми у людей».

Був невтомним бійцем, бо перебував у постійному двобої зі смертю, відважно брався за проведення оперативних втручань у ВІЛ-інфікованих, вболівав за наркозалежних. У його очах завжди блищав теплий сонячний промінчик, з його обличчя

рідко зникала посмішка, його мова, навіть коли він говорив про суто професійні справи, вирізнялась приємною колоритністю. Це була дуже світла, щира, добра людина, небайдужа до чужого горя. Але завжди і у всьому він умів твердо та переконливо відстояти правду, вперто боровся з несправедливістю та нечесністю, був правдолюбцем, не любив популізму, ніколи не афішував свої численні добрі справи. Як кожна непересічна, одверта та світла особистість, мав чимало заздрісників і недоброзичливців, які навіть після його смерті безуспішно тужаться у спробах хоч якось заплямувати його світле ім'я.

Відійшовши у засвіти на 53 році життя, у розквіті своїх сил і таланту, Ігор Герич повернувся у рідну для нього бойківську землю, зоставив після себе вічну пам'ять у серці кожного, з ким звела його доля на життєвих дорогах. Невблаганна смерть забрала ЛЮДИНУ, яка стала гідним наслідування прикладом не лише для колег-лікарів і студентів, але й для кожного, хто знав Ігоря Герича або просто чув про його добрі справи. Смерть забрала від нас людину, якої бракуватиме нашій медицині, нашому суспільству. Після нього зостались тисячі вилікуваних ним пацієнтів, його наукові праці, його добрі справи і, на превеликий жаль, нереалізовані ідеї та плани. Величезній кількості його друзів, колег та учнів нелегко повірити у цю неймовірно важку втрату чудового товариша.

Він прожив порівняно коротке життя, бо лише нещодавно минув полудень його віку. Але відійшовши у кращий світ, залишився жити у врятованих ним людях, у добрих ділах навчених ним лікарів, у всій тій незліченній кількості добрих справ, які встиг зробити, тому зірка його життя незгасна!

Зеновій МАСНИЙ

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРІВ

У журналі публікуються статті, присвячені оригінальним дослідженням, оглядам літератури, цікавим випадкам, коротким повідомленням і методам дослідження з експериментальної та клінічної медицини; а також рецензії на монографії та підручники; матеріали, присвячені пам'ятним та історичним датам, ювілеям тощо.

1. При оформленні публікації просимо дотримуватися таких правил. Обсяг статті – не більше 20 сторінок, Times New Roman, 14 пт, міжрядковий інтервал – одинарний, поля – 2 см, аркуш А4. Текстові матеріали повинні бути підготовлені в редакторі MS Word (*.doc) та надіслані до редакції через сайт журналу (www.). Для математичних формул та рівнянь користуйтеся редактором рівнянь Microsoft Equation. Використовуйте одиниці Міжнародної системи вимірювань.

2. Назва статті повинна коротко інформувати про її зміст, містити не більше 13 слів і вміщати імена та прізвища авторів, назви установ, місто, держава. Наявність УДК обов'язкова. Експериментальна стаття повинна містити такі розділи: вступ, матеріал і методи досліджень, результати та їх обговорення, висновки, бібліографічні посилання. Оглядова стаття може мати різну кількість розділів із довільними назвами, але висновки обов'язкові.

Українська анотація (реферат), що не дублює назву статті. Обсяг близько 1100–1400 знаків. Рекомендовано будувати більшість речень за зразком: «Виявлено …», «Встановлено …», «З'ясовано …», «Оцінено вплив …», «Охарактеризовано закономірності …» тощо.

Ключові слова: 4–6 слів, жодне з яких не дублює слова з назви статті

Далі подати імена та прізвища авторів, назви установ, місто, держава (англійською мовою). Назва статті (англійською). Реферат англійською мовою. Обсяг 2200–2800 знаків. Реферат повинен бути чітким та інформативним (не містити загальних фраз, другорядної інформації), оригінальним (повинен збігатися за викладом з укра-

їномовною анотацією, але має бути ширшим), змістовним (відображати основний зміст статті), структурованим (написаним як один абзац тексту, але слідувати послідовності опису результатів у статті), написаним англійською мовою. Реферат повинен містити мету, стислий опис методів проведення досліджень, опис основних результатів і лаконічні висновки. У тексті необхідно застосовувати термінологію, яку застосовують у профільних міжнародних англомовних журналах із тематики досліджень. Реферат сам по собі повинен бути зрозумілим без ознайомлення з основним змістом статті.

Key words: 4–6 слів, жодне з яких не дублює слова з назви статті

Таблиці та рисунки повинні бути пронумеровані відповідно до змісту статті. Статистична та інша деталізація наводяться під таблицею у примітках. Табличні матеріали розміщують у тексті безпосередньо після першого згадування про них.

Рисунки нумерують у порядку їх обговорення в тексті. Усі елементи тексту у зображеннях (графіках, діаграмах, схемах), якщо це можливо, повинні мати гарнітуру Times New Roman. Зображення після сканування при роздрукуванні повинно бути чітким, не гіршим за чіткість основного тексту.

При поверненні статті на доопрацювання автор зобов'язаний урахувати всі зауваження редколегії та надіслати виправлені матеріали на адресу редакційної колегії в указаний термін. Статті, повернуті після доопрацювання пізніше ніж через місяць, розглядаються як нові надходження. Редколегія зберігає за собою право виправляти та скорочувати текст. Відповідальність за достовірність змісту поданих матеріалів несуть автори.

Посилання у тексті наводяться за зразком (Прізвище, рік), наприклад: 1 автор – (Vinson, 1997), 2 автори – (Vargo and Hulsey, 2000; Vargo and Laurel, 1994), 3 та більше авторів – (Davis et al., 1989; Jones et al., 1978).

Вступ («Introduction»). Вступ повинен містити характеристику актуальності та ступінь дослідження проблеми у світовій науковій літературі (мінімум – 15–20 посилань на англомовні статті у міжнародних виданнях за останні 5 років). Завершується вступ характеристикою мети роботи – «виявити ...», «охарактеризувати ...», «з'ясувати ...», «описати ...»; метою роботи не може бути «вивчити ...» чи «дослідити ...»).

Матеріал і методи досліджень («Materials and methods»). Розділ повинен давати опис усього обсягу проведених досліджень, проведених автором для отримання даних. Він, за необхідності, може поділятися на підрозділи. Розділ повинен створювати цілісне уявлення про характер досліджень. Також обов'язковим є зазначення дозволу комісії з біоетики про проведення досліджень, як для фунда-

ментальних, так і для клінічних наук, а для експериментальних досліджень необхідно вказувати також засіб анестезії, що застосовувався для знеболювання під час оперативних втручань і для евтаназії тварин, та декларація авторів про дотримання міжнародних принципів Гельсинської декларації про гуманне ставлення до тварин.

Результати та їх обговорення («Results» і «Discussion» окремо)

Розділ, за необхідності, може поділятися на підрозділи. Вимоги до написання цього розділу – загальні, як і для всіх міжнародних наукових видань. Деталі оформлення рукопису наведено на сайті (http://www.clinchem.org/cgi/collection/guidetowriting).

Коротко охарактеризуємо важливі рекомендації та недоліки, що найчастіше трапляються у рукописах.

1. Латинські терміни та назви родів і видів наводяться курсивом, прізвище автора та рік опису виду – звичайним шрифтом.

2. Не можна наводити посилання на таблицю або рисунок у вигляді окремого речення.

3. Уникайте у реченнях «зайвих» слів. Це саме стосується і більших за обсягом фрагментів тексту.

4. Одиниці виміру системи СІ наводяться без крапки (м, г, га, моль), а нестандартизовані одиниці – зі скороченнями (екз./м^2 тощо).

5. Треба розрізняти символи «—», «–» та «-».

6. Більшість редакторських правок обумовлені невірним вживанням слів «в», «у», «і», «та», «з», «із», «зі» тощо.

7. У статтях не використовуються вирази «на протязі» – заміняємо «протягом, впродовж», «найбільш потужний» – «найпотужніший»,.

8. Треба уникати слова «було»: без нього, зазвичай, зміст речення не змінюється.

9. У статті бажано не використовувати або мінімально вживати скорочення наукових термінів, за винятком загальноприйнятих скорочень назв станів або хворіб (ВІЛ, СНІД, НАЖХП, ГХ тощо), методів діагностики (ЕКГ, ЕЕГ, УЗД тощо), назв факторів росту, транскрипції, інтерлейкінів, гормонів (CRF, IGF, IL-8 тощо).

10. Таблиці слід будувати у редакторі Microsoft Word. Рисунки та таблиці підготувати у окремому файлі. Назви таблиць і рисунків (та примітки до них) повинні бути «вичерпними». Читач не повинен додатково перечитувати «Матеріал і методи досліджень» або назву роботи, щоб розібратися у змісті таблиці чи рисунка, визначити групу досліджень чи спостереження тощо.

11. Подані ілюстрації та фотографії у якості рисунків повинні бути чіткими.

Електронний варіант ілюстрацій подається у форматах JPEG, TIFF з роздільною здатністю 300 dpi. Фотографії пацієнтів подають з їхньої письмової згоди або в такому вигляді, щоб особу неможливо було встановити. У підписах до фотографій мікропрепаратів вказувати збільшення об'єктива та окуляра, метод забарвлення зрізів. На електронних мікрофотографіях рекомендується уміщати масштаб. Кольорові фотографії збільшують кошторис статті.

11. Статті можуть бути відхилені редколегією через відсутність статистичного опрацювання первинних даних (загальні вимоги до фахових публікацій).

12. Рекомендовано вживати в тексті активну форму замість пасивної: «проби відбирали» – «проби відбиралися».

14. Діаграми, наведені у роботі, слід будувати у редакторі Microsoft Word і вони повинні давати можливість їх редагування.

Висновки («Conclusion»). Висновки – 5–10 речень. Можна подавати у вигляді списку, або суцільним текстом.

Подяки (якщо необхідні) («Acknowlegements»). Подяки подаються після висновків перед бібліографічними посиланнями.

Бібліографічні посилання («References»). Перелік літературних посилань наводиться за алфавітом, а не за порядком згадування у тексті.

Необхідно до опису статті вносити всіх авторів, не скорочуючи їх кількість трьома чи чотирма. Перелік посилань наводиться згідно з вимогами APA – American Psychological Association (5th ed.) http://www.library.cornell.edu/resrch/citmanage/apa, наприклад:

Author, A.A., Author, B.B., Author, C.C., 2005. Title of article. Title of Journal 10(2), 49–53.

Özler, H., Pehlivan, S., Bayrak, F., 2009. Analysis of free amino acid and total protein content in pollen of some allergenic taxa. Asian J. Plant Sci. 8, 308–312.

Kaplin, V.V., Uglov, S.R., Bulaev, O.F., Goncharov, V.J., Voronin, A.A., Piestrup, M.A., 2002. Tunable, monochromatic x rays using the internal beam of a betatron. Appl. Phys. Lett. 80(18), 3427–3429.

Якщо цитуємо статті написані кирилицею, то подаємо їх транслітерацію та в квадратних дужках переклад назви на англійську мову за таким зразком:

Kochubey, S.O., 2009. Osobennosti rascheta kojefficienta sinhronizacii nejronnyh setej [Features of synchronization coefficient calculation in neural networks]. Vìsn. Dnìpropetr. Unìv. Ser. Bìol. Ekol. 17(5), 55–62 (in Russian).

Якщо цитуємо статті написані латинкою але іншими національними мовами

(окрім англійської, німецької та французької), то теж подаємо у квадратних дужках переклад назви на англійську мову і вказуємо (in Polish).

Посилання на книги: James, H., 2009. The ambassadors. Rockville, Serenity.

Kohno, N.A. (ed.), 1986. Derev'ja i kustarniki, kul'tiviruemye v Ukrainskoj SSR [Trees and shrubs cultivated in the Ukrainian SSR]. Naukova Dumka, Kyiv (in Russian).

Sytnik, K.M. (ed.), 1988. Redkie i ischezajushhie rastenija i zhivotnye Ukrainy [Rare and threatened plants and animals of Ukraine]. Naukova Dumka, Kyiv (in Russian).

Girs, A., Novak, B., Kashpor, S., 2005. Lisovporjadkuvannja [Forest management]. Aristey, Kyiv (in Ukrainian).

Посилання на інтернет-публікації:

Last, F.M., Year Published. *Book.* Retrieved from URL

Для автоматичної транслітерації українських джерел користуйтеся сайтом http://www.ua.translit.net, російськомовних джерел – http://www.translit.ru. Перевірте, будь-ласка, коректність транслітерації прізвищ авторів (краще оберіть варіант прізвища та ініціалів цього автора, який частіше поширений у мережі Інтернет).

Кожне джерело переліку посилань самостійно перевіряйте через сайт http://www.crossref.org/guestquery перед комплектуванням переліку посилань своєї статті.

При опрацюванні наукової інформації з теми статті обов'язково проаналізуйте останні публікації на наступних сайтах: http://www.sciencedirect.com (12,6 млн. статей), http://www.springerlink.com/home/main.mpx (8,8 млн.), http://www.doaj.org (1,8 млн.), http://www.elibrary.ru (20,0 млн.). Перші два з наведених сайтів містять більшість світових наукових публікацій; останній – більшість фахових видань Російської Федерації та України.

Прикінцеві зауваження (Study Limitations). Вказати автору (ам) роботи відомі всі можливі джерела помилок, які можуть вплинути на результати досліджень.

Рукопис статті оформлюється таким чином, щоб кількість доопрацювань і переробок при редагуванні роботи була мінімальною.

В одному номері журналу публікується не більше двох статей одного автора.

Також через сайт журналу надсилаються супровідні документи до статті:

I. Інформація про автора (ів):

1. Прізвища, ім'я та по-батькові автора (ів)

2. науковий ступінь, вчене звання, членство в НТШ (якщо є членом)

3. Адреса, контактні телефони (для забезпечення оперативного зв'язку редакції з авторами), електронна пошта.

II. Автор заповнює та підписує «Ліцензійний договір на використання твору»;

III. Авторська декларація, за таким зразком:

Декларація

Засвідчую, що я (ми) автор (и) рукопису статті:_____(повна назва) _____, яку просимо опублікувати у періодичному науковому виданні «Праці Наукового товариства ім. Шевченка – Медичні науки" є:

1. оригінальною науковою роботою, що підготовлена на основі нашого дослідження (автор / авторів) і не була раніше опублікована в інших виданнях;
2. викладені у рукописі матеріали не порушують авторські права та законні інтереси, а також власність інших авторів, фізичних та юридичних осіб;
3. цей матеріал не був поданий для публікації в іншому виданні;

Внесок окремих авторів у зборі матеріалів до статті та підготовці її до публікації полягає в наступному: (конкретно, хто і що зробив).

При виконанні експериментальних досліджень та підготовці статті приймали участь наступні особи, які не є авторами рукопису статті: (вказати прізвища та ін, їх посади, місце праці, або студенти на практиці тощо).

Засобами фінансування досліджень були (власні кошти авторів, кошти установи, гранти)

Як автори, які представили рукопис, стверджуємо достовірність наукових результатів, що подані у тексті, а також засідчуємо дотримання з нашої сторони норм наукової етики.

Автори: Дата і підпис заявників рукопису

Порядок рецензування статей

Наукові статті, що надійшли до редколегії, обов'язково проходять рецензування.

Форми рецензування статей:

– внутрішня (рецензування рукописів статей членами редакційної колегії);

– зовнішня (рецензування рукописів статей провідними спеціалістами у відповідній галузі науки).

У випадку відхилення статті від публікації редколегія скеровує автору мотивовану відмову.

Стаття, не рекомендована до публікації, до повторного розгляду не приймається.