



**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 XLIII
Medicine**

MEDICAL COLLECTION

**New series
Volume XXVII**

**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 XLIII
Медичні науки**

ЛІКАРСЬКИЙ ЗБІРНИК

**Нова серія
Том XXVII
Заснований
Євгеном Озаркевичем
у 1898 році**

ЛЬВІВ — 2015

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

*Друкується за ухвалою ради Наукового товариства ім. Шевченка у Львові
та виконкомом Ради (протокол від 4 грудня 2015 р. №5)
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 ДОВГІЙ
Ігор ЗАВАЛІЙ
Оксана ЗАЯЧКІВСЬКА
Борис ЗІМЕНКОВСЬКИЙ
Юрій ІВАНІВ
Юліан КИЯК
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 ГРЕХ (Лондон)

Василь КОВАЛИШИН
Олег КУПЧИНСЬКИЙ
Зеновія СЛУЖИНСЬКА
Сергій СУШЕЛЬНИЦЬКИЙ (Доха)
Олександр ФІЛЬЦ
Орест ШЕВЧИК (Інсбрук)

Відповідальний науковий редактор *Оксана ЗАЯЧКІВСЬКА*

Відповідальний секретар *Наталя СЕМЕНЦІВ*

Літературні редактори *Наталія ПЛИСА* (укр. мова), *Олександра ЛІТВІНЯК* (англ. мова)

Технічна експертиза наукових публікацій для виявлення академічного плагіату
та компіляцій здійснена антиплагіатним програмним забезпеченням AntiPlagiarism.NET;
Advego Plagiatius, версія 1.3.1.7 та Etxt Антиплагіат, версія 3.75.3.0.

Адреса: Наукове товариство ім. Шевченка, вул. Генерала Чупринки, 21, 79013, м. Львів, Україна,

www.ntsh.org

www.journals.ntsh.org/uk/medsc

www.medntsh.lviv.ua

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 Executive committee Board of the Shevchenko Scientific Society in Lviv and executive committee Council (protocol of 4 December 2015, N5) 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
Yurij IVANIV
Oleksandr KITSER
Yulian KYIAK
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 COUNCIL

Andriy BAZYLEVYCH
Orest CHEVTCHIK (Innsbruck)
Roman CREGG (London)
Yaroslav HANITKEVYCH
Ivan GOUT (London)
Nicholas GUTOWSKI (London)

Vasyl KOVALYSHYN
Oleh KUPCHYNSKYI
Zenovija SLUZHYNKA
Serhiy SOUCHELNYTSKYI (Doha)
Alexander FILTS
Oxana VOLOD (Los Angeles)

Scientific Editor-in-Chief *Oksana ZAYACHKIVSKA*

Secretary-in-Chief *Natalia SEMENCIV*

Editors *Natalia PLYSA* (Ukrainian), *Olexandra LITVINIAK* (English)

The technical expertise of scientific publications to identify academic plagiarism and compilations made by antiplagiarism softwares AntiPlagiarism.NET; Advengo Plagiatu, version 1.3.1.7 and Etxt Antypahyat version 3.75.3.0.

Address: Shevchenko Scientific Society, Generala Chuprynky Str. 21, 79013, Lviv, Ukraine,
www.nts.org **www.journals.nts.org/uk/medsc** **www.mednts.lviv.ua**
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	10
ОГЛЯД	12
<i>Ростислав Білий.</i> Зміни поверхні відмираючих клітин та імунна відповідь	12
<i>Борис Білінський, Руслан Літвіняк.</i> Синдроми множинних ендокринних неоплазій	34
<i>Марта Джус.</i> Розвиток остеопорозу у пацієнтів з ювенільним ідіопатичним артритом	48
ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ: ФУНДАМЕНТАЛЬНІ НАУКИ	63
<i>Джон Воллас, Ірена Пишк-Тітко, Марчело Мускара, Назар Була, Ярослав Павловський, Олена Гаврилюк, Оксана Заячківська.</i> Вплив гідроген сульфід-вивільнювального аспіріну на цілісність слизової оболонки стравоходу та шлунку	63
<i>Леся Матеишук-Вацеба, Уляна Підвальна, Анна Бекесевич, Аксінія Зінько, Петро Попик, Іван Дісковський.</i> Вплив тривалого введення налбуфіну на структурну організацію ангіоархітектоніки органів	75
ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ: КЛІНІЧНІ НАУКИ	89
<i>Дарій Бідюк, Анастасія Фуртак.</i> Клініко-епідеміологічні характеристики пізніх ускладнень гострого панкреатиту	89
<i>Орест Шевчик, Ганно Ульмер, Адель Сакіч, Юліане Кіло, Ганнес Альбер, Міхаель Грімм, Ельфріде Руттманн.</i> Множинна артеріальна реваскуляризація при аортокоронарному шунтуванні: дослідження довготермінових переваг у когорті з 3129 пацієнтів	96
<i>Наталія Костюченко, Олександр Фільц.</i> Фактор наявності музичного слуху та особливості негативної симптоматики (дефекту) при шизофренії	109
<i>Юрій Іванів, Неля Орицин, Юрій Паламарчук.</i> Прогностична цінність магнітно-резонансної візуалізації у передбаченні життєздатності міокарда у пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією	117
<i>Юліан Кияк, Ольга Барнетт, Василь Ковалишин, Григорій Кияк, Дмитро Беш, Володимир Мороз.</i> Гепатизація гібернованих кардіоміоцитів при ішемічній хворобі серця	131
<i>Оксана Заячківська, Наталія Дорош, Мар'яна Звір, Анна Козакова, Михайло Пляцко, Олег Дорош, Ірена Єрмакова.</i> Виявлення ранніх факторів ризику стресу серед студентів шляхом використання програми „SMART LION“	139
<i>Юліан Кухлевський, Мирон Угрин, Зоряна Масна.</i> Вікові та гендерні відмінності факторів ризику змін кісткової щільності в осіб з дентальною імплантацією ...	150
КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ	159
<i>Оксана Ястремська.</i> Проблеми впровадження стандартизації у клініко-діагностичних лабораторіях України	159
АКТУАЛЬНО	171
<i>Любомир Гузар.</i> Місія медиків у сучасних реаліях України (зап. Олена Адамович).	171

<i>Роман Лесик. Наукова школа члена-кореспондента НАМН України, професора Бориса Семеновича Зіменковського у світлі сучасних тенденцій європейського академічного простору: вчора, сьогодні, завтра</i>	181
<i>Антон М. Л. Коенен. Вступ до інавгураційної промови професора Адольфа Бека на кафедрі фізіології Львівського університету в 1895 р.</i>	197
ЛЕКЦІЯ	206
<i>Адольф Бек. Життєві феномени та методи їх дослідження (ред. Оксана Заячківська).</i>	206
МІЖНАРОДНІ ПУБЛІКАЦІЇ УКРАЇНСЬКИХ АВТОРІВ	213
РЕЦЕНЗІЇ	226
<i>Леся Матешук-Вацеба. Енциклопедія „Наукове товариство імені Шевченка“ / Відп. ред. Олег Купчинський.— Львів, 2012.— Том 1, А — Бібл. — 600 с.; Енциклопедія „Наукове товариство імені Шевченка“ / Відп. ред. Олег Купчинський.— Львів, 2014. — Том 2, Бібл — Вес. — 616 с.</i>	226
<i>Олег Романчук. Джон Н. Бріер, Кетрін Скотт. Основи травмофокусованої психотерапії. — Львів: Свічадо, 2015.— 448 с. (переклад з англ. Principles of trauma therapy: a guide to symptoms, evaluation, and treatment / John N. Briere, Catherine Scott, University of Southern California, Keck School of Medicine.— Second edition, DSM-5 update.</i>	228
ЮВІЛЕЇ	231
Василь Іванович Ковалишин	231
Юрій Андрійович Іванів	233
Андрій Васильович Петрух	238
ВІСТІ ІЗ-ЗА ОКЕАНУ	242
<i>Олександра Служинська. Орест-Мирон Рижій – лікар-хірург, публіцист, меценат (до 90-річчя від народження)</i>	242
IN MEMORIAM	244
<i>Пам'яті визначного вченого-хірурга (до 85-ї річниці від народження Михайла Петровича Павловського)</i>	244
Павло Пундій	249
Павло Джуль	251
<i>Єфрем Гасай. Гіркий біль правди (до 110-ї річниці від народження Осипа Дзядіва)</i>	254
<i>Зиновій Масний, Олена Адамович. Хроніка другого півріччя 2015 року</i>	257
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРІВ (укр.).	262
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРІВ (англ.).	268

CONTENTS

From Editorial Board and Council	10
REVIEW	12
<i>Rostyslav Bilyy</i> . Changes in the surface of dying cells and immune response	12
<i>Borys Bilynskyi, Ruslan Litvinyak</i> . Syndromes of multiple endocrine neoplasias	34
<i>Marta. Dzhus</i> . Development of osteoporosis in patients with juvenile idiopathic arthritis	48
RESEARCH: FUNDAMENTAL SCIENCES	63
<i>John Wallace, Irena Pshyk-Titko, Marcelo N. Muscara, Nazar Bula, Yaroslav Pavlovsky, Elena Gavriluk, Oksana Zayachkivska</i> . Influence of Hydrogen Sulfide-releasing aspirin on mucosal integrity of esophageal and gastric mucosa	63
<i>Lesya Mateshuk-Vatseba, Uliana Pidvalna, Anna Bekesevych, Aksiniya Zinko, Petro Popyk, Ivan Diskovsky</i> . The effect of the prolonged injection of nalbuphine on the structural organization of angioarchitecture of organs	75
RESEARCH: CLINICAL SCIENCES	89
<i>Dariy Bidyuk, Anastasiia Furtak</i> . Clinical and epidemiological characteristics of the late complications of the acute pancreatitis	89
<i>Orest Chevtchik, Hanno Ulmer, Adel Sakic, Juliane Kilo, Hannes Alber, Michael Grimm, Elfriede Ruttmann</i> . Multiple arterial revascularization in CABG surgery – investigation of long-term benefit in a cohort of 3129 consecutive patients	96
<i>Natalya Kostyuchenko, Olexander Filts</i> . Factor of musical ear and peculiarities of negative symptoms of schizophrenia	109
<i>Yuriy Ivaniv, Nelya Oryshchyn, Yuriy Palamarchuk</i> . Prognostic value of magnetic resonance imaging in predicting of myocardial viability in patients with ischemic cardiomyopathy	117
<i>Yulian Kyyak, Olga Barnett, Vasyl Kovalyshyn, Hryhorii Kyyak, Dmytro Besh, Volodymyr Moroz</i> . Cardiomyocyte hibernation and hepatization in ischemic heart disease	131
<i>Oksana Zayachkivska, Nataliya Dorosh, Maryana Zvir, Anna Kozakova, Myhajlo Plyatsko, Oleg Dorosh, Irena Yermakova</i> . Detection of early risk factors of stress in students using „SMART LION“ m-Health technologie	139
<i>Yulian Kukhlevskyy, Myron Uhryn, Zoriana Masna</i> . Age and gender differences of risk factors of osseointegration defect in persons with dental implantation	150
BRIEF COMMUNICATION	159
<i>Oksana Yastremeska</i> . Problems of standardization implementation in clinicodiagnostic laboratories of Ukraine	159
RELEVANT	171
<i>Liubomyr Huzar</i> . The mission of health professionals in present-day Ukrainian reality (ed. Olena Adamovych)	171
<i>Roman Lesyk</i> . Professor Borys Zimenkovsky's scientific school in the light of modern european scientific trends: yesterday, today, tomorrow	181

<i>Anton M. L. Coenen. Introduction to the inaugural lecture of Professor Adolf Beck given at the physiology department of University of Lemberg-Lwów in 1895</i>	197
LECTURE	206
<i>Adolf Beck. Life phenomena and their methods of investigation (ed. Oksana Zayachkivska)</i>	206
INTERNATIONAL PUBLICATIONS OF UKRAINIAN AUTHORS	213
REVIEWS	226
<i>Lesya Mateshuk-Vatseba. Encyclopedia „Shevchenko Scientific Society“ / Exec. Ed. Oleh Kupchynskyi.– Lviv, 2012.– Volume 1, A – Byblos.– 600 p.; Encyclopedia „Shevchenko Scientific Society“ / Exec. Ed. Oleh Kupchynskyi.– Lviv, 2014.– Volume 2, Byblos – Wes.– 616 p.</i>	226
<i>Oleg Romanchuk. John N. Briere, Catherine Scott. Principles of Traumafocused Psychotherapy. – Lviv: Svichado, 2015.– 448 p. (translation from engl. Principles of trauma therapy: a guide to symptoms, evaluation, and treatment / John N. Briere, Catherine Scott, University of Southern California, Keck School of Medicine.– Second edition, DSM-5 update.</i>	228
ANNIVERSARIES	231
<i>Vasul Kovalyshyn</i>	231
<i>Yuriy Ivaniv</i>	233
<i>Andriy Petrukh</i>	238
OVERSEA NEWS	242
<i>Oleksandra Sluzhynska. Orest-Myron Ryzhiy – doctor-surgeon, publicist, philanthropist (the 90th anniversary of birth)</i>	242
IN MEMORIAM	244
<i>In memory of the outstanding scientist-surgeon (the 85th anniversary of the birth of Mykhailo Pavlovskyi)</i>	244
<i>Paul Pundy</i>	249
<i>Paul Dzul</i>	251
<i>Yephrem Gasay. The bitter pain of truth (the 110th anniversary of the birth of Osyp Dzyadiv)</i>	254
<i>Zynovij Masnyy, Olena Adamovych. Chronicle of the second half of 2015</i>	257
AUTHOR RULES (ukr.)	262
AUTHOR RULES (engl.)	268

ВІД РЕДАКЦІЙНОЇ КОЛЕГІЇ ТА РАДИ

Завершується 2015 рік – рік очікувань на ключові реформи у галузі охорони здоров'я, науці та освіті в Україні. Очевидно, що у невтішному сьогоденні максимально зреалізувати важливі нагальні запити практичної медицини та медичної науки України, а ще й швидко отримати бажані результати від проанонсованих реформ чи законів не вдасться. Зрозуміло також, щоб здобути бажаний результат від реформ та законів потрібні потужні та активні громадянське суспільство та медична спільнота, які завдяки волі, розумінню та об'єднанню зможуть подолати „пострадянські“ хвороби, небажання інтегруватись до загальноновизнаних прогресивних здобутків людства або представляти свої досягнення світовій спільноті, та наближать Україну до цивілізованого світу за якістю і тривалістю життя громадян.

У XXVII числі нашого часопису цій темі, місії медиків у реаліях сучасної України та надіям на „одужання“ українського суспільства присвячений запис розмови представників львівської медичної громади з Верховним Архієпископом Української Греко-Католицької Церкви і Кардиналом Блаженнішим Любомиром (Гузаром), яка була присвячена 150-річчю від дня народження Митрополита Андрея Шептицького.

Ми також вважали за необхідне звернути увагу читачів нашого видання до проблем, які охоплює трансляційна медицина* – один з сучасних напрямів медичної науки, що вперше був започаткований 10 років тому. Основною метою трансляційних досліджень у медицині є широке впроваджен-

* The Meaning of Translational Research and Why It Matters.

Available from: https://www.researchgate.net/publication/5667018_The_Meaning_of_Translational_Research_and_Why_It_Matters

ня здобутків фундаментальних наук у діагностичну та клінічну діяльність, розробка новітніх медичних технологій у відповідь на актуальні виклики практичної медицини, що зумовлені соціальними проблемами суспільства, а саме, поширенням хвороб, пов'язаних зі способом життя, військовими діями, міграцією населення тощо.

Трансляційні дослідження широко поширені у світі, та особливої актуальності вони набули в останній час, адже згідно даних ВООЗ за 2015 р. близько третини всіх захворювань ініціюється побічною дією лікувальних засобів. Сучасні лікарі все більше налаштовані на застосування фармако-терапії, забуваючи про притаманну лікам індивідуальну дію, особливості реактивності кожного пацієнта та першочергову важливість застосування превентивних і немедикаментозних засобів впливу. Саме трансляційному напрямкові присвячені огляди літератури та результати оригінальних досліджень у галузі теоретичної та практичної медицини українських вчених та їхніх колег з Австрії, Бразилії та Канади.

Рік, що минає – це також 100-річчя завершення російської окупації Львова в часі Першої світової війни. Важливу роль у збереженні матеріальних цінностей Львівського університету відіграв тоді вчений світової слави, професор фізіології Адольф Бек. Ознайомлення з англomовною версією його інавгураційної лекції „Життєві явища та способи їх дослідження“, яка була виголошена 120 років тому (у 1895 р.) на кафедрі фізіології Львівського університету (тепер – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького) та вступом до неї, підготованим Антоном Коєненом з Університету міста Неймегена (Нідерланди), є виявом нашої шани до професора А.Бека за його відданість науці, бо він все ще залишається мало відомим для вітчизняної та світової медичної спільноти ХХІ ст.

У цьому числі часопису також представлено здобутки львівської наукової школи з хімії біологічно активних речовин – азолідинів, тіазанів та споріднених гетероциклічних систем як потенційних лікарських засобів, котру очолює чл.-кор. НАМН України, професор Борис Зіменковський, і яка упродовж трьох поколінь науковців залишається провідним науковим середовищем з означеної тематики не лише в Україні, але й у світі.

УДК: 576.314: 576.367: 576.385+612.017.1+616-006

Ростислав БІЛИЙ

ЗМІНИ ПОВЕРХНІ ВІДМИРАЮЧИХ КЛІТИН ТА ІМУННА ВІДПОВІДЬ

Львівський національний університет імені Данила Галицького,
Інститут біології клітини НАН України, Львів, Україна.
r.bilyy@gmail.com

На поверхні відмираючих клітин відбуваються зміни, необхідні для їхнього усунення фагоцитами. Здатність відмираючих клітин вказувати мікрооточенню на необхідність свого поглинання та перетравлення є ключовою ознакою апоптозу, і запобігає ушкодженню тканин та запаленню, притаманних некрозу. Дефіцит поглинання відмираючих клітин може сприяти накопиченню імуногенних компонентів та утворенню аутоантитіл і наступному розвитку хронічних аутоімунних захворювань. Даний огляд підсумовує сучасні дані щодо змін, які відбуваються на поверхні відмираючих клітин та їх впливу на оточуючі клітини, зокрема клітини імунної системи.

Ключові слова: апоптоз, некроз, плазматична мембрана, глікани, запалення.

Rostyslav BILYY

CHANGES IN THE SURFACE OF DYING CELLS AND IMMUNE RESPONSE

Danylo Halytsky Lviv National Medical University
Institute of Cell Biology, NASU, Lviv, Ukraine
r.bilyy@gmail.com

Abstract. Surface of dying cells is undergoing changes, needed for their effective clearance by phagocytes. Ability of dying cells to indicate to their microenvironment the necessity of self-elimination is a key feature of apoptosis and is preventing tissue damage and inflammation, attributable to necrosis. Deficiency of dying cell engulfment leads to the accumulation of immunogenic components of dying cells and to the formation of autoantibodies and subsequent development of autoimmune disorders. Current review summarizes latest data regarding changes of the surface of dying cells and their influence of neighboring cells, particularly on cells of immune system. It briefly covers the process of cell death and changes on dying cell surface; processes of dying cell elimination, including signals for attracting phagocytes ("find me" signals), signals for recognition of apoptotic cells ("eat me" signals), signals for recognition of viable cells ("don't eat me" signals);

process of apoptotic cell engulfment and immune response of the organism and deals with the consequences of defective clearance of apoptotic cells.

Key words: *apoptosis, necrosis, plasma membrane, glycans, inflammation.*

1. ЗАГИБЕЛЬ КЛІТИН ТА ЗМІНА ПОВЕРХНІ

Апоптоз — це скоординований фізіологічний процес запрограмованої загибелі клітин, що охоплює серії біохімічних подій, які призводять до загибелі та елімінації клітин. Апоптоз є життєво важливим для ембріологічного розвитку та підтримки тканинного гомеостазу у багатоклітинних організмах і характеризується специфічними морфологічними змінами відмираючих клітин, а саме: втратою мітохондріального мембранного потенціалу та асиметрії мембрани, активацією каспаз, перебудовою цитоскелета, блебінгом (утворенням везикул) плазматичної мембрани (ПМ), конденсацією хроматину та фрагментацією ДНК. Обсяги апоптичних процесів в організмі є значними: щогодини в організмі людини шляхом апоптозу гине близько мільярда клітин (усього в організмі міститься 10^{13} – 10^{14} клітин, приблизно $2,4 \times 10^6$ еритроцитів утворюються щосекунди; обіг циркулюючих нейтрофілів сягає сотні мільярдів клітин на день) (Egwig & Henson, 2007). Близько 95% Т-лімфоцитів знищуються завдяки негативній селекції у тимусі, забезпечуючи імунну толерантність, а за 80 років життя людини у кістковому мозку, лімфатичних вузлах та кишківнику утворюється до двох тон апоптичних клітин (Hotchkiss, Strasser, McDunn, & Swanson, 2009). Отже, відповідна кількість відмираючих клітин повинна видалятися клітинами макрофагінної системи організму, тому навіть незначні порушення у цьому процесі як у бік надмірного зростання його інтенсивності, так і в бік його надмірного гальмування, призводять до розвитку різних патологічних станів, серед яких такі поширені патології, як рак, автоімунні захворювання, нейродегенеративні хвороби, імунодефіцити та ін.

Під час апоптозу у ПМ відбуваються зміни, необхідні для усунення відмираючих клітин фагоцитами. Апоптична загибель клітин характеризується чіткою часозалежною послідовністю подій, яка розпочинається із дії індуктора апоптозу та завершується повним усуненням решток клітини внаслідок фагоцитозу клітинами макрофагінної системи чи сусідніми епітеліоцитами. Здатність апоптичних клітин вказувати мікрооточенню на необхідність свого поглинання та перетравлення є ключовою ознакою апоптозу, що запобігає ушкодженню тканин та запаленню, які при-
таманні некрозу.

Якщо апоптичні клітини видаляються неефективно, цілісність мембран, що їх вкривають, може порушуватись (особливо після виснаження депо доступного АТФ), вивільняючи внутрішньоклітинні «сигнали небезпеки», здатні викликати

імуностимулюючі реакції (Munoz, Lauber, Schiller, Manfredi, & Herrmann, 2010). Окрім того, під час апоптичної загибелі на поверхні апоптичних утворень, у тому числі апоптичних везикул, відбуваються зміни через окиснювальні процеси, що призводять до появи імунологічно «нових» автоантигенів (Casciola-Rosen, Anhalt, & Rosen, 1994). Дефіцит поглинання відмираючих клітин може, у такий спосіб, сприяти накопиченню окиснених неоантигенів, які, будучи імуногенними, спричиняють утворення антитіл, здатних зв'язувати не лише компоненти відмираючих клітин, а й здорові клітини та тканини. Утворення таких автоантитіл призведе до розвитку хронічних аутоімунних захворювань, як описано для системного червоного вовчаку (СЧВ) (Munoz et al., 2010). Відомо, що макрофаги пацієнтів із СЧВ виявляють знижений фагоцитоз аутологічного апоптичного матеріалу *in vitro* (Herrmann et al., 1998).

Кількість описаних клітинних та молекулярних маркерів апоптозу у цитоплазмі, ядрі та мітохондріях зростає щороку (Lawen, 2003). Експонування фосфатидилсерину на зовнішній поверхні ПМ було першою історично описаною ознакою ПМ відмираючих клітин (Fadok et al., 1992) та використано для їх детекції (Reutelingsperger & Christiaan Peter, 1998). Зміни на рівні поверхні клітини не є найбільш ранніми відповідями на дію апоптоз-індукуючих чинників, проте такі зміни є першими ознаками, якими відмираюча клітина дає знати своєму оточенню про загибель. До того ж, використання маркерів запрограмованої загибелі клітин на поверхні ПМ має безперечну перевагу у зв'язку з відсутністю необхідності руйнувати клітини чи в якийсь інший спосіб забезпечувати проникнення маркерів апоптозу всередину відмираючих клітин.

Зважаючи на те, що процес загибелі клітин є тривалим у часі, перші зміни у клітині після дії апоптоз-індукуючих чинників можна зафіксувати уже через кілька хвилин (Kaminsky, Kulachkovsky, & Stoika, 2008). Водночас порушення асиметрії ліпідного бішару ПМ відбувається через 4-6 год, деградація ядерного хроматину розпочинається приблизно через годину після порушення асиметрії ліпідів, а утворення апоптичних везикул (блебінг чи зейоз) – через 2 год після порушення асиметрії ліпідів (Verhoven, Schlegel, & Williamson, 1995); при цьому фрагментація клітини на апоптичні везикули триває до 9-12 год, а інколи й до 24 год (Lauber, Blumenthal, Waibel, & Wesselborg, 2004). Врешті, у клітини вичерпуються внутрішньоклітинні запаси АТФ, які дозволяють їй залишкам підтримувати цілісність ПМ, що призводить до витоку внутрішньоклітинного вмісту у міжклітинне середовище, тобто до утворення вторинно-некротичних клітин (Janko et al., 2013).

Доволі часто виникає питання – коли ж вважати клітину «мертвою» чи «від-

мираючою»? У даній роботі було дотримано думки більшості учених, що «апоптичною», чи «відмираючою», клітину слід вважати тоді, коли такою її вважають оточуючі клітини, тобто при першій зміні складу ПМ клітини чи при вивільненні клітиною через ПМ певних внутрішньоклітинних сполук у середовище (Hochreiter-Hufford & Ravichandran, 2013; Munoz et al., 2013). Крім того, останні технічні досягнення дозволяють одночасно аналізувати кілька параметрів загибелі клітини (Munoz et al., 2013) та виявляти клітини, які містять внутрішні ознаки апоптичних процесів, але не містять їх на своїй поверхні. Такі клітини класифікують як «ранні апоптичні» (Munoz et al., 2013).

Некротична загибель клітин супроводжується порушенням цілісності ПМ (а отже, і негайною втратою мембранного потенціалу) та витоком внутрішньоклітинних компонентів в оточуюче середовище (що спричинятиме запальну реакцію). Даний тип загибелі може виникати як негайна відповідь на екстремальний чинник (гіпертермія чи механічне ушкодження), і тоді клітинна смерть класифікується як первинний некроз, або ж порушення цілісності плазматичної мембрани може відбуватись на пізніх стадіях апоптичної загибелі, коли відмираючі клітини не були своєчасно усунені фагоцитарною системою організму і вже вичерпали свої енергетичні запаси для підтримання цілісності ПМ. У такому випадку має місце вторинний некроз. Незважаючи на подібні назви, первинно- і вторинно-некротичні клітини є імунологічно відмінними, оскільки перші негайно вивільняють свої компоненти у середовище, а останні зазнають модифікації компонентів (включаючи окиснення та каспазо-залежну деградацію) перед їх вивільненням у позаклітинний простір (Janko et al., 2013).

Для деяких типів клітин характерні специфічні форми загибелі, які притаманні саме цим типам клітин, пов'язані з їхніми функціями та розташуванням, і водночас супроводжуються значними змінами поверхні клітини. Так, зовнішні клітинні шари зроговілого епітелію чи волосся гинуть шляхом кератинізації, при цьому створюють покрив на поверхні організму, що є стійким до механічних чинників, непроникним для рідин та патогенних організмів (Alberts et al., 2002). Відносно нещодавно для нейтрофілів було виявлено новий специфічний шлях загибелі – нетоз (від англ. Neutrophil Extracellular Traps, NETs – утворення позаклітинних нейтрофільних пасток), що супроводжується активацією нейтрофілів, вивільненням їхнього внутрішньоклітинного вмісту, насамперед ДНК, гістонів та ензимів нейтрофільних гранул, яке спрямоване на утворення захисної плівки/покриву у місцях активацій нейтрофілів (тобто, ділянках проникнення патогенних мікроорганізмів), для зв'язування сторонніх об'єктів і утворення захисного покриву навколо них (Brinkmann et al., 2004).

Відомо, що основна функція нейтрофілів пов'язана із фагоцитозом мікроорганізмів та вивільненням антимікробних сполук. Проте при гострій запальній реакції ця стратегія є неефективною, а запалення призводить до накопичення нейтрофільних гранулоцитів у ділянці запалення, що врешті супроводжується нетозом. Утворені позаклітинні нейтрофільні пастки створюють механічний бар'єр для поширення джерела інфекції та нейтралізують її причину. Надмірне ж утворення позаклітинних нейтрофільних пасток при системному запаленні може мати згубні віддалені наслідки, оскільки здатне спричиняти накопичення окиснених комплексів гістонів і ДНК, що може спровокувати утворення авто-антитіл (Hakkim et al., 2010).

2. ЗМІНИ ПОВЕРХНІ КЛІТИН ТА ІМУННА ВІДПОВІДЬ

2.1. Процеси усунення апоптичних клітин. Фагоцитоз сторонніх патогенів та аутологічних апоптичних клітин має подібний результат – поглинання позаклітинного елемента, проте ці два процеси опосередковуються різними молекулярними механізмами і призводять до імунологічно відмінних наслідків. Так фагоцитоз опсонізованих патогенів через рецептори комплементу або Fc-рецептори запускає прозапальну відповідь, тоді як поглинання апоптичних клітин призводить до проти-запальної реакції (Erwig & Henson, 2007). Для розрізнення цих двох процесів, останній прийнято називати ефероцитозом, від латинського *efferre* – хоронити (Vandivier, Henson & Douglas, 2006).

Усунення (кліренс) апоптотичних клітин є складним та багатостадійним процесом, який включає, щонайменше, наступні три кроки:

— Приваблення: знаходження апоптичних клітин фагоцитами, шляхом розпізнавання хемо-атрактантів апоптичних клітин (сигнали «знайди мене»);

— Розпізнавання та поглинання: ідентифікація патологічних змін у мембранах, таких як експонування ФС (фосфатидил серину), зміни глікозилювання компонентів у глікокаліксі, та/або зв'язування специфічних адапторних молекул (сигнали «з'їж мене»). Позитивне розпізнавання призводить до фагоцитозу, аналізу (перевірки на патогени) та деградації поглинутого матеріалу;

— Пригнічення імунної відповіді: продукування протизапальних цитокінів (сигнали «терпи мене», такі як IL-10 і TGF- β).

Приваблення фагоцитів: сигнали «знайди мене»

Фагоцити повинні знаходити апоптичні клітини до того, як відбудеться деструкція їхньої мембрани, що призводить до вивільнення небезпечних внутрішньоклітинних речовин, які генерують небажану запальну відповідь. Для цього є необхідною секреція факторів хемотаксису, що притягують моноцити та макрофаги, оскільки

фагоцити, як правило, не знаходиться у безпосередній близькості до апоптичних клітин. Справді, було описано декілька «приваблювальних» чинників, задіяних у скеруванні фагоцитів до відмираючих клітин. В цілому, спеціалізовані фагоцити, як, наприклад, макрофаги і клітини мікроглії, є рухливими і шукають у навколишньому мікросередовищі апоптичні клітини. Вони можуть бути спрямовані шляхом хемотаксису до апоптичних клітин чи місць ураження для здійснення «зачистки» від потенційно шкідливих чинників (Napoli & Neumann, 2009). Неспеціалізовані фагоцити, як, наприклад, пігментовані епітеліальні клітини сітківки, навпаки, в основному є, нерухливими. Згадані епітеліальні клітини розташовані дотично до кінців фоторецепторних елементів, і при зношуванні останніх одразу їх поглинають (Strauss, 2005). Іншими нерухомими фагоцитами є ендотеліальні та епітеліальні клітини. Навіть деякі спеціалізовані фагоцити, такі як клітини Купфера у печінці, можуть бути відносно стаціонарними; вони очікують на появу поряд із собою сторонніх частинок, а не переслідують їх у кровоплинні.

До відомих аттрактантів належать деякі фосфоліпіди. Так лізофосфатидилхолін (ЛФХ) і сфінгозин-1-фосфат (С1Ф) виступають у ролі посередників у процесі кліренсу апоптичних клітин. ЛФХ вивільняється із апоптичних клітин під дією каспазо-3 опосередкованої активації кальцій незалежної фосфоліпази А2 (iPLA2), і стимулює залучення моноцитів та макрофагів (Lauber et al., 2003). Використання методів РНК-інтерференції і дослідження експресії показало, що G-білок-зв'язаний рецептор G2A залучений у хемотаксисі моноцитів. Припускають, що ЛФХ та G2A виступають у ролі важливої ліганд/рецепторної системи для приваблення фагоцитів до апоптичних клітин (Peter et al., 2008). ЛФХ залучений в апоптичному розпізнаванні, діючи також як «з'їж мене» сигнал, що призводить до гіпотези бівалентної функції ЛФХ у процесі кліренсу (Mueller, Sheriff, Gaip, Wesselborg, & Lauber, 2007). С1Ф являє собою біоактивний ліпід, що бере участь у регуляції важливих клітинних процесів, включаючи перебудови цитоскелета, ріст, рухливість та виживання (Spiegel & Milstien, 2003). С1Ф вивільняється із апоптичних клітин, індукуючи хемотаксис моноцитів TLR-1 та клітин U937, а також первинних моноцитів та макрофагів (Gude et al., 2008). Цікаво, що апоптичні клітини Jurkat та U937 можуть активувати утворення та секрецію С1Ф білком сфінгозин кіназою 1 (SphK1), залучаючи клітини макрофагальної системи до їхнього поглинання. Нуклеотиди, а саме АТФ і УДФ, вивільняються із апоптичних клітин через канали із паннексину-1 (Chekeni et al., 2010). Після вивільнення вони формують градієнт концентрації для мікрогліального хемотаксису, зв'язуючись із пуринергічними рецепторами (пуриноцепторами) P2Y12 і P2Y6 відповідно.

У цілому, відомості про сигнали-хемоатрактанти апоптичних клітин наразі доволі обмежені. Оскільки цілісність ПМ апоптичних клітин у процесі запрограмованої загибелі не порушується, тож чи можуть характерні апоптичні білки внутрішньоклітинного вмісту ставати хемоатрактантами, наразі не з'ясовано.

Розпізнавання апоптичних клітин: сигнали «з'їж мене»

Розпізнавання ФС на зовнішній стороні ПМ являє собою ключовий сигнал для запуску фагоцитозу як апоптичних, так і некротичних клітин (Bottcher et al., 2006; Ravichandran & Lorenz, 2007). Розпізнавання ФС відбувається стереоспецифічним чином (L-, але не D-фосфосерин) (Umeda, Igarashi, Nam, & Inoue, 1989). Проте очевидно, що ФС розпізнається або рецепторами безпосередньо як «голий» ліпід, або у поєднанні з іншими розчинними білками, що виступають у якості «моста» чи «адаптерної молекули» між фагоцитами та ФС на клітинах-мішенях. На противагу мембраноасоційованим молекулам розпізнавання із єдиним рецептор-зв'язувальним доменом, розчинні молекули-адаптори мають щонайменш два зв'язуючі домени, один споріднений до рецептора, інший – до ліганда-сигналу (PPBD, від phagocytosis prey-binding domain) (Caberoy, Zhou, & Li, 2010). Розчинні молекули-адаптори, зв'язуючись і експонуючись на апоптичних клітинах, слугують сигналами до видалення і покращують специфічне усунення апоптичних клітин. Досі було вивчено кілька адаптерних молекул, що задіяні у цьому процесі, у тому числі глобулярний білок молочного жиру MFG-E8 (Hanayama et al., 2002), продукт специфічного гену затримки росту GAS-6 (ліганд для рецептора тирозинкінази MerTK) (Scott et al., 2001), β -2-глікопротеїн-1 (Balasubramanian & Schroit, 1998), С-реактивний білок (Lutz, 2004), отриманий із сироватки білок S (Anderson et al., 2003), і анексин I (Arur et al., 2003), а також анексини V та VI (Chaurio et al., 2009). Так, Gas6 і S-білок зв'язуються із ФС через свої N-кінцеві залишки γ -карбоксиглутамінової кислоти (Glu-11) і взаємодіють із рецептором фагоцитозу MerTK через два C-кінцеві глобулярні ламінін-G-подібні домени. Білки Tubby і Tulp1 нещодавно ідентифіковано як нові ліганди рецептора MerTK із N-кінцевими послідовностями Ліз/Арг-(X)1–2-(Ліз)3 для впізнавання рецептора і C-кінцевим PPBD (Caberoy et al., 2010). Ці та інші адаптерні молекули виступають у ролі посередників при розпізнаванні та поглинанні відмираючих клітин макрофагами (рис. 1.7). Цікаво, що делеційна мутація домена розпізнавання об'єкта фагоцитозу у будь-якому із названих білків-адапторів призводить до втрати їхньої здатності стимулювати фагоцитоз епітелійних пігментованих клітин сітківки, а також до деградації сітківки в цілому за нез'ясованими механізмами (Carroll, Gomez, & Shapiro, 2004). Кілька макрофагальних рецепторів-сміттярів (scavenger receptor) також можуть взаємодіяти із ФС або безпосередньо, або через

адаптерні молекули на поверхні апоптичних клітин (Rigotti, Acton, & Krieger, 1995). Пошук рецепторів до ФС являє собою одну із основних проблем для багатьох дослідників по всьому світу. В.Фадок (Fadok) та її колегами ідентифіковано поверхневий білок на макрофагах і запропоновано, що він являє собою рецептор для ФС (ФСР) (Fadok et al., 2000). Однак, згодом було спростовано роль цього передбачуваного ФСР як поверхневого рецептора (Bose et al., 2004; Mitchell et al., 2006). Іншими авторами, використовуючи системи клонування опосередкованою ретровірусною експресією і бібліотеки кДНК із перитонеальних макрофагів мишей, ідентифіковано білок Tim4 (Т-клітинний імуноглобулін і муциновий-домен-вмісна молекула) як один із важливих ФСР (Miyanishi et al., 2007). Tim4 є трансмембранним білком типу I, який зв'язується із апоптичними клітинами шляхом розпізнавання ФС через їхній імуноглобуліновий (Ig) домен. Крім того, експресія Tim4 у фібробластах підвищує їхню здатність поглинати апоптичні клітини. Цікаво, що серед інших представників родини Tim лише Tim1 здатний зв'язувати ФС, але ні Tim2, ні Tim3 цього не здатні робити. Було показано, що Tim4 та Tim1 специфічно зв'язують ФС на поверхні апоптичних клітин (Kobayashi et al., 2007). Крім того, було виявлено, що Tim4 експресується на людських та мишачих макрофагах, а також дендритних клітинах. Методом кристалічного (рентгено)структурного аналізу мишачого Tim4, ідентифіковано метало-залежний сайт зв'язування лігандів в імуноглобуліновому домені, як ФС-зв'язуючий сайт до рецептора Tim4 (Santiago et al., 2007).

Стабілін-2 (Stabilin-2) було ідентифіковано у якості багатофункціонального рецептора-сміттяра, задіяного в ендцитозі модифікованих ліпопротеїдів низької щільності та кінцевих продуктів глікування (Tamura et al., 2003). Він містить великий позаклітинний домен, який складається із 7-ми FAS1 доменів, 1-го домену X-link і 4-ох повторів (епідермальний фактор росту (EGF))-подібних доменів (EGFrp). Експресію Stabilin-2 було виявлено у людській та мишачій селезінці, людських макрофагах моноцитарного походження, альвеолярних макрофагах, а також кількох клітинних лініях макрофагів (Falkowski, Schledzewski, Hansen, & Goerd, 2003). Крім того, даний рецептор розпізнає зістарені та апоптичні клітини, опосередковуючи їхнє повне поглинання. Пригнічення експресії stabilin-2 у макрофагах значно інгібує фагоцитоз апоптичних клітин. Використовуючи агоністичні антитіла проти stabilin-2, замість природного ліганду ФС, було отримано співмірну проти-запальну реакцію. Цікаво, що надмірна експресія stabilin-2 у фібробластах значно підвищує зв'язування та поглинання зістарених, але не життєздатних, еритроцитів (S. Y. Park, Jung, et al., 2008). Крім того, EGFrp у stabilin-2 можуть безпосередньо та специфічно розпізнавати ФС і конкурентно інгібувати поглинання зістарених еритроцитів і апоптичних клітин за допомогою

прямої та преференційної взаємодії із ФС (S. Y. Park, Kim, Jung, Bae, & Kim, 2008).

Іншим важливим рецептором, залученим у розпізнаванні ФС є brain-specific angiogenesis inhibitor 1 (BAI1). BAI1 є поверхневим рецептором модуля сигналювання ELMO/Dock180/Rac, який має здатність зв'язувати ФС на апоптичних клітинах (D. Park et al., 2007). З одного боку, ELMO та Dock180 працюють разом як фактор заміни гуанінового нуклеотиду (GEF) для малої ГТФази Rac, регулюючи організацію актинового цитоскелету фагоцитів під час поглинання апоптичних клітин (Brugnera et al., 2002; Gumienny et al., 2001). З іншого боку, BAI1 є 7-ми-доменним трансмембранним білком, який належить до родини рецепторів спряжених з G-білками, задіяними в адгезії (adhesion-type G-protein coupled receptor family), із протяжною позаклітинною ділянкою (Bjarnadottir et al., 2004). Рецептор BAI1 функціонує як рецептор-захоплення для розпізнавання та подальшої інтерналізації апоптичних клітин. Повтори тромбоспондину типу 1 у межах позаклітинної ділянки BAI1 беруть участь у безпосередньому зв'язуванні із ФС. BAI1 утворює тримерний комплекс із ELMO та Dock180, і функціональні дослідження показали, що BAI1 кооперує із шляхом ELMO/Dock180/Rac для стимулювання максимального поглинання апоптичних клітин. Крім того, експресія BAI1 у фібробластах посилює зв'язування та поглинання апоптичних тимоцитів (D. Park et al., 2007).

Іншими рецепторами поглинання є інтегрини $\alpha\upsilon\beta 3$ та $\alpha\upsilon\beta 5$, які розпізнають MFG-E8 (Hanayama et al., 2002), LRP (CD91), що зв'язується із кальретикуліном (Gardai et al., 2005), манозні рецептори (MBL та MBR) і пускові рецептори-2, експресовані мієлоїдними клітинами (TREM2). $\beta 5$ -Дефіцитні миші, у котрих відсутній інтегрин $\alpha\upsilon\beta 5$, страждають дегенерацією сітківки і віковою сліпотою, що виникає внаслідок розладу синхронізованого фагоцитозу пігментованими епітелійними клітинами (Nandrot et al., 2004). Рецептор CD36 здатний впізнавати тромбоспондин-1 і окислені ліпіди (Lauber et al., 2004). Манозні рецептори впізнають власні або сторонні (мікробного походження) глікопротеїни та гліколіпіди. TREM2 належить до родини DAP12-асоційованих рецепторів і відіграє важливу роль у вродженому імунному захисті, головню експресуючись клітинами мікроглії центральної нервової системи (Hsieh et al., 2009). Втрата функціональності TREM2 або DAP12 унаслідок мутації призводить до синдрому Насу-Хакола, рідкісного і фатального нейродегенеративного розладу, внаслідок порушеного видалення мікрогліальними клітинами відмираючих клітин (Thrash, Torbett, & Carson, 2009). Відсутність експресії TREM2 клітинами мікроглії унеможливує видалення ними мембранних везикул і сприяє експресії прозапальних цитокінів (Neumann & Takahashi, 2007). Сайт розпізнавання TREM2 експонується апоптичними клітинами значно сильніше, прискорюючи їхнє

TREM2-опосередковане поглинання (Wu-Hsieh, Chen, & Lee, 1998). Однак, ендогенний ліганд рецептора TREM2 все ще не встановлений.

Отже, із розпізнаванням ФС та його зв'язуванням на поверхні апоптичних клітин пов'язана чимала кількість молекул (Chaurio et al., 2009). Проте багато деталей їхнього функціонування залишаються невідомими. Як ФС взаємодіє із такою кількістю рецепторів на різних клітинах, як ФС розпізнає кожен із цих різних молекулярних структур у вигляді мономерних або мультимерних комплексів у ПМ, чи є ще рецептори, які буде описано, і сигнальні шляхи, які залучені після розпізнавання ФС? Як розпізнавання ФС співвідноситься із розпізнаванням інших сигнальних молекул «з'їж мене», зокрема змінених гліканів? Так, відомо, що ФС експонується на поверхні активованих лімфоцитів та при деяких інших фізіологічних подіях на поверхні життєздатних клітин, при цьому ці клітини не зазнають фагоцитозу, що донедавна залишалось одним із невіршених питань. Пояснення даного феномену подано у нещодавній роботі (Kimani et al., 2014), де показано, що при апоптичній загибелі ФС окиснюється і саме наявність оксо-ФС є необхідним для запуску процесів фагоцитозу.

Існує декілька механізмів, що призводять до екстерналізації сигналів видалення на поверхні апоптичних клітин. Білок S, Gas6 та MFG-E8 секретуються із класич-

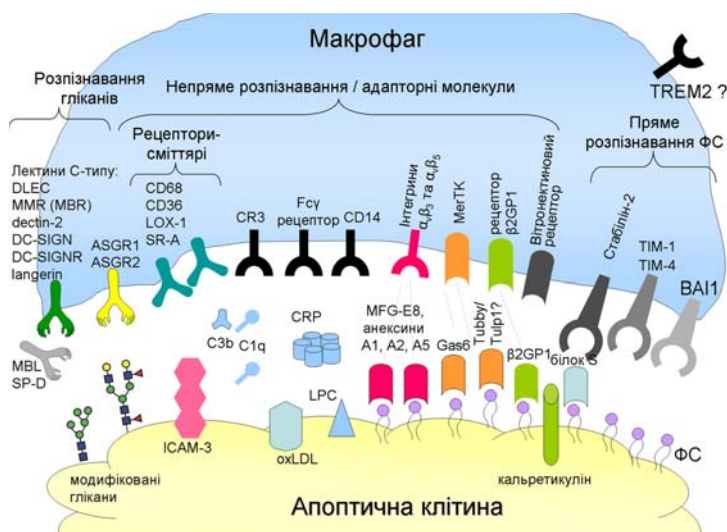


Рис. 1. Основні сигнали поглинання апоптичних клітин і відповідні їм рецептори фагоцитозу (позначені однаковими кольорами). Окрім того, показано відомі макрофагальні рецептори (наприклад, манозо-специфічний лектин, лангерин) та відомі сигнали «з'їж мене» на апоптичних клітинах (наприклад, модифіковані глікани), хоч даних про взаємодію між ними не має. Схема за даними (R. Bilyy & Stoika, 2007; Chaurio et al., 2009; Li, 2012; Scharenberg, Schwardt, Rabbani, & Ernst, 2012).

ними сигнальними пептидами, тоді як Tubby і Tulp1 не мають сигнальних ділянок і вивільняються нетрадиційними шляхами (Caberoy & Li, 2009). Несекретовані цитоплазматичні білки можуть вивільнятись через пошкодження плазмалеми під час апоптозу, і слугувати сигналами до поглинання. Таким чином функціонує, наприклад, анексин I (Agur et al., 2003), який витікає із клітини під час апоптозу. Подібно, ФС і кальретикулін, будучи мембраноасоційованими сигналами, екстерналізуються під час апоптозу. Нарешті, десіалювання поверхні апоптичних клітин призводить до експонування раніше замаскованих гліканів, які можуть брати участь у процесі впізнання апоптичних клітин фагоцитами (Meesmann et al., 2010) (Рис. 1).

Нашими останніми дослідженнями показано, що при загибелі клітин на їх поверхні зміни гліканів відбуваються двома шляхами: активовані нейрамінідази на поверхні клітини десіалюють існуючі глікани і призводять до утворення десіалованих, галактозовмісних гліканів; а експонування внутрішніх мембран клітини, зокрема компонентів ендоплазматичного ретикулуму, на поверхні клітини супроводжується експонуванням олігоманозильних гліканів (Rostyslav Bilyy et al., 2012). Олігоманозильні, десіаловані глікани, а також ФС діють комплементарно у забезпеченні процесів ефероцитозу (R. Bilyy & Stoika, 2013), а їх комплементарна взаємодія може бути використана для створення мультифакторних систем для елімінації відмираючих клітин (Tomin et al., 2016).

Розпізнавання життєздатних клітин: сигнали «не з'їж мене»

У той же час, є докази наявності антифагоцитарних сигналів на поверхні здорових клітин, які експонуються для запобігання ненавмисного поглинання макрофагами. Прикладом такої молекули є CD47, котрий широко розповсюджений на клітинах і зв'язується із численними білками, включаючи SIRPα на фагоцитах (Oldenberg et al., 2000) та кластер диференціації CD172a. Взаємодія CD47–SIRPα блокує поглинання апоптичних клітин (Gardai et al., 2005). У роботі (Rodriguez et al., 2013) описано мінімальну пептидну послідовність білка CD47, яка б забезпечувала анти-фагоцитарні функції; кон'югація такого пептиду із терапевтичними наночастинками значно продовжувала час їхнього перебування у кров'яному руслі та пригнічувала фагоцитоз макрофагами. Іншим прикладом такого сигналу є CD31 (S. Brown et al., 2002) або PECAM-1, який запобігає зв'язуванню фагоцитів та пригнічує фагоцитоз (Grimsley & Ravichandran, 2003), а також CD200 та інгібітор активатора плазміногену (plasminogen activator inhibitor) (PAI)-1 (G. C. Brown & Neher, 2012). Іншим сигналом «не з'їж мене» виступає сіалова кислота (G. C. Brown & Neher, 2012), яка зв'язуючись із сіглеками, наприклад, сіглеком-11 (Elward & Gasque, 2003), запобігає зв'язуванню сигналів «з'їж мене» факторами комплексу C1q та C3b та, відповід-

но, блокує їхню здатність індукувати фагоцитоз. Апоптичні події у клітині супроводжуються втратою на її поверхні сигналів «не з'їж мене» (G. C. Brown & Neher, 2012; Litvack & Palaniyar, 2010).

2.2. Поглинання апоптичних клітин та імунна відповідь організму. Характерною ознакою кліренсу апоптичних клітин є незапальна та, зазвичай, неімуногенна природа цього процесу. На відміну від поглинання патогенів або FcR-опосередкованого фагоцитозу, поглинуті апоптичні клітини не викликають продукції запальних цитокінів. У даний час вважається, що фагоцитоз апоптичних клітин LPS-активованими макрофагами індукує секрецію протизапального та імунорегуляторного цитокіну IL-10 та зменшує секрецію запальних цитокінів, таких як TNF- α , IL-1 β та IL-12 (Voll et al., 1997). Крім того, макрофаги, що поглинають апоптичні клітини *in vitro* секретують TGF- β , який є головним учасником протизапальних реакцій (Lucas et al., 2006). Цікаво, що клітини, які не експерсують ФС також не спричиняють продукції TGF- β 1 макрофагами, у той час як додавання ліпосом, що експонують ФС відновлює утворення згаданого цитокіну, що свідчить про важливу роль аніонного фосфоліпиду ФС як імунного супресора (Huynh, Fadok, & Henson, 2002). Отже, ФС вважається головним сигналом «з'їж мене» та імунним супресором у процесі кліренсу апоптичних клітин. Набагато менше відомо про роль модифікованих глікоєпітопів в усуненні відмираючих клітин (R. Bilyu & Stoika, 2007).

Оскільки у багатоклітинних організмах постійно гинуть мільйони клітин, і оскільки в організмі функціонує надійна система для їхнього швидкого розпізнавання та видалення, «мовчазний кліренс» апоптичних клітин, як вважають, бере участь у деяких станах, пов'язаних із порушеннями клітинного імунітету та зростанням рівня апоптозу. Рак, вплив радіації і деякі паразитарні та вірусні інфекції отримують перевагу над цим загальнопоширеним механізмом. Апоптичні промастиготи із паразитів *Leishmania* викликають вивільнення TGF- β нейтрофілами, можа припустити, що наявність апоптичних паразитів надає перевагу для виживання життєздатних паразитів, що сприяють розвитку захворювання (van Zandbergen et al., 2006). Також «під апоптичні» клітини маскуються віруси віспи, малярійні плазмодії та інші, непереборні на сьогоднішній день, патогени (Mercer & Helenius, 2009).

Відмираючі клітини та імунізація. Імуноterapia пухлин є один із найбільш перспективним шляхів боротьби з раком. Вона ґрунтується на активізації імунної відповіді до поверхневих (розташованих на ПМ) антигенів пухлини, із подальшим запуском механізмів знищення пухлини імунними клітинами пацієнта; імуноterapia є персоналізованою і характеризується малою кількістю побічних наслідків. Оскільки пухлини володіють молекулярною ідентичністю, вираженою у пухлинно-

асоційованих антигенах (ТАА), якими можуть виступати змінені поверхневі білки, та найчастіше – глікани/глікопротеїни, індукція імунної відповіді проти них може забезпечити усунення пухлин. При цьому слід відзначити, що імунна система повинна «побачити» чужорідні ознаки пухлини, тобто вони повинні експонуватися на поверхні клітини. Фактично, сам факт появи таких антигенів повинен спричиняти імунну відповідь, і у багатьох випадках окремі виникаючі ракові клітини чи мікропухлини усуваються імунною системою на ранніх стадіях свого розвитку. Проте в інших випадках (які зазвичай клінічно діагностуються) імунна відповідь є недостатньою. Логічним підходом є імунізація пацієнта з метою посилення імунної відповіді, та цей на перший погляд простий підхід має ряд особливостей.

Як уже обговорювалось, апоптичні клітини, втрачаючи асиметрію ПМ експонують на своїй поверхні ФС (Fadok et al., 1992), при цьому самі апоптичні клітини володіють протизапальними властивостями (Voll et al., 1997), спрямованими на пригнічення імунної відповіді, які частково реалізуються через зв'язування ФС із молекулами анексину А5 на поверхні апоптичних клітин (Chaurio et al., 2009; Munoz et al., 2007). Для посилення імуногенних властивостей апоптичних клітин авторами (Weiss et al., 2010) запропоновано для імунізації використовувати апоптичні клітини разом із анексином А5, який маскує ФС на їхній поверхні, нівелює протизапальні сигнали і виконує роль ад'юванту. Проте такий підхід робить протипухлинну терапію малодоступною, спричиняючи додаткове імунне навантаження через імунізацію білком анексином А5.

Тому одним із підходів для представлення імунній системі поверхневих маркерів клітин (у т.ч. пухлинних), забезпечуючи інактивацію пухлинних клітин та адекватну імунну відповідь, є використання для імунізації мембранних везикул (Berthet et al., 2002). Утворення вип'ячувань ПМ (блебінг) характерне для різних біологічних процесів, зокрема, росту бактерій, проліферації евкаріотичних клітин, апоптозу евкаріотичних клітин, зокрема клітин крові, тощо (Chagras, 2008). Вип'ячування ПМ, відділяючись від клітини, утворюють мембранні везикули. Останні зберігають усі імунологічні та біохімічні властивості мембран, і тому можуть бути використані для дослідження ПМ, зокрема проникнення фармакологічних чи інших препаратів через ПМ. Мембранні везикули також зберігають усі імунологічні властивості ПМ клітини, а отже, можуть бути використані для індукції імунної відповіді, як це описано для везикул бактерійних мембран у патентній заявці (Berthet et al., 2002). Так, внаслідок генно-інженерних модифікацій у грам-негативних бактерій видів *Neisseria meningitidis*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* індуковано утворення мембранних везикул, які після відповідної очистки викорис-

тано у ролі бактерійного антигену чи ад'юванту (у поєднанні з іншим бактерійним антигеном) для імунізації з метою утворення імунної відповіді проти антигенів поверхні мембранних везикул (наприклад, ліпополісахариду). При імунотерапії з використанням мембранних везикул виникає потреба в ефективних способах індукції утворення МВ, які б не містили ФС, але зберігали інші мембранні компоненти, такі методи на момент початку виконання даної роботи були невідомими.

2.3. Наслідки порушення усунення апоптичних клітин. Видалення апоптичних клітин здійснюється за допомогою широкомасштабної та добре описаної (Ravishankar & McGaha, 2013) фагоцитарної системи організму, що складається із макрофагів, дендритних клітин, клітин Купфера, мікроглії та альвеолярних макрофагів. Епітеліальні клітини також здатні до поглинання відмираючих клітин зі свого мікрооточення, а в деяких ділянках організму, таких як сітківка, поглинання зістарених частин паличок і колбочок здійснюється виключно клітинами (пігментного) епітелію (Sparrow, Hicks, & Hamel, 2010). Видалення фрагментів зовнішніх сегментів фоторецепторів пігментними епітелійними клітинами сітківки є ключовим для збереження гомеостазу сітківки і регенерації фоторецепторів (Strauss, 2005). Зовнішні сегменти фоторецепторів повністю оновлюються приблизно за 10 днів, що означає поглинання епітелійними клітинами приблизно 75-кратного власного об'єму зношених фрагментів фоторецепторів упродовж одного року. Порушення цього процесу призводить до важких уражень сітківки (Kevany & Palczewski, 2010).

Якщо апоптичні клітини видаляються неефективно, цілісність мембран, що їх вкриває, може порушуватись (особливо після виснаження депо доступного АТФ), вивільняючи внутрішньоклітинні «сигнали небезпеки», здатні викликати імуностимулюючі реакції (U. S. Gaipl et al., 2006; Pauling, 1948). Окрім того, під час апоптичної загибелі на поверхні апоптичних утворень, у тому числі апоптичних везикул, відбуваються зміни через окислювальні процеси, що призводять до появи імунологічно «нових» аутоантигенів (Casciola-Rosen et al., 1994). Дефіцит поглинання відмираючих клітин може, у такий спосіб, сприяти розвитку хронічних аутоімунних захворювань, як описано для системного червоного вовчаку (СЧВ) (Munoz et al., 2010). Макрофаги пацієнтів із СЧВ виявляли знижений фагоцитоз аутологічного апоптичного матеріалу *in vitro* (Herrmann et al., 1998). Крім того, у зрізах лімфатичних вузлів деяких пацієнтів із СЧВ, кількість зафарбованих макрофагів, що містили поглинутий апоптичний матеріал, була значно нижчою; такі макрофаги втратили типову морфологію і були менші, ніж ті, що виявлено у лімфатичних вузлах здорових осіб. У пацієнтів із СЧВ апоптичні ядерні залишки асоціювались із фолікулярними

дендритними клітинами у зародкових центрах (Baumann et al., 2002), таким чином, ймовірно, забезпечуючи сигнали виживання для В-клітин, які розвинули автореактивність під час випадкової соматичної мутації. Розвиток імунної відповіді на ядерні та апоптичні (окиснені) автоантигени є першим прямим наслідком накопичення апоптичних залишків, обумовлених порушенням кліренсу (Udo S. Gaipl et al., 2007). Це спостереження є прямим доказом ролі автоімунної відповіді в етіології СЧВ.

Другим наслідком порушення кліренсу є утворення антитіл до власних антигенів, наприклад, антиядерних автоантитіл, які зв'язують нуклеїново-вмісні апоптичні залишки у кров'яному руслі чи у тканинах із наступним утворенням імунних комплексів. Згодом ці імунні комплекси видаляються фагоцитами, що циркулюють у крові, макрофагами та ДК через Fcγ-рецептор-опосередкований шлях фагоцитозу. Останній є асоційованим із секрецією великої кількості запальних цитокінів (Munoz et al., 2009). Кінцевим результатом є множинне ушкодження органів, що призводить до виникнення хронічного запалення.

Автоімунні захворювання – це патологічний стан, коли імунітет організму мобілізується не проти сторонньої сполуки, біологічного організму (вірусів, мікроорганізмів тощо) в якості антигену, а проти клітин та тканин власного організму. Внаслідок вироблення автоімунних антитіл, що з'єднуються із антигеном (яким стають власні тканини) і комплементом, імунна система атакує клітини і тканин власного організму, що призводить до пошкодження тканин і виникнення запальних процесів (Lim & Zouali, 2006). За нормальних умов такі процеси не відбуваються.

До автоімунних захворювань відноситься велика кількість системних хвороб сполучної тканини (СЧВ, ревматоїдний артрит, синдром Бехчета) та інших систем організму – розсіяний склероз, кардіоміопатія, дерматози тощо.

Зараз основний тип лікування автоімунних захворювань базується на реалізації імунодепресивної терапії із використанням кортикостероїдних гормонів, імунодепресантів та елімінації (виведення) автоімунних комплексів із організму шляхом проведення гемосорбції. Тобто, терапія спрямована на усунення симптомів, а не причин захворювання.

СЧВ це хронічне, зазвичай довготривале, потенційно летальне захворювання із непередбачуваними періодами загострення та ремісії та різноманітними клінічними проявами. СЧВ вражає переважно жінок (близько 90 % випадків) із частотою 1:200 (500 хворих на 100 000 населення) (Belmont, 2010), здебільшого дітородного віку. Близько 44,8 % жінок хворих на СЧВ нездатні зачати дитину (Al Arfaj & Khalil, 2010), а 22 % вагітностей у хворих на СЧВ закінчуються викиднем (Georgiou, Politi, Katsimbri, Sakka, & Drosos, 2000).

Однією із характерних ознак хворих на СЧВ є наявність великої кількості циркулюючих автоантитіл. Зокрема, вміст автоантитіл до внутрішньоклітинних компонентів – клітинного ядра (антиядерні антитіла), у сироватці крові хворих на СЧВ безпосередньо корелює із важкістю перебігу цього захворювання (Gomez-Puerta, Burlingame, & Cervera, 2008). Серед антиядерних антитіл значний відсоток займають антитіла із спорідненістю до ДНК (анти-ДНК антитіла) і гістонів (антигістонові антитіла) (Kurien & Scofield, 2006).

ПІДСУМОК

Зміни поверхні клітини, а також вивільнення відмираючими клітинами сигнальних молекул є ключовими факторами, що вказують клітинному мікрооточенню на необхідність елемінації відмираючого матеріалу, яке зазвичай відбувається без ініціації запальних процесів. Порушення процесів усунення залишків апоптичних клітин призводить до їх перетворення у вторинно некротичні клітини, перманентної присутності в організмі імуногенних клітинних залишків, що і є ініціатором системних автоімунних захворювань на зразок СЧВ (Munoz et al., 2010). А відновлення здатності організму усувати (шляхом поглинання (ефеоцитозу) та наступного перетравлення) відмираючий матеріал може стати перспективним підходом до терапії автоімунних розладів та досягнення клінічної ремісії.

БІБЛІОГРАФІЧНІ ПОСИЛАННЯ

1. Al Arfaj, A. S., & Khalil, N. (2010). Pregnancy outcome in 396 pregnancies in patients with SLE in Saudi Arabia. *Lupus*, 19(14), 1665-1673.
2. Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2002). *Molecular Biology of the Cell*. New York: Garland Science.
3. Anderson, H. A., Maylock, C. A., Williams, J. A., Paweletz, C. P., Shu, H., & Shacter, E. (2003). Serum-derived protein S binds to phosphatidylserine and stimulates the phagocytosis of apoptotic cells. *Nature Immunol*, 4(1), 87-91.
4. Arur, S., Uche, U. E., Rezaul, K., Fong, M., Scranton, V., Cowan, A. E., et al. (2003). Annexin I is an endogenous ligand that mediates apoptotic cell engulfment. *Dev Cell*, 4(4), 587-598.
5. Balasubramanian, K., & Schroit, A. J. (1998). Characterization of phosphatidylserine-dependent beta2-glycoprotein I macrophage interactions. Implications for apoptotic cell clearance by phagocytes. *Biol. Chem.*, 273(44), 29272-29277.
6. Baumann, I., Kolowos, W., Voll, R. E., Manger, B., Gaipl, U., Neuhuber, W. L., et al. (2002). Impaired uptake of apoptotic cells into tingible body macrophages in germinal centers of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 46(1), 191-201.
7. Belmont, M. (2010). *Lupus Clinical Overview*.

8. Berthet J., Dalemans W., Denoel P., Dequesne G., Feron C., Garcon N., Lobet Y., Poolman J., Thiry G., Thonnard J., Voet P., Vaccines comprising outer membrane vesicles from gram negative bacteria. (2002) Patent application WO/2002/009746, A61K 39/102, A61K 39/39.
9. Bilyy, R., Shkandina, T., Tomin, A., Munoz, L. E., Franz, S., Antonyuk, V., et al. (2012). Macrophages discriminate glycosylation patterns of apoptotic cell-derived microparticles. *Journal of Biological Chemistry*, 287(1), 496-503.
10. Bilyy, R., & Stoika, R. (2007). Search for novel cell surface markers of apoptotic cells. *Autoimmunity*, 40(4), 249-253.
11. Bilyy, R., & Stoika, R. (2013). Sweet taste of cell death: Role of carbohydrate recognition systems. *The Ukrainian Biochemical Journal*, 85(6), 183-196.
12. Bjarnadottir, T. K., Fredriksson, R., Hoglund, P. J., Gloriam, D. E., Lagerstrom, M. C., & Schioth, H. B. (2004). The human and mouse repertoire of the adhesion family of G-protein-coupled receptors. *Genomics*, 84(1), 23-33.
13. Bose, J., Gruber, A. D., Helming, L., Schiebe, S., Wegener, I., Hafner, M., et al. (2004). The phosphatidylserine receptor has essential functions during embryogenesis but not in apoptotic cell removal. *J Biol*, 3(4), 15.
14. Bottcher, A., Gaip, U. S., Furnrohr, B. G., Herrmann, M., Girkontaite, I., Kalden, J. R., et al. (2006). Involvement of phosphatidylserine, alphavbeta3, CD14, CD36, and complement C1q in the phagocytosis of primary necrotic lymphocytes by macrophages. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Arthritis Rheum*, 54(3), 927-938.
15. Brinkmann, V., Reichard, U., Goosmann, C., Fauler, B., Uhlemann, Y., Weiss, D. S., et al. (2004). Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*, 303(5663), 1532-1535.
16. Brown, G. C., & Neher, J. J. (2012). Eaten alive! Cell death by primary phagocytosis: 'phagoptosis'. *Trends Biochem Sci*, 37(8), 325-332.
17. Brown, S., Heinisch, I., Ross, E., Shaw, K., Buckley, C. D., & Savill, J. (2002). Apoptosis disables CD31-mediated cell detachment from phagocytes promoting binding and engulfment. *Nature*, 418(6894), 200-203.
18. Brugnera, E., Haney, L., Grimsley, C., Lu, M., Walk, S. F., Tosello-Tramont, A. C., et al. (2002). Unconventional Rac-GEF activity is mediated through the Dock180-ELMO complex. *Nat Cell Biol*, 4(8), 574-582.
19. Caberoy, N. B., & Li, W. (2009). Unconventional secretion of tubby and tubby-like protein 1. *FEBS Lett*, 583(18), 3057-3062.
20. Caberoy, N. B., Zhou, Y., & Li, W. (2010). Tubby and tubby-like protein 1 are new MerTK ligands for phagocytosis. *EMBO J*, 29(23), 3898-3910.
21. Carroll, K., Gomez, C., & Shapiro, L. (2004). Tubby proteins: the plot thickens. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 5(1), 55-63.
22. Casciola-Rosen, L. A., Anhalt, G., & Rosen, A. (1994). Autoantigens targeted in systemic lupus erythematosus are clustered in two populations of surface structures on apoptotic keratinocytes. *J Exp Med*, 179(4), 1317-1330.
23. Charras, G. T. (2008). A short history of blebbing. *J Microsc*, 231(3), 466-478.
24. Chaurio, R. A., Janko, C., Munoz, L. E., Frey, B., Herrmann, M., & Gaip, U. S. (2009). Phospholipids: key players in apoptosis and immune regulation. *Molecules*, 14(12), 4892-4914.
25. Chekeni, F. B., Elliott, M. R., Sandilos, J. K., Walk, S. F., Kinchen, J. M., Lazarowski,

- E. R., et al. (2010). Pannexin 1 channels mediate 'find-me' signal release and membrane permeability during apoptosis. *Nature*, 467(7317), 863-867.
26. Elward, K., & Gasque, P. (2003). "Eat me" and "don't eat me" signals govern the innate immune response and tissue repair in the CNS: emphasis on the critical role of the complement system. *Mol Immunol*, 40(2-4), 85-94.
27. Erwig, L. P., & Henson, P. M. (2007). Immunological consequences of apoptotic cell phagocytosis. *Am J Pathol*, 171(1), 2-8.
28. Fadok, V. A., Bratton, D. L., Rose, D. M., Pearson, A., Ezekewitz, R. A., & Henson, P. M. (2000). A receptor for phosphatidylserine-specific clearance of apoptotic cells. *Nature*, 405(6782), 85-90.
29. Fadok, V. A., Voelker, D. R., Campbell, P. A., Cohen, J. J., Bratton, D. L., & Henson, P. M. (1992). Exposure of phosphatidylserine on the surface of apoptotic lymphocytes triggers specific recognition and removal by macrophages. *J Immunol.*, 148(7), 2207-2216.
30. Falkowski, M., Schledzewski, K., Hansen, B., & Goerdts, S. (2003). Expression of stabilin-2, a novel fasciclin-like hyaluronan receptor protein, in murine sinusoidal endothelia, avascular tissues, and at solid/liquid interfaces. *Histochem Cell Biol*, 120(5), 361-369.
31. Gaip, U. S., Kuhn, A., Sheriff, A., Munoz, L. E., Franz, S., Voll, R. E., et al. (2006). Clearance of apoptotic cells in human SLE. *Curr. Dir. Autoimmun.*, 9, 173-187.
32. Gaip, U. S., Munoz, L. E., Grossmayer, G., Lauber, K., Franz, S., Sarter, K., et al. (2007). Clearance deficiency and systemic lupus erythematosus (SLE). *Journal of Autoimmunity*, 28(2-3), 114-121.
33. Gardai, S. J., McPhillips, K. A., Frasch, S. C., Janssen, W. J., Starefeldt, A., Murphy-Ullrich, J. E., et al. (2005). Cell-surface calreticulin initiates clearance of viable or apoptotic cells through trans-activation of LRP on the phagocyte. *Cell*, 123(2), 321-334.
34. Georgiou, P. E., Politi, E. N., Katsimbri, P., Sakka, V., & Drosos, A. A. (2000). Outcome of lupus pregnancy: a controlled study. *Rheumatology*, 39(9), 1014-1019.
35. Gomez-Puerta, J. A., Burlingame, R. W., & Cervera, R. (2008). Anti-chromatin (anti-nucleosome) antibodies: diagnostic and clinical value. *Autoimmun Rev*, 7(8), 606-611.
36. Grimsley, C., & Ravichandran, K. S. (2003). Cues for apoptotic cell engulfment: eat-me, don't eat-me and come-get-me signals. *Trends Cell Biol*, 13(12), 648-656.
37. Gude, D. R., Alvarez, S. E., Paugh, S. W., Mitra, P., Yu, J., Griffiths, R., et al. (2008). Apoptosis induces expression of sphingosine kinase 1 to release sphingosine-1-phosphate as a "come-and-get-me" signal. *FASEB J*, 22(8), 2629-2638.
38. Gumienny, T. L., Brugnera, E., Tosello-Trampont, A. C., Kinchen, J. M., Haney, L. B., Nishiwaki, K., et al. (2001). CED-12/ELMO, a novel member of the CrkII/Dock180/Rac pathway, is required for phagocytosis and cell migration. *Cell*, 107(1), 27-41.
39. Hakkim, A., Furnrohr, B. G., Amann, K., Laube, B., Abed, U. A., Brinkmann, V., et al. (2010). Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107(21), 9813-9818.
40. Hanayama, R., Tanaka, M., Miwa, K., Shinohara, A., Iwamatsu, A., & Nagata, S. (2002). Identification of a factor that links apoptotic cells to phagocytes. *Nature*, 417(6885), 182-187.

41. Herrmann, M., Voll, R. E., Zoller, O. M., Hagenhofer, M., Ponner, B. B., & Kalden, J. R. (1998). Impaired phagocytosis of apoptotic cell material by monocyte-derived macrophages from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 41(7), 1241-1250.
42. Hochreiter-Hufford, A., & Ravichandran, K. S. (2013). Clearing the dead: apoptotic cell sensing, recognition, engulfment, and digestion. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 5(1), a008748.
43. Hotchkiss, R. S., Strasser, A., McDunn, J. E., & Swanson, P. E. (2009). Cell death. *N Engl J Med*, 361(16), 1570-1583.
44. Hsieh, C. L., Koike, M., Spusta, S. C., Niemi, E. C., Yenari, M., Nakamura, M. C., et al. (2009). A role for TREM2 ligands in the phagocytosis of apoptotic neuronal cells by microglia. *J Neurochem*, 109(4), 1144-1156.
45. Huynh, M. L., Fadok, V. A., & Henson, P. M. (2002). Phosphatidylserine-dependent ingestion of apoptotic cells promotes TGF-beta1 secretion and the resolution of inflammation. *J Clin Invest*, 109(1), 41-50.
46. Janko, C., Munoz, L., Chaurio, R., Maueroeder, C., Berens, C., Lauber, K., et al. (2013). Navigation to the graveyard-induction of various pathways of necrosis and their classification by flow cytometry. *Methods Mol Biol*, 1004, 3-15.
47. Kaminsky, V., Kulachkovsky, O., & Stoika, R. (2008). A decisive role of mitochondria in defining rate and intensity of apoptosis induction by different alkaloids. *Toxicol Lett*, 177(3), 168-181.
48. Kevany, B. M., & Palczewski, K. (2010). Phagocytosis of retinal rod and cone photoreceptors. *Physiology (Bethesda)*, 25(1), 8-15.
49. Kimani, S. G., Geng, K., Kasikara, C., Kumar, S., Sriram, G., Wu, Y., et al. (2014). Contribution of Defective PS Recognition and Efferocytosis to Chronic Inflammation and Autoimmunity. *Front Immunol*, 5, 566.
50. Kobayashi, N., Karisola, P., Pena-Cruz, V., Dorfman, D. M., Jinushi, M., Umetsu, S. E., et al. (2007). TIM-1 and TIM-4 glycoproteins bind phosphatidylserine and mediate uptake of apoptotic cells. *Immunity*, 27(6), 927-940.
51. Kurien, B. T., & Scofield, R. H. (2006). Autoantibody determination in the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Scand J Immunol*, 64(3), 227-235.
52. Lauber, K., Blumenthal, S. G., Waibel, M., & Wesselborg, S. (2004). Clearance of apoptotic cells: getting rid of the corpses. *Mol Cell*, 14(3), 277-287.
53. Lauber, K., Bohn, E., Krober, S. M., Xiao, Y. J., Blumenthal, S. G., Lindemann, R. K., et al. (2003). Apoptotic cells induce migration of phagocytes via caspase-3-mediated release of a lipid attraction signal. *Cell*, 113(6), 717-730.
54. Lawen, A. (2003). Apoptosis - an introduction. *BioEssays*, 25(9), 888-896.
55. Li, W. (2012). Eat-me signals: Keys to molecular phagocyte biology and "Appetite" control. *Journal of Cellular Physiology*, 227(4), 1291-1297.
56. Lim, P. L., & Zouali, M. (2006). Pathogenic autoantibodies: emerging insights into tissue injury. [Research Support, Non-U.S. Gov't
57. Review]. *Immunol Lett*, 103(1), 17-26.
58. Litvack, M. L., & Palaniyar, N. (2010). Review: Soluble innate immune pattern-recognition proteins for clearing dying cells and cellular components: implications on exacerbating or resolving inflammation. *Innate Immun*, 16(3), 191-200.

59. Lucas, M., Stuart, L. M., Zhang, A., Hodivala-Dilke, K., Febbraio, M., Silverstein, R., et al. (2006). Requirements for apoptotic cell contact in regulation of macrophage responses. *J Immunol*, 177(6), 4047-4054.
60. Lutz, H. U. (2004). Innate immune and non-immune mediators of erythrocyte clearance. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 50(2), 107-116.
61. Meesmann, H. M., Fehr, E.-M., Kierschke, S., Herrmann, M., Bilyy, R., Heyder, P., et al. (2010). Decrease of sialic acid residues as an eat-me signal on the surface of apoptotic lymphocytes. *J Cell Sci*, 123(19), 3347-3356.
62. Mercer, J., & Helenius, A. (2009). Virus entry by macropinocytosis. [10.1038/ncb0509-510]. *Nat Cell Biol*, 11(5), 510-520.
63. Mitchell, J. E., Cvetanovic, M., Tibrewal, N., Patel, V., Colamonici, O. R., Li, M. O., et al. (2006). The presumptive phosphatidylserine receptor is dispensable for innate anti-inflammatory recognition and clearance of apoptotic cells. *J Biol Chem*, 281(9), 5718-5725.
64. Miyanishi, M., Tada, K., Koike, M., Uchiyama, Y., Kitamura, T., & Nagata, S. (2007). Identification of Tim4 as a phosphatidylserine receptor. *Nature*, 450(7168), 435-439.
65. Mueller, R. B., Sheriff, A., Gaip, U. S., Wesselborg, S., & Lauber, K. (2007). Attraction of phagocytes by apoptotic cells is mediated by lysophosphatidylcholine. *Autoimmunity*, 40(4), 342-344.
66. Munoz, L. E., Frey, B., Pausch, F., Baum, W., Mueller, R. B., Brachvogel, B., et al. (2007). The role of annexin A5 in the modulation of the immune response against dying and dead cells. *Curr Med Chem*, 14(3), 271-277.
67. Munoz, L. E., Janko, C., Grossmayer, G. E., Frey, B., Voll, R. E., Kern, P., et al. (2009). Remnants of secondarily necrotic cells fuel inflammation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 60(6), 1733-1742.
68. Munoz, L. E., Lauber, K., Schiller, M., Manfredi, A. A., & Herrmann, M. (2010). The role of defective clearance of apoptotic cells in systemic autoimmunity. *Nat Rev Rheumatol*, 6(5), 280-289.
69. Munoz, L. E., Maueroeder, C., Chaurio, R., Berens, C., Herrmann, M., & Janko, C. (2013). Colourful death: Six-parameter classification of cell death by flow cytometry-Dead cells tell tales. *Autoimmunity*, 46(5), 336-341.
70. Nandrot, E. F., Kim, Y., Brodie, S. E., Huang, X., Sheppard, D., & Finnemann, S. C. (2004). Loss of synchronized retinal phagocytosis and age-related blindness in mice lacking α v β 5 integrin. *J Exp Med*, 200(12), 1539-1545.
71. Napoli, I., & Neumann, H. (2009). Microglial clearance function in health and disease. *Neuroscience*, 158(3), 1030-1038.
72. Neumann, H., & Takahashi, K. (2007). Essential role of the microglial triggering receptor expressed on myeloid cells-2 (TREM2) for central nervous tissue immune homeostasis. *J Neuroimmunol*, 184(1-2), 92-99.
73. Oldenborg, P. A., Zheleznyak, A., Fang, Y. F., Lagenaur, C. F., Gresham, H. D., & Lindberg, F. P. (2000). Role of CD47 as a marker of self on red blood cells. *Science*, 288(5473), 2051-2054.
74. Park, D., Tosello-Trampont, A. C., Elliott, M. R., Lu, M., Haney, L. B., Ma, Z., et al. (2007). BAI1 is an engulfment receptor for apoptotic cells upstream of the ELMO/Dock180/Rac module. *Nature*, 450(7168), 430-434.

75. Park, S. Y., Jung, M. Y., Kim, H. J., Lee, S. J., Kim, S. Y., Lee, B. H., et al. (2008). Rapid cell corpse clearance by stabilin-2, a membrane phosphatidylserine receptor. *Cell Death Differ*, 15(1), 192-201.
76. Park, S. Y., Kim, S. Y., Jung, M. Y., Bae, D. J., & Kim, I. S. (2008). Epidermal growth factor-like domain repeat of stabilin-2 recognizes phosphatidylserine during cell corpse clearance. *Mol Cell Biol*, 28(17), 5288-5298.
77. Pauling, L. (1948). Nature of forces between large molecules of biological interest. *Nature*, 161(4097), 707-709.
78. Peter, C., Waibel, M., Radu, C. G., Yang, L. V., Witte, O. N., Schulze-Osthoff, K., et al. (2008). Migration to apoptotic “find-me” signals is mediated via the phagocyte receptor G2A. *J Biol Chem*, 283(9), 5296-5305.
79. Ravichandran, K. S., & Lorenz, U. (2007). Engulfment of apoptotic cells: signals for a good meal. *Nat Rev Immunol*, 7(12), 964-974.
80. Ravishankar, B., & McGaha, T. L. (2013). O death where is thy sting? Immunologic tolerance to apoptotic self. *Cell Mol Life Sci*, 70(19), 3571-3589.
81. Reutelingsperger, C. P., & Christiaan Peter, M. (1998). United States Patent No. 5,834,196.
82. Rigotti, A., Acton, S. L., & Krieger, M. (1995). The class B scavenger receptors SR-BI and CD36 are receptors for anionic phospholipids. *J Biol Chem*, 270(27), 16221-16224.
83. Rodriguez, P. L., Harada, T., Christian, D. A., Pantano, D. A., Tsai, R. K., & Discher, D. E. (2013). Minimal “Self” Peptides That Inhibit Phagocytic Clearance and Enhance Delivery of Nanoparticles. *Science*, 339(6122), 971-975.
84. Santiago, C., Ballesteros, A., Tami, C., Martinez-Munoz, L., Kaplan, G. G., & Casasnovas, J. M. (2007). Structures of T Cell immunoglobulin mucin receptors 1 and 2 reveal mechanisms for regulation of immune responses by the TIM receptor family. *Immunity*, 26(3), 299-310.
85. Scharenberg, M., Schwardt, O., Rabbani, S., & Ernst, B. (2012). Target Selectivity of FimH Antagonists. *Journal of Medicinal Chemistry*, 55(22), 9810-9816.
86. Scott, R. S., McMahon, E. J., Pop, S. M., Reap, E. A., Caricchio, R., Cohen, P. L., et al. (2001). Phagocytosis and clearance of apoptotic cells is mediated by MER. *Nature*, 411(6834), 207-211.
87. Sparrow, J. R., Hicks, D., & Hamel, C. P. (2010). The retinal pigment epithelium in health and disease. *Curr Mol Med*, 10(9), 802-823.
88. Spiegel, S., & Milstien, S. (2003). Sphingosine-1-phosphate: an enigmatic signalling lipid. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 4(5), 397-407.
89. Strauss, O. (2005). The retinal pigment epithelium in visual function. *Physiol Rev*, 85(3), 845-881.
90. Tamura, Y., Adachi, H., Osuga, J., Ohashi, K., Yahagi, N., Sekiya, M., et al. (2003). FEEL-1 and FEEL-2 are endocytic receptors for advanced glycation end products. *J Biol Chem*, 278(15), 12613-12617.
91. Thrash, J. C., Torbett, B. E., & Carson, M. J. (2009). Developmental regulation of TREM2 and DAP12 expression in the murine CNS: implications for Nasu-Hakola disease. *Neurochem Res*, 34(1), 38-45.
92. Tomin, A., Dumych, T., Kril, I., Antonyuk, V., Chopyak, V., Stoika, R., et al. (2016). Magnetic separation of apoptotic cells with lectin-conjugated microparticles.

- Materialwissenschaft Und Werkstofftechnik, 47, doi: 10.1002/mawe.201600470.
93. Umeda, M., Igarashi, K., Nam, K. S., & Inoue, K. (1989). Effective production of monoclonal antibodies against phosphatidylserine: stereo-specific recognition of phosphatidylserine by monoclonal antibody. *J Immunol*, 143(7), 2273-2279.
94. van Zandbergen, G., Bollinger, A., Wenzel, A., Kamhawi, S., Voll, R., Klinger, M., et al. (2006). Leishmania disease development depends on the presence of apoptotic promastigotes in the virulent inoculum. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103(37), 13837-13842.
95. Vandivier, R. W., Henson, P. M., & Douglas, I. S. (2006). Burying the dead: the impact of failed apoptotic cell removal (efferocytosis) on chronic inflammatory lung disease. *Chest*, 129(6), 1673-1682.
96. Verhoven, B., Schlegel, R. A., & Williamson, P. (1995). Mechanisms of phosphatidylserine exposure, a phagocyte recognition signal, on apoptotic T lymphocytes. *J Exp Med*, 182(5), 1597-1601.
97. Voll, R. E., Herrmann, M., Roth, E. A., Stach, C., Kalden, J. R., & Girkontaite, I. (1997). Immunosuppressive effects of apoptotic cells. *Nature*, 390(6658), 350-351.
98. Weiss, E.-M., Frey, B., Rödel, F., Herrmann, M., Schlücker, E., Voll, R. E., et al. (2010). Ex vivo- and in vivo-induced dead tumor cells as modulators of antitumor responses. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1209(1), 109-117.
99. Wu-Hsieh, B. A., Chen, W., & Lee, H. J. (1998). Nitric oxide synthase expression in macrophages of *Histoplasma capsulatum*-infected mice is associated with splenocyte apoptosis and unresponsiveness. *Infect.Immun.*, 66(11), 5520-5526.

Подяка

Автор вдячний за підтримку Західно Українському Біомедичному Центру, та НАН України, в рамках проекту «Створення новітніх превентивних технологій лікування гострих ревматичних захворювань шляхом пригнічення дії прозапальних компонентів ядра відмираючих клітин» 0115U004199, МОЗ України в рамках проекту «Дослідження взаємозв'язку апоптозу нейтрофілів і фагоцитарно-лімфоцитарних механізмів із ступенем активності та клінічними проявами у хворих на системні захворювання сполучної тканини» 0115U000055.

Стаття надійшла 14. 10. 2015
Після доопрацювання 08. 12. 2015
Прийнята до друку 15. 12. 2015

УДК 616.43/.45-006

БОРИС БІЛИНСЬКИЙ¹, РУСЛАН ЛІТВІНЯК²

СИНДРОМИ МНОЖИННИХ ЕНДОКРИННИХ НЕОПЛАЗІЙ

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
вул. Пекарська, 69, Львів, Україна

² Львівський державний онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр,
Львів, Україна, litrus@ukr.net

Синдром множинних ендокринних неоплазій (МЕН) — це група різних спадкових синдромів, які характеризуються синхронним або метахронним виникненням пухлин або аденоматозних гіперплазій у двох та більше ендокринних органах. Впродовж останніх десятиріч детально вивчено молекулярний фундамент цих пухлинних синдромів, зокрема вияснена роль генів RET та меніну у розвитку захворювання. Подано сучасні дані щодо епідеміології, патогенезу, фенотипних властивостей, генетичних особливостей і принципів діагностики різних синдромів МЕН. Наголошується на тому, що індивідуальний підхід до вибору тактики лікування дає змогу покращити прогноз, якість життя та збільшити його тривалість.

Ключові слова: синдром МЕН, APUD-система, медулярний рак щитоподібної залози, феохромоцитома, первинний гіперпаратиріоз.

BORYS BILYNSKYI¹, RUSLAN LITVINYAK²

SYNDROMES OF MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIAS

¹ Department of Oncology and Radiology FPGE
Danylo Halytsky Lviv National Medical University Lviv, Ukraine

² Lviv State Oncological Regional Treatment and Diagnostic Center,
Lviv, Ukraine, litrus@ukr.net

The term syndrome of multiple endocrine neoplasia (MEN) unites a group of diseases that include tumors of neuroendocrine origin and/or hyperplasia of two or more endocrine organs. MEN syndromes have a number of common signs, in particular: different metabolic and endocrine dysfunctions; symptoms caused by hypersecretion of one or several hormones; they are often accompanied by dysplasia of other organs; presence of several

foci of hyperplasia or neoplastic growth; they are caused by genetic defects and autosomal dominant inheritance; high penetrance; dependence of clinical and laboratory indicators on the stage of tumor development. In fifty percent of cases, MEN appears sporadically, i.e. it is caused by a mutation in germ or somatic cells. The risk of disease incidence in patient's children is 50%. Genealogical, cytogenetic, and molecular genetic research found mutations that underlie the known types of MEN syndrome: in case of MEN-1 it is the mutation of tumor growth suppressor gene (11q13) that codes menin protein which ensures regulation of proliferation of neural crest derivative cells; in case of MEN-2 it is the mutation of RET proto-oncogene which is localized on the long arm of the 10th chromosome. The majority of tumors that belong to MEN are neuroendocrine and stem from APUD-system cells. Any type of APUD-system cells (islet cells of the pancreas, neuroendocrine cells of the respiratory system and gastrointestinal tract, and parafollicular cells of the thyroid gland) can be the source of development of tumors called apudomas. The choice of treatment method in case of MEN syndromes depends on clinical signs, extensiveness of neoplastic process, and possible complications. Timely diagnosis and definitive treatment improve the patient's prognosis.

Key words: MEN syndrome, APUD system, medullary thyroid cancer, pheochromocytoma, primary hyperparathyroidism

Історія відкриття та досліджень синдромів МЕН надзвичайно цікава і розпочинається понад сто років тому, коли Ердхайм у 1903 р. вперше описав клінічний випадок гіпофізарної аденоми та збільшених парашитоподібних залоз у хворого з ознаками акромегалії. Через 50 років Ундердаль і співавтори повідомили про 8 пацієнтів із синдромом, який характеризувався аденомами гіпофізу, парашитоподібної та підшлункової залоз, а у 1954 р. Вермер з'ясував, що цей синдром успадковується як домінантна ознака. У 1959 р. Хазард та його колеги вперше описали медулярний рак щитоподібної залози (МРЩЗ), а через два роки Сіппл повідомив про те, що МРЩЗ поєднується з феохромоцитомою. Штайнер та співавтори у 1968 році запропонували термін «множинна ендокринна неоплазія», позначили синдром Вермера як синдром МЕН-1, а синдром Сіппла — як МЕН-2. Через шість років Сайзмор описав клінічні ознаки синдромів МЕН-2А та МЕН-2Б (Carney, 2005).

Більшість пухлин, які входять до складу синдромів МЕН, є нейроендокринними і походять із клітин APUD-системи. У 1968 р. англійський гістолог Е. Пірс запропонував концепцію існування в організмі особливої високоорганізованої дифузної системи клітин, специфічною функцією якої є синтез біогенних амінів і пептидних гормонів. Аббревіатура APUD сформована з початкових літер найважливіших характеристик клітин (Amin precursor Uptake and Decarboxylation — захоплення попередника амінів і його декарбоксилювання). До клітин APUD-системи належать острівцеві клітини підшлункової залози, нейроендокринні клітини дихальної системи та шлунково-кишкового тракту, парафолікулярні клітини щитоподібної залози. Будь-який тип клітин може стати джерелом розвитку пухлин, які отримали назву апудом.

Залежно від ембріологічного походження виділяють такі групи клітин APUD-системи:

- 1) похідні нервового гребінця (синтезують адреналін, норадреналін, серотонін, кальцитонін);
- 2) ендокринні клітини нейроектодермального походження (мелатонін, катехоламіни, серотонін);
- 3) похідні ендо- та мезодерми — гастроентеропанкреатичні й ендокринні клітини респіраторного та сечостатевого трактів (G-, A-, D-, ES-, ECL-, S-ендокринні клітини).

Розрізняють так і синдроми множинної ендокринної неоплазії:

Синдром множинної ендокринної неоплазії 1-го типу (МЕН-1, синдром Вермера) — рідкісне спадкове захворювання з аутосомно-домінантним типом успадкування, що характеризується високою пенетрантністю та наявністю гіперплазії і неоплазії у не менше двох різних ендокринних органах (паращитоподібні залози, підшлункова залоза та гіпофіз). Трапляється в 1 на 30 000 людей, а за іншими даними захворюваність на синдром МЕН-1, яку оцінювали шляхом рандомізованих посмертних досліджень, становить 0,25%, і 1–18% у пацієнтів з первинним гіперпаратироїдизмом, 16–38% при гастриномах та менше 3% у випадку пухлин гіпофіза [Trakker, 2010]. Синдром МЕН-1 уражає усі вікові категорії, а саме в діапазоні від 5 до 81 року, причому у 98% хворих симптоми виникнуть до п'ятої декади життя (Machens et al., 2007).

Описано дві форми синдрому МЕН-1: спорадичну та сімейну. Спорадична форма маніфестує два з трьох ключових МЕН-1-залежних ендокринних пухлин, тоді як сімейна форма характеризується випадком синдрому МЕН-1 у не менше одного родича першої лінії. Причиною синдрому МЕН-1 є мутація в гені меніну, який розміщений на довгому плечі хромосоми 11 (11q13). Менін — класичний пухлинний супресор, який регулює клітинний цикл і транскрипцію. Недостатність меніну зумовлює гіперплазію, а відсутність — пухлинну трансформацію клітини.

Як вже зазначалося, синдром МЕН-1 проявляється первинними пухлинами двох і більше ендокринних органів, враховуючи новоутвори паращитоподібних залоз (95% випадків), острівці підшлункової залози (30–80%), передню частку гіпофіза (15–90%), значно рідше — пухлини наднирникової залози, карциноїди бронху, шлунково-кишкового тракту та тимуса (Marini et al., 2006).

Первинний гіперпаратироїдоз — найважливіший і зазвичай перший клінічний прояв синдрому МЕН-1, який уражає близько 95% усіх хворих із цим синдромом (Brandi et al., 2001). Симптоми, які з'являються у третій декаді життя (20–25 років),

зумовлені гіперкальціємією, яка зумовлена надлишковою продукцією паратгормону ураженими паращитоподібними залозами. Клінічними ознаками підвищеної концентрації кальцію в плазмі крові є порушення функцій ЦНС (сонливість, депресія, розлади свідомості тощо), ШКТ (втрата апетиту, нудота, блювання, закрепи), нирок (полідипсія, поліурія, ніктурія, дегідратація, нефролітіаз), ураження кісткової (підвищення резорбції кісток та ризику переломів, особливо у жінок) та серцево-судинної (гіпертензія, вкорочення інтервалу QT) систем. Діагноз первинного гіперпаратиріодозу визначають на основі підвищеної концентрації паратгормону в плазмі крові (норма -10–60 пг/мл) та рівня кальцію (2,1–2,6 ммоль/л).

Пухлини підшлункової залози займають друге місце у структурі клінічних ознак синдрому МЕН-1. Проявляються множинними вузловими утворами, які розвиваються у ранньому віці (Carty et al., 1998). Переважаюча кількість цих пухлин продукує надмірну кількість гормонів (гастрин, інсулін, глюкагон, соматостатин, нейротензин чи вазоактивний інтестинальний поліпептид), що зумовлює різноманітні клінічні синдроми. Найпоширеніші функціональні панкреатичні пухлини — гастриноми та інсуліноми, що характеризуються гіперсекрецією гастрину та інсуліну, відповідно. Цікаво, що близько третини пухлин підшлункової залози у хворих із синдромом МЕН-1 не синтезують гормонів та інших біологічно-активних речовин і є клінічно безсимптомними.

Гастриноми становлять понад 50% усіх панкреатичних пухлин при синдромі МЕН-1. Приблизно у 40% хворих ці пухлини проявлятимуться синдромом Цоллінгера-Еллісона, для якого характерними є поява пептичних виразок шлунка і дванадцятипалої кишки, біль у верхніх відділах живота, діарея, блювання, печія. Гастриноми становлять одну з головних причин смертності у хворих із синдромом МЕН-1, оскільки часто супроводжуються множинними пептичними виразками, які мають схильність до перфорації, а противиразкова терапія не дає ефекту. Діагноз підтверджують шляхом виявлення підвищеної концентрації гастрину у плазмі крові (норма — <100 нг/л).

Інсуліноми виникають у 10% хворих із синдромом МЕН-1, часто поєднуються з гастриномами та проявляються на одну декаду раніше, ніж спорадичні форми (Thakker et al., 2014). Внаслідок підвищеної секреції інсуліну швидко розвиваються симптоми гіпоглікемії: біль голови, зниження працездатності, диплопія, серцебиття, тремор, нудота, блювання. Діагностичні критерії інсуліном такі:

- рівень глюкози крові <50 мг/дл із симптомами гіпоглікемії;
- зменшення вираженості симптомів після прийому їжі;
- підвищений рівень інсуліну у плазмі крові (≥ 6 μ Од/мл);

- підвищений рівень С-пептиду ($\geq 0,2$ нмоль/л);
- підвищений рівень проінсуліну (≥ 5 пмоль/л);
- відсутність сульфонілсечовини у плазмі [Shin et al, 2010].

ВІПоми супроводжуються підвищеною продукцією вазо активного інтестинального поліпептиду і характеризуються клінікою так званого синдрому WDHA, кожні літери якого є першими буквами симптомів цього синдрому: WD (watery diarrhoea) — водяниста діарея, H (hypokalaemia) — гіпокаліємія, A (achlorhydria) — ахлоргідрія. Діагноз визначають коли виявлено у плазмі крові підвищену концентрацію вазоактивного інтестинального пептиду (референтне значення — < 75 пг/мл).

Глюкагонома характеризується появою некролітичної мігруючої еритеми, симптомів цукрового діабету, анемії, стоматитів, шлунково-кишкових розладів та зниженням маси тіла. На момент виявлення цієї пухлини у більшості хворих діагностують метастази у печінці. При глюкагономі рівень сироваткового глюкагону перевищує > 500 пг/мл (середній показник — $1,400$ пг/мл) (Ro et al., 2013).

Ендоскопічне ультрасонографічне обстеження — найспецифічніший метод візуалізації та виявлення малих (≤ 10 мм) панкреатичних ендокринних пухлин у асимптомних хворих із синдромом МЕН-1, чутливість якого становить понад 75%. Використання ендоскопічної ультрасонографії у поєднанні з Октреосканом (соматостатин-рецепторна скінтіграфія) підвищує рівень діагностування до 90%, у цьому випадку ультразвукове дослідження допомагає локалізувати пухлину, а Октреоскан дає інформацію про поширення процесу та виявлення метастазів у печінці (Zimmer et al., 1996).

Захворюваність пухлинами передньої частки гіпофізу серед хворих із синдромом МЕН-1 коливається від 15 до 90%. Близько 60% МЕН1-асоційованих пухлин гіпофізу секретують пролактин (отримали назву пролактиноми), 25% — соматотропін (соматотропіноми), 5% — адренокортикотропний гормон (адренокортикальні пухлини) (Elston et al., 2009). Вираженість клінічних симптомів залежатиме від інтенсивності синтезу гормонів та/чи розміру пухлини, що зумовлює здавлення суміжних структур (втрата поля зору, нечіткість зображення, болі голови). Симптомами пролактиноми у жінок є галакторея, аменорея та безпліддя, у чоловіків — гіпогонадізм, сексуальні дисфункції та гінекомастія. У сироватці крові виявляють підвищену концентрацію пролактину (референтне значення: пременопаузальні жінки — $0-20$ нг/мл, постменопаузальні жінки — $0-15$ нг/мл, чоловіки — $0-15$ нг/мл). Більшість адренокортикальних пухлин є нефункціональними, решта — мають підвищену концентрацію кортизолу, який зумовлює клініку гіперкортизолемії та синдрому Кушинга. Секреція глюкокортикостероїдів зумовлює широкий спектр

симптомів. Характерними ознаками є атипове ожиріння з переважним відкладенням жиру в ділянці обличчя, шиї, поява темно-ціанотичних стрій на шкірі. Обличчя набуває «місяцеподібної» форми, яскраво-ціанотичного кольору. Спостерігається підвищення артеріального тиску, з'являються клінічні ознаки остеопорозу. Виявляють порушення толерантності до глюкози, у жінок з'являються ознаки маскулінізації (гірсутизм, гіпертрихоз, аменорея, гіпертрофія клітора та ін.). У чоловіків внаслідок фемінізації порушується потенція, можлива зміна голосу, розвивається гінекомастія. Фіксуються зміни особистості. Досить часто помічають гіперпигментацію шкірних покривів. Пухлини гіпофізу виявляють під час КТ та МРТ.

У 10% хворих із синдромом МЕН-1 виявляють карциноїди, які здебільшого локалізуються у бронхах, шлунково-кишковому тракті, підшлунковій залозі чи тимусі. Переважна кількість хворих є асимптомною. Рідко виникають симптоми гіперсекреції АКТГ, кальцитоніну, серотоніну, гістаміну чи карциноїдного синдрому. Методом вибору при діагностиці таких пухлин є комп'ютерна томографія.

Доволі часто, а згідно з деякими даними у 88% хворих із синдромом МЕН-1, трапляються ангіофіброми обличчя — доброякісні пухлини, що містять судинний та сполучно-тканинний компоненти (Darling et al., 1997).

Треба проводити раннє виявлення та лікування потенційних злоякісних пухлин, оскільки ці заходи допомагають знизити смертність серед пацієнтів із синдромом МЕН-1. Такий скринінг сприяє діагностуванню захворювання за багато років до появи клінічних симптомів. Згідно з Міжнародними рекомендаціями щодо діагностики та лікування синдромів МЕН мінімальним обсягом обстежень для осіб, у яких підозрюють синдром МЕН-1 чи які мають специфічні мутації МЕН1 гена, є:

- 1) визначення концентрації пролактину у сироватці крові (з 5 років);
- 2) визначення рівня загального кальцію (корегованого щодо альбуміну) з 8-ми років;
- 3) біохімічний скринінг концентрації гастрину (з 20-ти років);
- 4) МРТ голови з 5-річного віку кожних 3—5 років;
- 5) КТ органів черевної порожнини з 20-річного віку кожних 3—5 років.

Також потрібно проводити моніторування концентрації паратгормону в сироватці крові, КТ органів грудної клітки і соматостатин-рецепторну сцинтиграфію щорічно. Особам, які мають 50% ризик синдрому МЕН-1 і їхній генетичний статус невідомий, проводять такі дослідження:

- 1) визначення концентрації пролактину у сироватці крові (з 5 років);
- 2) визначення рівня загального кальцію (корегованого щодо альбуміну) з 10-ти років;

3) біохімічний скринінг концентрації гастрину, якщо у пацієнта є симптоми синдрому Цоллінгера-Еллісона (з 20-ти років);

4) біохімічний скринінг концентрації паратгормону у сироватці крові з 10-ти років.

У деяких випадках, особливо хворим з анамнезом тривалого тютюнопаління та/або карциномами вилочкової залози у родичів, проводять профілактичну тимектомію, щоб запобігти виникненню карциноїдів тимуса (Brandt et al., 2001).

Найскладнішим і дискусійним залишається питання вибору лікувальної тактики у хворих із синдромом МЕН-1, яка потребує індивідуального підходу до кожного пацієнта. Результати лікування МЕН-1-асоційованих пухлин не є такими успішними, як у пацієнтів з аналогічними локалізаціями новоутворів без синдрому МЕН-1. Це пояснюється декількома причинами: по-перше, МЕН-1-асоційовані пухлини, за винятком пухлин гіпофіза, є зазвичай множинними, що ускладнює досягнення задовільних результатів хірургічного лікування; по-друге, безсимптомні метастази трапляються частіше у пацієнтів із синдромом МЕН-1, аніж у хворих із спорадичними ендокринними пухлинами; по-третє, МЕН-1-асоційовані пухлини частіше є більшими за розмірами, агресивнішими та резистентнішими до лікування. Наприклад, 85% пухлин передньої долі гіпофіза у хворих із синдромом Вермера, порівняно з 64% не-МЕН-1 пацієнтів, є макроаденомами на момент діагностування; приблизно у 30% пацієнтів спостерігається проростання в прилеглі тканини (порівняно з 10% не-МЕН-1 пацієнтів), у понад 45% хворих персистує гіперсекреція гормонів, незважаючи на відповідне хірургічне та хіміопроменеве лікування (порівняно з 10–40% не-МЕН-1 пацієнтів) (Fernandez et al., 2010).

Сьогодні методом вибору при лікуванні симптоматичної гіперкальціємії у хворих із синдромом МЕН-1 є тотальна паратироїдектомія з аутоотрансплантацією паратиреоїдної тканини, оскільки існує 50% ризик рецидиву захворювання у межах 8—12 років після проведення субтотальної паратироїдектомії. У пацієнтів старшого віку, при наявності протипоказів до хірургічного втручання або рецидиві захворювання, призначають кальциміметики. Хворим із легкою формою гіперпаратироїдизму і наявністю остеопорозу чи остеопенії показані бісфосфонати або кальцитонін (Peacock et al., 2005).

Лікування аденом гіпофіза при синдромі МЕН-1 як і при спорадичних формах, залежить від розміру та активності. Можливими варіантами лікування є аденомектомія, медикаментозна (у випадку пролактиноми) та променева терапія. Результати одного дослідження продемонстрували, що хірургічне видалення пухлин розміром менше 2 см у діаметрі не має переваг над консервативними методами. Проте аналіз

іншої когорти пацієнтів виявив, що раннє виявлення і хірургічне видалення пухлин гіпофіза у хворих із синдромом МЕН-1 виправданий. Більшість пухлин (71%) були гормоно-неактивними, а велику частку становили злоякісні варіанти, які метастазували у регіональні лімфатичні вузли та печінку (Triponez et al., 2006).

Хірургічна тактика при пухлинах підшлункової залози, що асоціюються з синдромом МЕН-1, може помітно відрізнятися від такої, що проводиться при спорадичних панкреатичних нейроендокринних пухлинах. Проте хірургічні втручання при глюкагономах, соматостатиномах, ВІПомах при синдромі МЕН-1 аналогічні до тих, які рекомендовані при спорадичних формах. Важливо, що хірургічну корекцію гіперпаратиройдизму треба проводити перед резекцією пухлин підшлункової залози (крім інсуліноми).

Гастрономи при синдромі МЕН-1 часто бувають множинними та містять злоякісний компонент, а у 50% пацієнтів на момент визначення діагнозу знаходять метастази пухлини. Панкреатичні гастрини агресивніші, ніж дуоденальні, у зв'язку з більшими розмірами та вищим ризиком метастазування у печінку (Norton et al., 2001). Лікування гастрини без метастатичного поширення полягає у хірургічній резекції пухлини, а терапія множинних і дисемінованих форм потребує комплексного підходу з застосуванням аналогів соматостатину (октреотид), інгібіторів протонної помпи чи блокаторів H2-рецепторів (щоб зменшити секреції шлункового соку), хіміотерапії (5-фторурацил та стрептозотоцину) та хірургічного видалення усієї резектабельної пухлинної маси.

Хірургічне видалення ВІПом демонструє хороші результати, при нерезектабельних процесах проводять консервативну терапію стрептозотоцином, октреотидом, глюкокортикостероїдами, індометацином, метоклопрамідом і карбонатом літію. Нефункціональні панкреатичні пухлини розміром понад 1 см мають високий ризик малігнізації, тому їхнє видалення поєднують з лімфаденектомією.

Хоча загальних стандартів лікування не існує, проте деякі автори рекомендують хірургічне видалення адренокортикальних пухлин розміром понад 3 см у діаметрі у зв'язку зі злоякісним потенціалом.

Синдром МЕН-2 — спадковий синдром з аутосомно-домінантним типом успадкування, зумовлений місенс-мутаціями у протоонкогена RET (REarranged during Transfection), який кодує тирозинкіназу рецепторного типу. Захворюваність за приблизними оцінками становить 2.5 на 100 000 у загальній популяції (Raue et al., 2010). Синдром МЕН-2 проявляється трьома різними підтипами (синдроми МЕН-2А, МЕН-2В, сімейна форма щитоподібної залози) з варіабельною пенетрантністю медулярного раку щитоподібної залози (МРЩЗ), феохромоцитом та гіперпаратир-

роїдизму, які відрізняються один від одного поширеністю, генетичними властивостями, клінічним дебютом, поєднанням з іншими захворюваннями, агресивністю МРЩЗ та прогнозом.

Таблиця 1.

Клінічна класифікація синдрому МЕН-2 і частота МРЩЗ та асоційованих пухлин (Raue F. і Frank-Raue K., 2012)

Підтип	Частота (%)	Типовий вік дебюту (роки)	МРЩЗ (%)	Фео (%)	ПГПТ (%)
МЕН-2А	56	10	100	50	25
МЕН-2В	9	2	100	50	
Сімейний МРЩЗ	35	30	95		

МРЩЗ — медулярний рак щитоподібної залози, **Фео** — феохромоцитома,

ПГПТ — первинний гіперпаратиріодизм

Синдром МЕН-2А (синдром Сіппла) характеризується наявністю медулярного раку щитоподібної залози, феохромоцитоми (унілатеральна чи білатеральна) та первинного гіперпаратиріодизму, зумовленого гіперплазією паратиріодних клітин чи аденомою. МРЩЗ трапляється практично в усіх пацієнтів із синдромом МЕН-2А та є першим проявом цього синдрому, тоді як феохромоцитома та гіперпаратиріодизм трапляються у 30%—50% та 20% хворих, відповідно. Синдром МЕН2А уражає осіб усіх вікових категорій та обох статей у рівному співвідношенні (Agerstrom et al., 2009). У більшості хворих синдром МЕН-2А пов'язаний з мутацією, що впливає на цистеїновий залишок у кодонах 609, 611, 618 і 620 у 10-му екзоні і найпоширеніша у кодоні 634 11-го екзона RET. Мутацію кодоні 634RET зумовлює виникнення ліхеноїдного амілоїдозу шкіри у деяких сім'ях із МЕН 2А.

МРЩЗ розвивається з парафолікулярних С-клітин щитоподібної залози, які секретують різноманітні пептиди та гормони, головно — кальцитонін, що слугує діагностичним і прогностичним маркером цього раку. С-клітини ЩЗ є складовою частиною APUD-системи.

У хворих із синдромом МЕН-2А біохімічна маніфестація МРЩЗ зазвичай настає у віці від 5 до 25 років. Якщо пацієнти не отримують лікування, то першими проявами захворювання (здебільшого у 15—20 річному віці) будуть патологічний утвір чи біль у ділянці шії. Клінічно при медулярному раку щитоподібної залози можуть спостерігатися приливи, водяниста діарея, втрата маси тіла, які зумовлені надлишковою секрецією кальцитоніну. У цьому випадку діарея зазвичай зістрічається при метастатичному поширенні. Розвиток МРЩЗ корелює з підвищеною

циркуляцією кальцитоніну (базальний чи стимульований пентагастрином і кальцієм), тому кальцитонін слугує специфічним пухлинним маркером цьому новоутвору (нормальний базальний рівень становить <10 пг/мл). З 70-х років у зв'язку з виникненням і впровадженням у практику специфічних тестів для оцінки кальцитоніну після стимуляції пентагастрином чи кальцієм з'явилася можливість раннього виявлення МРЦЗ. Підвищені показники кальцитоніну після хірургічного лікування можуть свідчити про персистування, рецидив чи генералізацію процесу (Gimm, 2001). Візуалізаційні методи обстеження (ультрасонографія, КТ чи МРТ) допомагають виявити поширення захворювання та віддалені метастази. Діагноз у більшості випадків підтверджується шляхом тонкоголкової аспіраційної біопсії утвору щитоподібної залози, достовірність результатів якої становить 50–80% (Chang et al., 2005).

Феохромоцитома, катехоламін-продукуюча пухлина наднирникової залози, є другою складовою частиною синдрому МЕН-2А. Така пухлина наднирника відрізняється від спорадичної феохромоцитоми тим, що вона в більшості випадків (до 75%) є мультицентричним новоутворенням, а у 90% хворих така мультицентричність двобічна. Згідно з даними різних авторів феохромоцитома є першим проявом захворювання у 25% хворих із синдромом МЕН-2А (у 40% після МРЦЗ), у 35% випадків феохромоцитому та МРЦЗ діагностують одночасно. Типовими скаргами, зумовленими підвищеним синтезом адреналіну, норадреналіну чи дофаміну, є підвищення артеріального тиску з частими гіпертонічними кризами, рецидивуючий біль голови, аритмії, підвищена пітливість. Проте у половини хворих на момент визначення діагнозу скарги немає (Rodriguez et al., 2008).

Основою біохімічних досліджень при феохромоцитомі є визначення катехоламінів (адреналін, норадреналін, дофамін) і їхніх метаболітів у сечі та плазмі крові. Треба пам'ятати про те, що внаслідок періодичного виділення гормонів у кров'яне русло, результати серії обстежень можуть відрізнятися. Найважливішими тестами при діагностиці феохромоцитоми є визначення адреналіну, норадреналіну у плазмі крові та сечі, а також ванільмигдалевої кислоти у сечі, метанефрину і норметанефрину (загальних і фракціонованих) у сечі та плазмі. Підвищені показники (більше, ніж у два чи три рази) дають підстави запідозрити феохромоцитому. Псевдопозитивні результати трапляються при тривалих стресових ситуаціях, вживанні певних медикаментів (ацетамінофен, трициклічні антидепресанти, високі дози діуретиків), кофеїну, нікотину.

КТ і МРТ допомагають виявити пухлину розмірами від 0,5—1 см. Порівнюючи ці два методи обстеження, варто зазначити, що КТ є економнішою, тоді як МРТ має більшу чутливість та несе менше променеве навантаження (Ilias et al., 2004). Сцин-

тіграфія з 123I-мета-іодобензилгуанідіном (123I-МІБГ) використовують у пацієнтів з підозрою на мультифокальну та позанаднирникову феохромоцитому. Важливо, що чутливість і специфічність цього методу становлять близько 80% та 100%. Незважаючи на низьку чутливість, сцинтиграфія з 111In-октреотидом буде інформативною у випадках МІБГ-негативних пацієнтів, недиференційованих чи гематогенних метастазів.

Первинний гіперпаратироїдизм трапляється у 20—30% хворих із синдромом МЕН-2А. У більшості випадків він є асимптомним (Marini et al., 2006). Діагноз визначають шляхом біохімічного скринінгу, метою якого є виявлення підвищених рівнів паратгормону та кальцію.

Інколи синдром МЕН-2А асоціюється з паранеопластичними синдромами, зокрема ліхеноїдним амілоїдозом шкіри чи надлишковою секрецією кортикотропіну. Ліхеноїдний амілоїдоз шкіри локалізується симетрично на передніх поверхнях гомілок, клінічно проявляється монормфним висипом у вигляді множинних папул, тісно розташованих одна біля одної. Колір — від рожевого до буро-синюшного, поверхня гладенька, може бути вкрита сіруватими лусочками. У ділянках ураження турбує інтенсивний свербіж.

Крім того, з синдромом МЕН-2А нерідко поєднується хвороба Гіршпрунга, яка характеризується відсутністю клітин автономного ганглія в межах дистального кишкового парасимпатичного сплетення, внаслідок чого виникають хронічні закрепи та мегаколон.

Прогноз хворих із синдромом Сіппла первинно залежить від стадії МРЩЗ, тому дуже важливо регулярно визначати рівень кальцитоніну у плазмі крові. Рекомендовано проводити його моніторинг через 1, 3, 6 і 12 місяців після тиреоїдектомії, надалі — двічі на рік. Ультрасонографія чи КТ шийі рекомендована щорічно, щоб виявити ознаки рецидиву пухлини чи метастазування (Tang et al., 2014).

Синдром МЕН-2В (синдром Горліна, синдром МЕН 3-го типу) становить близько 5% усіх випадків МЕН-2 і є найагресивнішим його варіантом (Millar et al., 2011). Для цього синдрому характерними є ранній початок симптомів (зазвичай на 10 років раніше від МЕН-2А) і поєднання медулярного раку щитоподібної залози, двобічної феохромоцитоми та множинного нейроматозу слизових оболонок з марфанною будовою тіла (з відсутністю ектопії кришталика чи вад розвитку аорти) і порушенням функції кишківника, у цьому випадку клінічних ознак гіперпаратироїдизму немає. У близько 40% хворих виявляють дифузний гангліонейроматоз шлунково-кишкового тракту, який зумовлює відчуття важкості у животі, закрепи, діарею або/і мегаколон. В одному дослідженні 19-ти хворих із синдромом МЕН-2В 84% з раннього дитинства відзначали появу симптомів ураження органів травлення (Wray et al., 2008).

При синдромі Горліна у 95% хворих виявляють місенс-мутацію в кодоні 918 (екзон 16), що спричиняє заміну метіоніну на треонін, а у 3% — заміну A883F (екзон 15).

Медулярний рак щитоподібної залози трапляється практично у 100% хворих і уражає здебільшого людей молодого віку. Дебют настає у другій декаді життя, інколи навіть у ранньому дитячому віці (Wohllk et al., 2010). Спостерігається велика частота метастазування, у тім числі в регіонарні та медіастинальні лімфатичні вузли, віддаленні органи — легені, печінку, кісткову систему, наднирники. Враховуючи ранній маніфест захворювання у підсумку відтермінування у формуванні діагнозу, пацієнти дуже рідко отримують адекватне лікування та помирають у молодому віці, у зв'язку з чим рекомендовано проводити профілактичну тиреоїдектомію у неонатальний період пацієнтам із підтвердженим генетичними тестами синдромом МЕН-2В. Діагноз визначають за аналогічними до синдрому МЕН-2А принципами.

Феохромоцитома як складова синдрому МЕН-2В має деякі особливості. Вона здебільшого двобічна, розташовується в мозковому шарі наднирника. Спостерігається мультицентричне ураження в межах одного наднирника. Частота позанадниркової локалізації феохромоцитом дуже мала. Фізикальні дані, скарги, анамнез, діагностичний алгоритм подібні до таких, які проводять при синдромі МЕН-2А. В окремих випадках може простежуватися латентний клінічний перебіг, а маніфестація у вигляді раптового колапсу у нібито соматично здорових людей після планового хірургічного втручання (Neumann et al., 2007).

Третя складова частина синдрому МЕН-2В — множинні невриноми слизової оболонки, які здебільшого виникають у ранньому віці. Макроскопічно мають вигляд блідо-рожевих вузлів розміром від 1 до 3 см, множинних, неbolючих, які локалізуються на слизовій оболонці губ, кон'юнктиви, ротової порожнини, шлунково-кишкового тракту тощо. Можливий розвиток дифузного гангліонейроматозу.

Сімейна форма МРЩЗ — клінічний варіант синдрому МЕН-2А, при якому маніфестує лише медулярний рак щитоподібної залози. Згідно з сучасними дослідженнями генотипу та фенотипу сімейну форму МРЩЗ вважають фенотиповим варіантом синдрому МЕН-2А з дуже низькою пенетрантністю феохромоцитом та первинного гіперпаратирозидизму. Клінічний діагноз визначають за наявності в одній сім'ї чотирьох і більше випадків МРЩЗ. Протягом останніх років збільшилась частота виявлення сімейної форми МРЩЗ, зокрема, згідно з даними різних авторів ця патологія становить 35–60% усіх випадків МЕН-2 (Romei et al., 2011). Клінічний перебіг більш доброякісний, порівнюючи із МЕН-2А та МЕН-2В, з пізньою появою симптомів.

Хірургічне лікування методом вибору у пацієнтів із синдромом МЕН-2. Терапія МРЩЗ полягає у тотальній тиреоїдектомії та дисекції лімфатичних вузлів. Однак

після визначення діагнозу феохромоцитомі у хворих на першому етапі лікування проводиться адреналектомія (надають перевагу лапароскопічному доступу), яка дає змогу уникнути інтраопераційних катехоламінових кризів. При нерезектабельних пухлинах призначають тривалу терапію α - і β -адреноблокаторами. Лікування первинного паратиреоїдизму полягає у субтотальній чи тотальній паратиреоїдектомії з аутотрансплантацією нормальної свіжої чи замороженої тканини у грудинно-ключично-соскоподібний м'яз чи передпліччя.

Приблизно у 5—10% пацієнтів із синдромом МЕН-1 не виявляють мутації гена МЕН1. Проте для них характерні мутації інших генів, зокрема CDNK1B, який кодує інгібітора циклін-залежної кінрази p27kip1. Такий симптомокомплекс, за якого відбувається мутація гена CDNK1B, отримав назву синдром МЕН-4, що характеризується поєднанням пухлин прищитоподібної залози та передньої частки гіпофіза. Можлива асоціація з пухлинами нирок чи репродуктивної системи. Поширеність синдрому невідома, а маніфест пухлин прищитоподібної залози описують у четвертій декаді життя, гіпофіза — у третій. Відомі такі пухлини гіпофіза у хворих із синдромом МЕН-4: соматотропінома, пролактинома, нефункціональні аденоми. Існують також повідомлення про карциноїди шлунка, бронхів, синдром Цоллінгера-Еллісона [24]. Стратегія лікування аналогічна до такої як при синдромі МЕН-1.

ВИСНОВКИ

Незважаючи на велику кількість методів топічної діагностики синдромів МЕН, можливість генетичного підтвердження захворювань, наявність ефективних скринінгових обстежень родичів пацієнтів, залишається багато не вирішених питань і напрямів для розвитку. Одна з важливих проблем — низький рівень знань клінічних проявів синдромів МЕН серед лікарів загальної практики. Недостатньо розвинений комплексний підхід до діагностики та лікування з залученням лікарів різного профілю, оскільки частина пацієнтів тривало (нерідко неефективно) лікується лише в онкоуролога, ендокринолога чи спеціаліста з пухлин голови та шиї. Необхідне постійне вдосконалення вмінь і знань периопераційного ведення хворих із синдромом МЕН, особливо при хірургічному лікуванні феохромоцитом. Подальше вдосконалення генетичних методів досліджень допоможе краще визначати чинники ризику і, відповідно, прогноз щодо життя хворого.

БІБЛІОГРАФІЧНІ ПОСИЛАННЯ

1. Akerstrom, G., Stalberg, P., 2009. Surgical management of MEN-1 and MEN-2: state of the art. *Surg Clin N Am*, 89, 1047–1068.

2. Brandi, M.L., Gagel, R.F., Angeli, A., et al., 2001. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab*, 86, 5658–5671.
3. Carney, J.A., 2005. Familial multiple endocrine neoplasia: the first 100 years. *Am J Surg Pathol*, 29(2), 254–74.
4. Carty, S.E., Helm, A.K., Amico, J.A., et al., 1998. The variable penetrance and spectrum of manifestations of multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery*, 124, 1106–1113.
5. Chang, T.C., Wu, S.L., Hsiao Y.L., 2005. Medullary thyroid carcinoma: Pitfalls in diagnosis by fine-needle aspiration cytology and relationship of cytomorphology to RET proto-oncogene mutations. *Acta Cytol*, 49, 477–482.
6. Darling, T.N., Skarulis, M.C., Steinberg, S.M., et al., 1997. Multiple facial angiofibromas and collagenomas in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Arch Dermatol*, 133, 853–857.
7. Elston, M.S., McDonald, K.L., Clifton-Bligh, R.J., et al., 2009. Familial pituitary tumor syndromes. *Nat Rev Endocrinol*, 5, 453–461.
8. Fernandez, A., Karavitaki, N., Wass, J.A., 2010. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)*, 72, 377–382.
9. Gimm, O., 2001. Multiple endocrine neoplasia type 2: clinical aspects. *Front Horm*, 28, 103–130.
10. Ilias, I., Pacak, K., 2004. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 89, 479–491.
11. Machens, A., Schaaf, L., Karges, W., et al., 2007. Age-related penetrance of endocrine tumours in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): a multicentre study of 258 gene carriers. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 67, 613–622.
12. Marini, F., Falchetti, A., DelMonte, F., et al., 2006. Multiple endocrine neoplasia type 1. *Orphanet J Rare Dis*, 1, 38.
13. Millar, S., Bradley, L., Donnelly, D.E., 2011. Familial pediatric endocrine tumors. *The Oncologist*, 16, 1388–1396.
14. Neumann, H.P., Vortmeyer, A., Schmidt, D., 2007. Brief report: evidence of MEN-2 in the original description of classic pheochromocytoma. *New England Journal of Medicine*, 357, 1311–1315.
15. Norton, J.A., Alexander, H.R., Fraker, D.L., et al., 2001. Comparison of surgical results in patients with advanced and limited disease with multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg*, 234, 495–505.
16. Peacock, M., Bilezikian, J.P., Klassen, P.S., et al., 2005. Cinacalcet hydrochloride

- maintains longterm normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 90, 135–41.
17. Raue, F., Frank-Raue, K., 2010. Update multiple endocrine neoplasia type 2. *Fam Cancer*, 9, 449–57.
18. Ro, C., Chai, W., Yu, V.E., et al., 2013. Pancreatic neuroendocrine tumors: biology, diagnosis, and treatment. *Chin J Cancer*, 32(6), 312–24.
19. Rodriguez, J.M., Balsalobre, M., Ponce, J.L., 2008. Pheochromocytoma in MEN 2A syndrome. Study of 54 patients. *World J Surg*, 32(11), 2520–2526.
20. Romei, C., Cosci, B., Renzini, G., et al., 2011. RET genetic screening of sporadic medullary thyroid cancer (MTC) allows the preclinical diagnosis of unsuspected gene carriers and the identification of a relevant percentage of hidden familial MTC (FMTC). *Clin Endocrinol (Oxf)*, 74(2), 241–7.
21. Shin, J.J., Gorden, P., Libutti, S.K., 2010. Insulinoma: pathophysiology, localization and management. *Future Oncol*, 6(2), 229–37.
22. Tang, K.L., Lin, Y., Li, L.M., 2014. Diagnosis and surgical treatment of multiple endocrine neoplasia type 2A. *World J Surg Oncol*, 12, 8.
23. Thakker, R.V., 2010. Multiple endocrine neoplasia type 1. In: DeGroot L, Jameson JL, eds. *Endocrinology* 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2719–2741.
24. Thakker, R.V., 2014. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4). *Mol Cell Endocrinol*, 386(1–2), 2–15.
25. Thakker, R.V., Newey, P.J., Walls, G.V., et al., 2012. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab*, 97, 2990–3011.
26. Triponez, F., et al, 2006. Is surgery beneficial for MEN-1 patients with small (≤ 2 cm), nonfunctioning pancreaticoduodenal endocrine tumor? An analysis of 65 patients from the GTE. *World J Surg*, 30, 654–62.
27. Wohllk, N., Schweizer, H., Erlic, Z., 2010. Multiple endocrine neoplasia type 2. *Best Practice and Research*, 24, 371–387.
28. Wray, C.J., Rich, T.A., Waguespack, S.G., et al., 2008. Failure to recognize multiple endocrine neoplasia 2B: more common than we think? *Ann Surg Oncol*, 15, 293–301.
29. Zimmer, T., Stolzel, U., Bader, M., et al., 1996. Endoscopic ultrasonography and somatostatin receptor scintigraphy in the preoperative localisation of insulinomas and gastrinomas. *Gut*, 39, 562–568.

Стаття надійшла 10. 11. 2015

Після доопрацювання 02. 12. 2015

Прийнята до друку 15. 12. 2015

УДК: 616.71-007.234-06:616.72-002.2-053.5

МАРТА ДЖУС

РОЗВИТОК ОСТЕОПОРОЗУ У ПАЦІЄНТІВ З ЮВЕНІЛЬНИМ ІДІПАТИЧНИМ АРТРИТОМ

Національний медичний університет ім. Богомольця О.О.,
Київ, Україна, Dzhusm@yahoo.co.uk

Проведено літературний огляд розповсюдженості ювенільного ревматоїдного артриту, його варіантів перебігу та особливостей лікування. Звернено увагу на зв'язок ЮІА з остеопорозом. З'ясовано основні механізми розвитку локального та системного остеопорозу при ЮІА. Звернено увагу, що не лише глюкокортикоїди, а й наявність хронічного запалення, імобілізація та гіпотрофія впливають на розвиток остеопорозу. Особливу увагу звернено на зв'язок зросту пацієнта на ЮІА з остеопорозом і роль гормону росту та інсуліноподібний фактор росту І. Розглянуто вплив прозапальних цитокінів, які продукує синовіальна мембрана, таких як TNF, IL-1, IL-6, IL-17, у дорослих пацієнтів з ЮІА на резорбцію кістки. Виявлено, що активатор рецепторів ядерного фактора карра В (RANK) і його ліганд (RANKL) мають суттєве значення для остеокластогенезу і функції остеокластів. Доведено, що співвідношення матричних металопротеїназ (MMPs) до інгібіторів тканинної металопротеїнази 1 (TIMP1) відповідають за деструкцію хряща і периартикулярне ерозивне ураження кістки при ЮІА і є значно вищим при всіх формах ЮІА порівняно зі здоровими особами контрольної групи. Отже, своєчасне та ефективне лікування ЮІА у дітей та підлітків може поліпшити стан кісткової тканини. Пацієнти, які страждали ЮІА в дитячому та підлітковому віці могли втратити кісткову масу і тому належать до групи підвищеного ризику переломів на фоні остеопорозу.

Ключові слова: мінеральна щільність кісткової тканини, ювенільний ідіопатичний артрит у дорослих, прозапальні цитокіни, RANK, металопротеїнази, глюкокортикоїди.

Marta DZHUS

DEVELOPMENT OF OSTEOPOROSIS IN PATIENTS WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine,
Dzhusm@yahoo.co.uk

A literature review of various causes of osteoporosis in children and young adults with a history of Juvenile idiopathic arthritis (JIA) was conducted in the article. In Ukraine, the number of cases of JIA is 24/100000 annually, with the highest incidence documented in Chernihiv region (48/100000), and lowest — in Kherson and Ivano-Frankivsk regions (29 and 28/100000 respectively). Although it is traditionally believed that osteoporosis is inherent mainly to older people, young people with JIA often exhibit significant loss of bone mineral density (BMD). This is caused by several factors such as 1) the presence of chronic inflammation; 2) therapy with glucocorticoids (GC); 3) hypodynamia due to pain and marked hypotrophy of muscles. The role of various pro-inflammatory cytokines, RANK/RANKL, matrix metalloproteinases (MMPs) in BMD was analysed. Particular attention was paid to the connection of height of patients with JIA and osteoporosis and the role of growth hormone and insulin-like growth factor I. An important difference between JIA and rheumatoid arthritis in adults consists in growth delay in children with JIA: deceleration of growth, low height in adulthood, and local deceleration of growth in the areas of the inflamed joints. Significantly lower height was detected in 11% of children with JIA and in 41% of children with a systemic form of the disease. The influence of GC, metotrexate, biological treatment with underlying osteoporosis was discussed.

So, early diagnosis and effective treatment of JIA in children and adolescents may improve mineral bone density. However, patients suffering from JIA in childhood and adolescence can lose bone mass and, therefore, belong to the group with higher risk of bone fractures due to osteoporosis in older age.

Key words: bone mineral density, juvenile idiopathic arthritis in adults, proinflammatory cytokines, RANK, glucocorticoids.

Ювенільний ревматоїдний артрит (ЮРА) чи поняття, яке ширше використовують останнім часом – ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА), охоплює клінічно різномірну групу артритів невідомої етіології, які починаються у віці до 16 років. У промислово розвинених країнах захворюваність ЮІА становить 5–18, а поширеність ЮІА становить 30–150/100000 дітей віком до 16 років. В Україні кількість випадків ЮІА в рік становить 24/100000 дитячого населення, при чому найвища захворюваність задокументована у Чернігівській області (48/100000), а найнижча – у Херсонській та Івано-Франківській областях (29 та 28/100000, відповідно). ЮІА – це гетерогенна група захворювань, що об'єднує 7 основних варіантів, у тім числі олігоартрулярний, поліартрулярний і системний варіанти, які часто асоціюються з гіршим прогнозом та потребують інтенсивнішої терапії. Останнім часом особливу увагу приділяють проблемі розвитку остеопорозу (ОП) при ЮІА у молодих людей

залежно від варіанту перебігу захворювання. Хоча ОП називають «тихою» епідемією, тому що при безсимптомному перебігу його діагностують вже при наявності ускладнень, тобто переломів і традиційно вважають, що він притаманний переважно людям старшого віку, у молодих осіб з ЮІА нерідко виявляють значну втрату мінеральної щільності кісткової тканини (МЩК) (Povorozniuk, 2004). Це пов'язано з такими чинниками: 1) наявність хронічного запалення; 2) терапія глюкокортикоїдами (ГК); 3) гіподинамія через виражений болевий синдром та гіпотрофія м'язів. Відомо, що клінічна картина остеопорозу найчастіше є малосимптомною. При підозрі на остеопороз та для своєчасної діагностики рекомендовано проводити денситометрію за наявності таких клінічних ознак: тривалий, майже постійний біль у спині, через який є потреба у відпочинку протягом дня, зменшення зросту більше ніж на 3 см, або у випадку дітей та підлітків – відставання в зрості від однолітків. Проте дебютує остеопороз, на жаль, частіше ускладненнями, а саме низькоенергетичними переломами. Хоча ГК індукований ОП має високий рівень поширеності серед ревматичних захворювань, досить невеликій кількості пацієнтів, які перебувають на постійному лікуванні ГК, проводять адекватну діагностику остеопорозу та профілактичну терапію. Причиною цього може бути брак чіткого розуміння проблеми остеопорозу в дитячому віці, неповна оцінка ризиків ускладнень лікарем, висока складність основних принципів лікування та контролю за ним, недотримання режиму лікування пацієнтом. Отож, для боротьби з остеопенічним синдромом та з відставанням у зрості усім хворим з ЮІА треба проводити ретельний моніторинг активності захворювання та при неефективності або недоцільності базисної терапії її корекцію та особливо контроль прийому ГК, щоб максимально зменшити дози та тривалості прийому (Frolova et al., 2006). Остеопороз – системне захворювання скелета, яке характеризується зниженням кісткової маси, мікроструктурними пошкодженнями кісткової тканини, що призводять до збільшення крихкості кісток і підвищення ризику переломів (Consensus Development Conference 1991, World Health Organisation, 1994). За даними ВООЗ, ОП займає четверте місце після серцево-судинних захворювань, онкопатології і цукрового діабету. Зацікавлення тим зумовлено, з одного боку, його поширеністю, а з іншого – його наслідками, тобто переломами кісток кінцівок і хребта.

Остеопенія або остеопороз трапляються при всіх формах ЮІА, хоча найтипівішими є для системного та поліартикулярного варіантів захворювання. Зниження кісткової маси пов'язано з високою активністю захворювання і з кількістю залучених суглобів при ЮІА (Perpmueller et al., 1996; Henderson et al., 2000; Reed et al., 1993; Lien et al., 2003), а також зі зменшенням остеогенезу (Perpmueller et al., 1996; Reed et al., 1993). Зниження МЩК спостерігається у всіх ділянках скелета у дітей,

підлітків, а також у дорослих з ЮІА. У 40-52% дорослих пацієнтів з ЮІА, у дослідженні поперечного зрізу поперекового відділу хребта і стегна, виявлено низьку МЩК (Zak et al., 1999).

Відомо, що навіть повна ремісія захворювання у молодих людей, які досягли дорослого віку, не в змозі повністю нормалізувати МЩК у всіх ділянках скелета. За даними М. Haugen et al., у 229 дорослих молодих людей з ЮІА в анамнезі, в шийці стегна і в інших ділянках скелета спостерігалася стабільно низька МЩК (Haugen et al., 2000). В іншому дослідженні, тільки 41% молодих людей, які досягли дорослого віку з ЮІА в анамнезі мали остеопенію (остеопороз) (French et al., 2002). Терапія ГК може вповільнити розвиток оптимального піка кісткової маси у молодих пацієнтів. Деякі автори, що чим нижчий пік наростання кісткової маси, тим вищий ризик остеопорозу і ризик переломів у зрілому віці (Varonos et al., 1987; Badley and Ansell, 1960; Burnham et al., 2006).

Багато різних прозапальних факторів стимулюють диференціацію остеокластів з гематопоетичних попередників. Це призводить до генералізованої втрати кісткової маси, яка є спільною рисою для всіх варіантів ЮІА. Зміни кісткової тканини у пацієнтів з ЮІА пов'язані з локальною (навколосуглобовою остеопенією) і системною втратою кісткової маси (системним остеопорозом). Патофізіологія цього процесу є багатофакторною і охоплює, зокрема, дію прозапальних цитокінів і побічні ефекти ГК, що призначаються в комплексній терапії ЮІА. Клінічні дослідження у пацієнтів з ЮІА свідчать про надмірну активацію остеокластогенезу і пригнічення процесу формування кісток.

Медикаментозна терапія ГК може підвищити ризик розвитку остеопорозу й остеопенії. Руйнування хребта більше характерно для дітей, які отримують загальну дозу не менше 5 мг за преднізолоном, з тривалим ліжковим режимом, з низькою МЩК і з низькою концентрацією 25-гідроксिवітаміну D у сироватці крові (Varonos et al., 1987; Burnham et al., 2006). Особливо підвищений ризик перелому доведено у пацієнтів з ерозивним артритом, затримкою росту та високою кумулятивною дозою ГК. У дослідженні, проведеному у 103 пацієнтів з ЮІА, 23% мали принаймні один перелом за наявності порушення росту, суглобових ерозій і високої кумулятивної дози ГК; 56% з цих переломів були переломами хребта (Murray et al., 2000). Виявлена негативна кореляція між кістковою масою та кумулятивною дозою ГК у дітей (Bianchi, 2002; Canalis, 2005; Bianchi et al., 1999). У дитячому та підлітковому віці ГК можуть порушити фізіологічний процес накопичення кісткової маси, а також спричинити пригнічення піка кісткової маси, що призводить до збільшення ризику переломів у майбутньому. З іншого боку, метотрексат, який є найпоширенішим про-

тиривматичним препаратом у дітей, може викликати остеопенію у хворих дітей із злоякісними новоутвореннями, однак низькі дози метотрексату, які використовують при запальних захворюваннях, не впливають негативно на кісткову масу (Mandel et al., 2004; Cranney et al., 2001).

Крім того, зниження фізичної активності, м'язові атрофії, зумовлені високою активністю захворювання і обмеження рухів також пов'язані з втратою кісткової маси. Це все може призвести до системної або локальної затримки росту, а за відсутності профілактичних заходів розвитку остеопенічного синдрому при ЮРА, переломи кісток можуть розвиватися навіть у ранньому віці (Burnham et al., 2006). Міопатія зумовлена аутоімунним запаленням є однією з причин низького рівня м'язової маси у хворих з ЮІА. До процесу розвитку ЮІА залучені цитокіни синовіального походження та розчинні цитокіни. Прозапальні цитокіни (особливо TNF- α) стимулюють деградацію білків, інгібують диференціювання міоцитів і спричиняють їхній апоптоз (Roth et al., 2004; Burnham et al., 2006), про що свідчать дані м'язової біопсії (Lindehammar and Lindvall, 2004). ГК-міопатія може також сприяти зниженню м'язової маси (Gattorno, et al., 2002), що поряд зі зниженням фізичної активності пацієнтів з ЮІА порівняно зі здоровим населенням призводить до погіршення фізичного стану, збільшення ризику переломів (Rabinovich, 2000; Ma and Jones, 2003). У пацієнтів з ЮІА важливим є взаємозв'язок між ризиком перелому, мінеральною щільністю кісткової тканини і величиною м'язової маси. М'язова маса корелює з МЩК у різних ділянках скелета. Стан кісткової тканини у дітей з ЮІА (а також у здорових дітей) суттєво залежить від м'язової сили, яка впливає на скелет (Permueller et al., 1996; Roth et al., 2004). У початковій фазі захворювання виявлено зниження м'язової маси у всьому організмі та значне накопичення жирової тканини. Також продемонстровано підвищений ризик перелому передпліччя у здорових дітей і підлітків з низьким рівнем м'язової маси у всьому тілі і високим рівнем жирової маси (Goulding et al., 2001). За допомогою периферичної кількісної комп'ютерної томографії (ККТ) у 57 дітей з ЮІА виміряли МЩК в корковій і трабекулярній частині кістки передпліччя та її кістково-м'язову геометрію (Roth et al., 2004). У пацієнтів з ЮІА виявлено значно меншу площу поперечного перерізу м'язової маси. Це зниження особливо корелює з м'язовою силою, порушенням кісткової геометрії і зі значним зниженням товщини коркової частини кістки. Все це може бути пов'язане з підвищеним ризиком переломів. Периферійну ККТ також використовували для демонстрації зниження маси литкових м'язів, і МЩК в трабекулярній і корковій частині великогомілкової кістки пацієнтів з ЮІА (Felin et al., 2007).

Важлива відмінність між ЮІА і ревматоїдним артритом у дорослих полягає в затримці росту дітей з ЮІА: уповільненні темпів росту, низький ріст у зрілому віці і місцеве уповільнення зростання ділянок суглобів, в яких є запалення (Simon et al., 2002; Wang et al., 2002). Значно нижчий зріст (кінцевий зріст нижче -2 стандартного відхилення, SD), виявлений у 11% дітей з ЮІА, і у 41% дітей із системною формою захворювання (MacRae et al., 2006).

Існує багато причин затримки росту при ЮІА, з яких найважливішими є наявність хронічного запалення і тривала терапія ГК. З розвитком ремісії захворювання часто лінійний ріст збільшується, а то й нормалізується.

Гормон росту (ГР) і інсуліноподібний фактор росту I (IGF-I) – найважливіші регулятори постнатального росту. У дітей з ЮІА і вираженою затримкою росту описано нормальну пульсуючу секрецію гормону росту та низький рівень IGF-I (резистентність до гормону росту). Прозапальні цитокіни лінійно впливають на ріст дітей за рахунок системної дії та за рахунок місцевого впливу на зону росту хряща довгих кісток (MacRae et al., 2006). Підвищений синтез інтерлейкіну 6 (IL-6) і інтерлейкін-1 бета (IL-1 β) прискорює деградацію інсуліноподібного фактору росту I зв'язуючого білка 3 (IGFBP-3), що призводить до зниження рівня IGF-I і затримки росту. Важливу роль у порушенні росту займає апоптоз хондроцитів, що запускається фактором некрозу пухлини альфа (TNF) за допомогою Fas-асоційованого домену смерті (FADD) (MacRae et al., 2006). Призначення гормону росту може бути ефективним при лікуванні затримки росту, зумовленої хронічним запаленням і тривалою терапією ГК (Saha et al., 2004). Хоча відомо, що гормон росту є ефективним стимулятором продукції колагену і поліпшує темп росту пацієнта при ЮІА (Simon et al., 2000; Touati et al., 2000; Rooney et al., 2000), довгострокові контрольовані дослідження потрібні, щоб визначити вплив гормону росту на кісткову масу, обмін кісткової тканини, і ризиків лікування гормоном росту (Bechtold et al., 2001). У дорослих пацієнтів з завершеним лінійним ростом і важким остеопорозом, переривчасте призначення препарату паратгормону (теріпаратид) ефективно відновлює раніше втрачену кісткову структуру (Neer et al., 2001).

Відомо, що кісткова тканина – динамічна система, в якій протягом життя постійно відбуваються цикли ремоделювання (старіння, руйнування і утворення нової кістки). До недавня це захворювання розглядали як хвороба тільки літніх людей, що пов'язували з втратою кісткової маси. Проте сьогодні доведено, що витoki ОП є в дитячому віці, коли відбувається інтенсивне збільшення кісткової маси (Henderson et al., 2000; Reed et al., 1993). У дитячому віці кістка піддається інтенсивному ремоделюванню. Особливо виражені процеси росту, гістологічного дозрівання та мінералізації.

лізації в ранньому віці, препубертатному і пубертатному періодах. Зазначені процеси створюють для кістки особливі умови, коли вона стає надчутливою до будь-яких несприятливих впливів.

Як відомо, закладення і розвиток скелета починається з 2-го місяця внутрішньоутробного розвитку і продовжується до 25–30 років. Вікові зміни скелета найпомітніші в перші два роки постнатального періоду, у віці 8–10 років і в період статевого дозрівання, коли відбуваються інтенсивні процеси лінійного росту. Особливого значення надають періоду статевого дозрівання, тому що до його завершення рівень кісткової маси у багатьох ділянках скелета досягає 86%, а в окремих ділянках – 100% кісткової маси дорослої людини. Ріст тісно пов'язаний з розвитком органів і систем дитини, призводить до появи кількісних відмінностей у структурі та функціях органів і систем організму, що розвивається. Щодо кісток скелета процеси росту характеризуються збільшенням лінійних розмірів кісток (Lien et al., 2003; Zak et al., 1999). У дітей на тлі інтенсивних ростових процесів може виникати дисоціація між темпами росту кісток скелета та рівнем забезпечення кальцієм, що і призводить до розвитку остеопенії або навіть остеопорозу. При дефіциті споживання кальцію остеопенія і остеопороз не зникають у разі завершення ростових процесів (Haugen et al., 2000; French et al., 2002; Varonos et al., 1987). Розвиток кісткової системи пов'язують не тільки з каскадом процесів у клітинах і тканинах, а й з накопиченням мінералу, збільшенням кісткової мінеральної щільності з віком. Порушення формування кісткового матриксу і його мінералізації може бути пов'язано з поліморфізмом генів рецепторів вітаміну D, естрогену і колагену I типу. При ОП страждає кортикальна та трабекулярна кісткова тканина. Хребет на 95% складається з трабекулярної тканини, тоді як у стегнової кістки її вміст становить 20%. Відомо, що процеси ремоделювання відбуваються активніше в трабекулярній кістці, тому ознаки ОП раніше з'являються в хребцях. Витончення трабекул і порушення їхньої структури розцінюють як основний дефект при ОП, бо в умовах порушеного ремоделювання достатнє формування нової кісткової тканини є неможливим і кісткові втрати стають незворотними.

Дослідження маркерів остеогенезу та резорбції кісткової тканини є не однозначними. Однак більшість досліджень виявили переважання кісткової резорбції над остеогенезом (Henderson et al., 2000), інші навпаки, засвідчують зниження утворення кісткової тканини (Permueller et al., 1996; Reed et al., 1993; Hillman et al., 1994). Зниження остеогенезу в процесі росту підлітків заважає ривку досягнення піка кісткової маси і збільшує ризик переломів у зрілому віці (Permueller et al., 1996; Varonos et al., 1987; Badley and Ansell, 1960). Підвищення маркерів остеогенезу пов'язано з успішним лікуванням захворювання (Reed et al., 1993).

У препубертатном у періоді дітей з активним ЮІА переважання маркерів кісткової резорбції над низьким рівнем маркерів остеогенезу корелює з лабораторними показниками активності захворювання, а саме у дітей з поліартикулярним варіантом ЮІА (Permueller et al., 1996; Reed et al., 1993; Hillman et al., 1994; G ó r s k a et al., 2008). Крім високої активності захворювання, зниження концентрації біохімічних кісткових маркерів і низьку МЦК виявили у пацієнтів з деструкцією суглобів і тривалишим терміном захворювання (Hillman et al., 1994). Згідно з Pereira та іншими, остеогенез у пацієнтів з ЮІА пригнічений у період з раннього до середнього статевого дозрівання, тоді як у старших пацієнтів з ЮІА основним фактором втрати кісткової маси є підвищення кісткової резорбції (Pereira et al., 1999). Отож, так само як і у дорослих пацієнтів з ревматоїдним артритом, у дорослих пацієнтів з ЮІА за надлишкову резорбцію кістки відповідають прозапальні цитокіни, які продукує синовіальна мембрана (Goldring, 2003). Прозапальні цитокіни, такі як TNF, інтерлейкін 1 (IL-1), інтерлейкін 6 (IL-6) інтерлейкін 17 (IL-17), наявні в уражених артритах суглобів можуть викликати надмірний остеокластогенез (Strand and Kavanaugh, 2004; Viswanathan and Sylvester., 2008; Wei et al., 2005; Thomson et al., 1987). Доведено, що TNF не тільки значно підвищує резорбцію кістки, а також послаблює остеобластогенез і остеогенез (Thomson et al., 1987). IL-1 також прискорює дозрівання остеокластів (Viswanathan and Sylvester., 2008). Відомо, що лікування антитілами до TNF у пацієнтів з ревматоїдним артритом значно зменшує суглобові ерозії (Jimi et al., 1999). IL-17, який виробляється Т-лімфоцитами (McInnes and Schett, 2007) індукує диференціацію остеокластів за рахунок збільшення експресії RANKL і RANK. Навпаки, IL-17 пригнічує експресію остеопротегерину в остеобластах, внаслідок чого резорбція кісткової тканини переважає над остеогенезом, що призводить до втрати кісткової тканини (Viswanathan and Sylvester., 2008; Brabnikova Maresova, 2011). Активатор рецепторів ядерного фактора кппа В (RANK) і його ліганд (RANKL) мають суттєве значення для остеокластогенезу і функції остеокластів (Brabnikova Maresova, 2011). Остеопротегерин (OPG), що продукується остеобластами, є розчинним рецептором – так званою пасткою для RANKL. OPG зв'язується з RANKL, блокує його і запобігає активації RANK, що призводить до активації остеокластогенезу (Brabnikova Maresova, 2011). Збільшення співвідношення RANKL/OPG свідчить про переважання кісткової резорбції над утворенням кісткової тканини. У дорослих з ревматоїдним артритом виявлено збільшення рівня RANKL у синовіальній рідині та підвищення концентрації RANKL в сироватці. Збільшення співвідношення RANKL/OPG спостерігалось у дітей з ювенільним дерматоміозитом і у пацієнтів з ЮІА ([54, 55]. У пізнішому дослідженні у пацієнтів з ЮІА виявлено, що

підвищення концентрації OPG в сироватці крові не було достатнім, щоб компенсувати підвищений рівень RANKL (Rouster-Stevens et al., 2007). При всіх формах ЮІА в сироватці крові виявляється збільшена концентрація RANKL (Rouster-Stevens et al., 2007). У субпопуляції 30 дівчаток з ерозивним поліартикулярним варіантом ЮІА з високою активністю також виявлено збільшення співвідношення RANKL/OPG, і в синовіальній рідині у пацієнтів з поліартикулярним і з ентезит-асоційованим варіантами ЮІА (Rouster-Stevens et al., 2007). Біологічні препарати, які використовують для лікування дітей з ЮІА, такі як інфлексимаб і етанерцепт, значно зменшують активність захворювання (Falcini et al., 1996). Позитивний вплив лікування антитілами до TNF α також доведено і на скелет в цілому. Simonini перший продемонстрував збільшення маси кісткової тканини після 1 року лікування етанерцептом дітей з ЮІА; зниження втрати кісткової маси пов'язано з терапевтичною відповіддю у вигляді зниження активності захворювання. Етанерцепт також покращує лінійний ріст у дітей з ЮІА (Simonini et al., 2005).

Ступінь ураження кісткової тканини при ревматичних запальних процесах залежить від віку та зрілості кісткової тканини. У дітей з ЮІА зниження утворення і функції остеобластів може сприяти втраті кісткової маси (Saha et al., 2004; Pereira et al., 1999). Прозапальні цитокіни (особливо TNF) стимулюють вироблення інгібіторів білків Wnt сигнального шляху, особливо склеростину і Dickkopf 1 (DKK-1) і у підсумку інгібують диференціацію остеобластів (Diarra et al., 2007). Блокада DKK-1 пов'язана зі стимуляцією продукції OPG остеобластами з наступним зниженням кісткової резорбції (Diarra et al., 2007). Важливість Wnt білків у розвитку ЮІА підтверджено в дослідженні поліморфізму Wnt-1.

Відомо, що матричні металопротеїнази (MMPs) відповідають за деструкцію хряща і периартикулярне ерозування кістки при ЮІА (Gattorno et al., 2002; Peake et al., 2005). MMP1/інгібітор тканинної металопротеїнази 1 (TIMP1) і співвідношення MMP3/TIMP1 значно вищі при всіх формах ЮІА порівняно зі здоровими особами контрольної групи. Ці співвідношення значно корелюють з активністю захворювання і можуть слугувати ефективними біомаркерами для моніторингу перебігу захворювання (Peake et al., 2005). Відомо, що антирезорбційну дію мають амінобісфосфонати. В багатьох дослідженнях вивчали вплив на МЩК у хворих на ЮІА препаратів кальцію іта вітаміну D, кальцитоніну і амінобісфосфонатів (Reed et al., 1993; Falcini et al., 1996). Водночас дослідження охоплювали лікування невеликої кількості пацієнтів з різними варіантами ЮІА, тому подальше вивчення цієї проблеми актуальне.

ВИСНОВКИ

Отже, своєчасне й ефективне лікування ЮІА у дітей і підлітків може поліпшити стан кісткової тканини. Пацієнти, які страждали ЮІА в дитячому та підлітковому віці, могли втратити кісткову масу, тому належать до групи підвищеного ризику переломів на фоні остеопорозу. Важливо якомога швидше виявляти пацієнтів з підвищеним ризиком переломів за допомогою клінічних та інструментальних методів дослідження. У дорослих пацієнтів із закритими зонами росту треба не тільки знизити кісткову резорбцію, але також підтримувати утворення нової здорової кісткової маси. Подальше вивчення причин розвитку остеопорозу у молодих осіб з ЮІА в анамнезі та ефективних методів його корекції є актуальним.

БІБЛІОГРАФІЧНІ ПОСИЛАННЯ

1. Povorozniuk V.V., 2004. Zahvorjuvannja kistkovo-m'jazovoi' systemy v ljudej riznogo viku (vybrani lekciï', ogljady, statti) [Diseases of the musculoskeletal system in people of all ages (selected lectures, reviews, articles)]: In 2 v. K., 480. (in Ukrainian)
2. Frolova T.V., Ohapkina O.V., Berus V.V., 2006. Osteoporoz u detej i podrostkov: sovremennyj vzgljad na problemu (chast' 2). [Osteoporosis in children and adolescents: a modern view on the issue (part 2)]. Child Health.; 2 (2), 76-78. (in Russian)
3. Pepmueller P. H., Cassidy J. T., Allen S. H., Hillman L. S., 1996. Bone mineralization and bone mineral metabolism in children with juvenile rheumatoid arthritis. Arth.&Rheum. 39 (5), 746–757.
4. Henderson C. J., Specker B. L., Sierra R. I., Campaigne B. N., Lovell D. J., 2000. Total-body bone mineral content in non-corticosteroid-treated postpubertal females with juvenile rheumatoid arthritis: frequency of osteopenia and contributing factors. Arth.&Rheum. 43 (3), 531–540.
5. Reed A. M., Haugen M., Pachman L. M., Langman C. B., 1993. Repair of osteopenia in children with juvenile rheumatoid arthritis. J. of Ped. 122 (5), 693–696.
6. Lien G., Flatø B., Haugen M. et al., 2003. Frequency of osteopenia in adolescents with early-onset juvenile idiopathic arthritis: a long-term outcome study of one hundred five patients. Arth.&Rheum. 48 (8), 2214–2223.
7. Zak M., Hassager C., Lovell D. J., Nielsen S., Henderson C. J., Pedersen F. K., 1999. Assessment of bone mineral density in adults with a history of juvenile chronic arthritis: a cross-sectional long-term followup study. Arth.&Rheum. 42 (4), 790–798.

8. Haugen M., Lien G., Flatøet B., 2000. Young adults with juvenile arthritis in remission attain normal peak bone mass at the lumbar spine and forearm. *Arth.&Rheum.* 43 (7), 1504–1510.
9. French A. R., Mason T., Nelson A. M. et al., 2002. Osteopenia in adults with a history of juvenile rheumatoid arthritis. A population based study. *J. of Rheum.* 29 (5), 1065–1070.
10. Varonos S., Ansell B. M., Reeve J., 1987. Vertebral collapse in juvenile chronic arthritis: its relationship with glucocorticoid therapy. *Calcified Tissue International.* 41 (2), 75–78.
11. Badley B. W., Ansell B. M., 1960. Fractures in still's disease. *An. of the Rheum. Dis.* 19, 135–142.
12. Burnham J. M., Shults J., Weinstein R., Lewis J. D., Leonard M. B., 2006. Childhood onset arthritis is associated with an increased risk of fracture: a population based study using the General Practice Research Database. *An. of the Rheum. Dis.* 65 (8), 1074–1079.
13. Murray K., Boyle R. J., Woo L. P., 2000. Pathological fractures and osteoporosis in a cohort of 103 systemic onset juvenile idiopathic arthritis patients. *Arth.&Rheum.* 43: supplement, S119.
14. Bianchi M. L., 2002. Glucorticoids and bone: some general remarks and some special observations in pediatric patients. *Calcified Tissue International.* (5), 384–390.
15. Canalis E., 2005. Mechanisms of glucocorticoid action in bone. *Current Osteoporosis Reports.* 3 (3), 98–102.
16. Bianchi M. L., Cimaz R., Galbiati E., Corona F., Cherubini R., Bardare M., 1999. Bone mass change during methotrexate treatment in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Osteoporosis Internat.* 10 (1), 20–25.
17. Mandel K., Atkinson S., Barr R. D., Pencharz P., 2004. Skeletal morbidity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J. of Clin. Oncol.* 22 (7), 1215–1221.
18. Cranney A. B., McKendry R. J., Wells et al G. A., 2001. The effect of low dose methotrexate on bone density. *J. of Rheum.* 28 (11), 2395–2399.
19. Roth J., Palm C., Scheunemann I., Ranke M. B., Schweizer R., Dannecker G. E., 2004. Musculoskeletal abnormalities of the forearm in patients with juvenile idiopathic arthritis relate mainly to bone geometry. *Arth.&Rheum.* 50 (4), 1277–1285.
20. Burnham J. M., Shults J., Sembhi H., Zemel B. S., Leonard M. B., 2006. The dysfunctional muscle-bone unit in juvenile idiopathic arthritis. *J. of Musculoskeletal Neuronal Interactions.* 6 (4), 351–352.

21. Lindehammar H., Lindvall B., 2004. Muscle involvement in juvenile idiopathic arthritis. *Rheum.* 43 (12), 1546–1554.
22. Gattorno M., Vignola S., Falcini et al. F., 2002. Serum and synovial fluid concentrations of matrix metalloproteinases 3 and its tissue inhibitor 1 in juvenile idiopathic arthritides. *J. of Rheum.* 29 (4), 826–831.
23. Rabinovich C. E., 2000. Bone mineral status in juvenile rheumatoid arthritis. *J. of Rheum.* 27(58), 34–37.
24. Ma D., Jones G., 2003. Television, computer, and video viewing; physical activity; and upper limb fracture risk in children: a population-based case control study, *J. of Bone and Mineral Research.* 18 (11), 1970–1977.
25. Goulding A., I. E. Jones, R. W. Taylor, S. M. Williams, and P. J. Manning, 2001. Bone mineral density and body composition in boys with distal forearm fractures: a dual-energy x-ray absorptiometry study. *J. of Pediatrics.* 139 (4), 509–515.
26. Felin E. M. O., Prahalad S., Askew E. W., Moyer- Mileur L. J., 2007. Musculoskeletal abnormalities of the tibia in juvenile rheumatoid arthritis. *Arth.&Rheum.* 56 (3), 984–994.
27. Simon D., Fernando C., Czernichow P., Prieur A.M., 2002. Linear growth and final height in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with longterm glucocorticoids. *J. of Rheum.* 29 (6), 1296–1300.
28. Wang S. J., Yang Y. H., Lin Y. T., Yang C. M., Chiang B. L., 2002. Attained adult height in juvenile rheumatoid arthritis with or without corticosteroid treatment. *Clin. Rheum.* 21 (5), 363–368.
29. MacRae V. E., Farquharson C., Ahmed S. F., 2006. The pathophysiology of the growth plate in juvenile idiopathic arthritis. *Rheum.* 45 (1): 11–19.
30. Saha M. T., Haapasaari J., Hannula S., Sarna S., Lenko H. L., 2004. Growth hormone is effective in the treatment of severe growth retardation in children with juvenile chronic arthritis. Double blind placebo-controlled followup study. *J. of Rheum.* 31 (7), 1413–1417.
31. Simon D., Prieur A. M., Czernichow P., 2000. Treatment of juvenile rheumatoid arthritis with growth hormone. *Hormone Research.* 53 (1): supplement, 82–86.
32. Touati G., Ruiz J. C., Porquet D., Kindermans C., Prieur A. M., Czernichow P., 2000. Effects on bone metabolism of one year recombinant human growth hormone administration to children with juvenile chronic arthritis undergoing chronic steroid therapy. *J. of Rheum.* 27 (5), 1287–1293.
33. Rooney M., Davies U. M., Reeve J., Preece M., Ansell B. M., Woo P. M. M., Bone

- mineral content and bone mineral metabolism: changes after growth hormone treatment in juvenile chronic arthritis. *J. of Rheum.* 2000; vol. 27 (4): 1073–1081.
34. Bechtold S., Ripperger P., Mu hlbayer et al. D., GH therapy in juvenile chronic arthritis: results of a two-year controlled study on growth and bone. *J. of Clin. Endocrin. and Metabol.* 2001; vol. 86 (12): 5737–5744.
 35. Neer R. M., Arnaud C. D., Zanchetta et al. J. R., 2001. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *The New Engl. J. of Med.* 344 (19), 1434–1441.
 36. Hillman L., Cassidy J. T., Johnson L., Lee D., Allen S. H., 1994. Vitamin D metabolism and bone mineralization in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J. of Ped.* 124 (6), 910–916.
 37. Górska A., Urban M., Bartnicka M., Zelazowska – Rutkowska B., Wysocka J., 2008. Bone mineral metabolism in children with juvenile idiopathic arthritis. *Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja.* 10 (1), 54–62.
 38. Pereira R. M. R., Falco V., Corrente J. E., Chahade W. H., Yoshinari N. H., 1999. Abnormalities in the biochemical markers of bone turnover in children with juvenile chronic arthritis. *Clin. and Exp. Rheum.* 17 (2), 251–255. Goldring S. R., 2003. Pathogenesis of bone and cartilage destruction in rheumatoid arthritis. *Rheum.* 42 (2), supplement, ii11–ii16. Strand V., Kavanaugh A. F., 2004. The role of interleukin-1 in bone resorption in rheumatoid arthritis, *Rheumatology.* 43 (3), iii10–iii16. Viswanathan A., Sylvester F. A., 2008. Chronic pediatric inflam-matory diseases: effects on bone. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders.* 9 (2), 107–122.
 39. Wei S., Kitaura H., Zhou P., Patrick Ross F., Teitelbaum S. L., 2005. IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis. *J. of Clin. Invest.* 115 (2), 282–290.
 40. Thomson B. M., Mundy G. R., Chambers T. J., 1987. Tumor necrosis factors α and β induce osteoblastic cells to stimulate osteoclastic bone resorption, *Journal of Immunology.* 138 (3), 775–779.
 41. Jimi E., Nakamura I., Duong et al. L.T., 1999. Interleukin 1 induces multinucleation and bone-resorbing activity of osteoclasts in the absence of osteoblasts/stromal cells. *Experiment. Cell Res.* 247 (1), 84–93.
 42. McInnes I. B., Schett G., 2007. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Immun.* 7 (6), 429–442.
 43. Brabnikova Maresova K., 2011. Secondary Osteoporosis in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis Research *J. of Osteoporosis.* 7, 10.4061
 44. Rouster-Stevens K. A., Langman C. B., Price et al. H. E., 2007. RANKL: osteoprotegerin

- ratio and bone mineral density in children with untreated juvenile dermatomyositis. *Arth.&Rheum.* 56 (3), 977–983.
45. Simonini G., Giani T., Stagi S., de Martino M., Falcini F., 2005. Bone status over 1 yr of etanercept treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol.* 44 (6), 777–780.
46. Falcini F., Trapani S., Ermini M., Brandi M.L., 1996. Intra-venous administration of alendronate counteracts the in vivo effects of glucocorticoids on bone remodeling. *Calcified Tissue Internat.* 58 (3), 166–169.
47. Li Y., Li A., Strait K., Zhang H., Nanes M. S., Weitzmann M. N., 2007. Endogenous TNF α lowers maximum peak bone mass and inhibits osteoblastic smad activation through NF- κ B. *J. of Bone and Mineral Res.* 22 (5), 646–655.
48. Diarra D., Stolina M., Polzer et al., 2007. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nature Med.* 13 (2), 156–163.
49. Peake N. J., Khawaja K., Myers et al., 2005. Levels of matrix metalloproteinase (MMP)-1 in paired sera and synovial fluids of juvenile idiopathic arthritis patients: relationship to inflammatory activity, MMP-3 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in a longitudinal study. *Rheumatol.* 44 (11), 1383–1389.

Стаття надійшла 17. 10. 2015

Після доопрацювання 11. 10. 2015

Прийнята до друку 15. 12. 2015

УДК: 616.392/.33–018.73: 615.212

John WALLACE¹, Irena PSHYK-TITKO², Marcelo N. MUSCARA³, Nazar BULA²,
Yaroslav Pavlovsky², Elene GAVRILUK², Oksana ZAYACHKIVSKA²

INFLUENCE OF HYDROGEN SULFIDE-RELEASING ASPIRIN ON MUCOSAL INTEGRITY OF ESOPHAGEAL AND GASTRIC MUCOSA

¹University of Calgary, Calgary, Canada; wallacej@ucalgary.ca

²Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine;
ozayachkivska@gmail.com

³Institute of Biomedical Sciences, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

Introduction. Aspirin is one of the widely prescribed antiplatelet and anti-inflammatory drugs and last data expanded its role into complex biological processes such as cancerogenesis, despite the fact that its effects for peptic ulcer or gastrointestinal (GI) bleeding, which can develop even in an achlorhydric environment, are well known. Recent extensive research of activities of hydrogen sulfide (H_2S) has proven that the addition of H_2S -releasing moiety to the classical nonsteroid anti-inflammatory drugs (NSAID) results in GI cytoprotective activity.

The aim of this study was to evaluate dose-dependent effects of a novel NSAID- H_2S compound - ATB 340 (Antibe Therapeutics Inc), hydrogen sulfide-releasing derivative of aspirin, 4-(5-thioxo-5H-dithiol-3-yl) phenyl 2-acetoxybenzoate (H_2S -aspirin) vs classical aspirin (ASA) on esophageal and gastric mucosal integrity.

Methods: A blind, randomized study on rats treated with single administration of the vehicle (control), ASA (in the doses 3.0; 10.0; 30.0; 100.0 mg/kg) and ATB-340 (in the doses 5.25; 17.5; 52.5; 175.0 mg/kg) with a vehicle (1.0 ml of 1% carboxymethylcellulose) and 7-days administration of ASA (3.0 and 10.0 mg/kg) and ATB-340 (5.25 and 17.5 mg/kg) was done. The damage of the esophageal mucosa (EM) and gastric mucosa (GM) was estimated by macro- and microhistological analyses using damage scores; endothelial leukocyte adherence was examined using intravital microscope before and after ASA and ATB-340 administration.

Results: Treatment by ATB-340 resulted in cytoprotective effect and lower grade of EM and GM lesions with damage score being twice less than ASA. Effective cytoprotective and an anti-inflammatory dose of ATB-340 was 17.5 mg/kg during single or 7-day administration. Treatment by ATB-340 (in the dose of 17.5 mg/kg) vs ASA exerted a strong anti-inflammatory effect by decreasing leukocyte adherence 4 times vs ASA and showing vasoprotective effect.

Conclusion: H_2S -aspirin exerts strong cytoprotective and anti-inflammatory dose-dependent effects on EM and GM. An effective anti-inflammatory and vasoprotective dose of H_2S -aspirin with low risk of damage of GI mucosal barrier is 17.5 mg/kg.

Key words: Aspirin, H_2S , mucosal barrier, leukocyte adherence, esophagus, stomach.

Джон ВОЛЛАС¹, Ірена ПШИК-ТІТКО², Марчело МУСКАРА³, Назар БУЛА²,
Ярослав ПАВЛОВСЬКИЙ², Олена ГАВРИЛЮК², Оксана ЗАЯЧКІВСЬКА²

ВПЛИВ ГІДРОГЕН СУЛЬФІД-ВИВІЛЬНЮВАЛЬНОГО АСПІРИНУ НА ЦІЛІСНІСТЬ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ СТРАВОХОДУ ТА ШЛУНКУ

¹Університет Калгарі, Калгарі, Канада; wallacej@ucalgary.ca;

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна;
ozayachkivska@gmail.com

³Інститут біомедичних наук, Університет Сан-Пауло, Сан-Пауло, Бразилія

Вступ: Аспірин є одним з препаратів, який часто призначають як дезагрегант і протизапальний засіб, але останні дані свідчать про його лікувальний вплив для комплексних біологічних процесів – канцерогенез тощо, незважаючи на добре знані побічні ефекти (утворення пептичних виразок або шлунково-кишкових кровотеч), що можуть розвинутися навіть за умов ахлоргідрії. Останні інтенсивні дослідження активності гідроген-сульфіду (H_2S) довели, що додавання H_2S -вивільнювальної частки до класичних нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) дає змогу змогу активувати природні цитопротекторні механізми в шлунково-кишковому тракті (Wallace, 2007–2015).

Мета дослідження – оцінити дозо-залежні ефекти новітньої сполуки H_2S -НПЗП – АТВ 340 (Antibe Therapeutics Inc.), похідної аспірину – гідроген-сульфід вивільнювального аспірину, 4-(5-тіоксо-5Н-діміол-3-іл) феніл 2-ацетоксibenзоату (H_2S -аспірину) vs класичного аспірину (ASA) на цілісність слизової оболонки стравоходу та шлунка.

Методи: Подвійні сліпі рандомізовані дослідження проведено на щурах, які отримували разово плацебо (контроль), ASA (у дозах 3.0; 10.0; 30.0; 100.0 мг/кг) або АТВ-340 (у дозах 5.25; 17.5; 52.5; 175.0 мг/кг); та впродовж 7-денного введення ASA (у дозах 3.0 та 10.0 мг/кг) і АТВ-340 (5.25 та 17.5 мг/кг); препарати змішували з плацебо; як плацебо використовували 1.0 мл 1% карбоксиметилцелюлози. Дослідження стану слизової оболонки стравоходу (COC) та слизової оболонки шлунка (СОШ) було проведено за допомогою аналізу макро- і мікроскопічних змін; пошкодження СОС і СОШ ранжовано за індексом ураження; адгезію лейкоцитів до ендотелію судин – за допомогою інтравітальної мікроскопії до та після введення аспірину та АТВ-340.

Результати: Виявлено, що АТВ-340 володіє захисною дією на СОС та СОШ, індекс ураження вдвічі нижчий vs ASA. Ефективною цитопротекторною та протизапальною дозою АТВ-340 є 17.5 мг/кг за умов разового та 7-денного застосування. Продемонстровано, що АТВ-340 у дозі 17.5 мг/кг ефективно знижувало лейкоцитарну адгезію у 4 рази порівняно до дії ASA, підтверджуючи протизапальну дію і здатність змінювати адгезивні властивості ендотелію.

Висновки: H_2S -аспірин має виразну протизапальну дозо-залежну дію та цитопротекторними властивостями на СОС та СОШ. Ефективна протизапальна та вазопротекторна доза з малим ризиком ураження слизової шлунково-кишкового тракту H_2S -аспірину – 17.5 мг/кг.

Ключові слова: Аспірин, H_2S , слизовий бар'єр, адгезія лейкоцитів, стравохід,

илушок.

INTRODUCTION

The therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) has become widespread nowadays (Schrör K., 2015). Aspirin (acetylsalicylic acid), one of the common NSAIDs, has been broadly used in medical practice for 130 years. Experimental and clinical studies have shown that acetylsalicylic acid can be used for treatment purpose as an anti-fever or strong anti-aggregatory compound, anti-inflammatory painkiller, or for both treatment and prophylactic purposes for endothelial dysfunction in cardiovascular diseases, as well as breast, neck, esophageal, colon, prostate, and lung cancer chemoprevention (Sadeghi, 2008; Chan and Ladabaum, 2015; Macfarlane et al., 2015). Many enzymes are acetylated and modified by aspirin. Thus, this process is irreversible; the enzymatic properties of the targeted enzyme are changed. Aspirin's acetylating property is not intrinsic to other NSAIDs. Since the time of discovery of the 1982 Nobel Prize winner Sir John R. Vane establishing that major aspirin's targets are cyclooxygenases (COXs) at low antiplatelet doses (75 to 325 mg/day), which prevents the production of prostaglandins (PGs) and thromboxane A₂ from arachidonic acid (Higgs et al., 1987; Schrör, 2015), it has been well-known that aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory preparations cause a number of side effects. Most dangerous ones are related to the cytolytic effect on mucosal barrier in gastrointestinal (GI) organs in people with a changed pattern of arachidonic acid metabolism, inducing hemorrhage and ulceration (Vane, 1971-2002; Wallace, 1990-2015;). At the same time, according to scientific data, a combination of aspirin with acid suppression therapy using proton pump inhibitors (PPI therapy), which has become widespread in prevention of GI mucosal injury, is controversial (Dang et al, 2010; Kuramoto et al, 2013; Goldstein and Cryer, 2015). Moreover, latest data attest that this kind of treatment is not very effective in NSAIDs-associated oesophageal injury because it has no effect on postprandial acid reflux (proximal "acid pocket"), causes dysmotility of the stomach and the esophagus, changes the anti-reflux barrier, does not eliminate the effects of bile, a permanent component of the refluxate, and specifically bile acids and trypsin, and causes a change of the natural microflora, which, according to numerous reports, is the main pathogenic agent for mutagenesis and the onset of oncological diseases (Saunders, 2006; Sheen and Triadafilopoulos, 2011; Freedberg et al., 2014; Hvid-Jensen et al, 2014; Nasser et al., 2015; Saunders and Frellick, 2015). Also, an induction of hypergastrinemia causes oxyntic cell hyperplasia, increased parietal cell mass, glandular dilatations and stimulation of enterochromaffin-like cells to release chromogranin and histamine, raising their concentrations in serum, which are links of the oncogenesis chain (Dang et al., 2010) or induced mucosal injury in upper part of GI tract (Zayachkivska O, 2014). Moreover,

last data has shown that co-therapy of aspirin and PPI can be implicated in vitamin B12 deficiency (Lam et al, 2013), osteopenia (Ngamruengphong et al, 2011), or pneumonia (Eom et al 2011).

Former and recent data have demonstrated that non-organic Sulfhydryl compounds or synthesis of the natural gasotransmitter hydrogen sulfide (H_2S) plays a major role in several physiological processes, including cytoprotection, local blood flow, inflammation and changes of adhesive properties of endothelium and platelet aggregation (Satoh et al., 1990; Wallace J, 1990-2014; Gao et al. 2015), and can decrease GI complications related to NSAIDs (Goldstein and Cryer, 2015; Herrera et al., 2015; Kodela et al, 2015). H_2S is the key to controlling vascular permeability; it participates in the formation of the so-called “hemodilution barrier” of GI mucosal integrity (Zanardo et al., 2006). Vasoprotective effects of H_2S can prevent the side effects of NSAIDs causing erosive lesions or ulcer of GI mucosa, as demonstrated by the effects of using H_2S -enriched drugs, for instance, S-diclofenac or ATB 337 (Wallace JL, 2007–2015; Chan and Wallace, 2013); H_2S -releasing naproxen derivative, ATB-346 (Fomenko et al, 2014; Blackler et al, 2014; Wallace, 2015; Zayachkivska et al, 2015). Additionally, several studies of different substances named H_2S -realizing aspirin in vitro and in vivo have shown the ability to decrease oxidative stress (Rossoni et al., 2010; Liu et al., 2012; Huang et al., 2014), as well as strong antithrombotic effects (Pircher et al., 2012). Therefore, the first aim of our research was to compare the effects of novel H_2S -enriched NSAIDs derivative – ATB-340 (H_2S -aspirin) (Fig.1) with effects of aspirin in regard to the integrity of the epithelial barrier of the stomach; the second aim was to determine an effective and safe dose of ATB-340 for mucosal integrity in upper part of GI tract by its single or 1 week treatment.

MATERIALS AND METHODS

Male rats weighing 180-220 g were used in our study in accordance with the norms of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes, as well as of the University Committee on Bioethics (protocol No 5 of 17.05.2014).

Rats were maintained under a constant 12 h light/dark cycle and an ambient temperature of 21-23° C, and fed according to a standard diet. Animals were deprived of food for 18 h before the experiment but had free access to water. The rats were anesthetized with sodium pentobarbital (BioLab, Brazil) in the dose of 60 mg/kg intraperitoneally (ip). Six rats were used in each group. The aspirin-related lesions of esophageal and gastric mucosa were induced via single oral administration of aspirin (Sigma-Aldrich, USA) in a vehicle (1.0 ml) of 1% carboxymethylcellulose in the doses of 3.0, 10.0, 30.0, and 100.0 mg/kg. ATB-340

(4-(5-thioxo-5H-dithiol-3-yl) phenyl 2-acetoxybenzoate; H₂S-aspirin), a novel hydrogen sulfide-releasing derivative of aspirin (Antibe Therapeutics Inc; Fig.1), was tested in the doses of 5.25, 17.5, 52.5, and 175.0 mg/kg per day. In the next series of experiments, the dose-dependent effect on gastric mucosal integrity was estimated according to the damage scores after 7 days of aspirin (3.0 and 10.0 mg/kg) and ATB-340 (5.25; 17.5) treatment.

Esophageal and gastric mucosal integrity was graded via damage scores by an observer unaware of the treatment using the system described previously that takes into consideration both the number and size of the lesions (Wallace, et al., 1990; Zayachkivska, et al., 2015).

The previous data has shown leucocyte adherence within the gastric microcirculation after the administration of NSAID. The adherence within mesenteric venules was examined after the administration of aspirin in the presented study. Examination of the mentioned vessels does not require an extensive surgery. They were examined using intravital videomicroscopy (Leitz Wetzlar L25/0.35). Rats were anesthetized with sodium pentobarbital (60 mg/kg ip), their jugular veins were cannulated for the administration. The rats were kept in the supine position. The mesentery was carefully placed over an optically clear viewing pedestal that allowed transillumination of a 2m² of tissue. The mesentery was superfused with bicarbonate-buffered saline (pH 7.4). Leukocyte adherence was quantified from the images of the vessels made over 5-minute periods prior to and then 30 and 60 min after intragastric administration of aspirin. Leucocytes were adherent while staying stationary during 30 s. Rolling leucocytes were defined as white blood cells that moved slower than erythrocytes in the same vessel. Flux refers to the number of rolling leucocytes that moved past the reference point in a given period of time (McCafferty, et al., 1995).

Statistical analysis of the results is presented as the mean values (M) ± standard errors (SE). Statistica 10 software and Microsoft Excel Analysis Tool Pak in Microsoft Office Excel 2010 incorporating aposterior test with the comparison of middle indexes after Newman-Keuls criteria for homogeneity the variance were used to analyze the data.

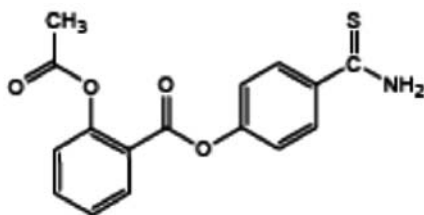


Fig. 1. Chemical structure of 4-(5-thioxo-5H-dithiol-3-yl) phenyl 2-acetoxybenzoate (I) — Antibe's H₂S-releasing aspirin (ATB-340)

Differences with $p < 0.05$ were considered as statistically significant.

RESULTS AND DISCUSSION

In the first series of investigations, we investigated the dose-dependent effect of ATB-

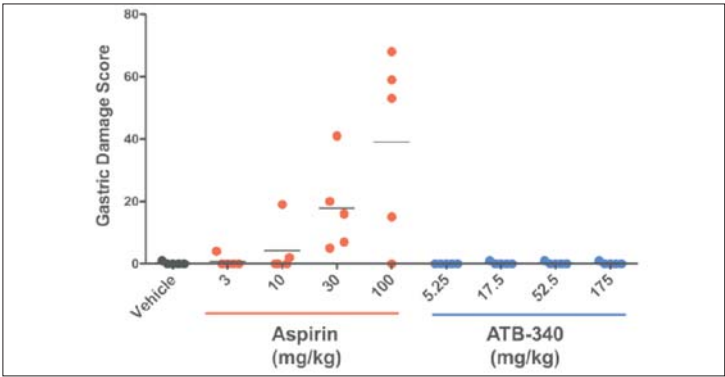


Fig. 2. Dose-dependent effects on gastric mucosal integrity estimated by damage scores after single administration of aspirin (10.0 mg/kg) and ATB-340 (17.5 mg/kg).

340 in comparison with the influence of classical aspirin and vehicle (control group) on esophageal and gastric mucosa (Fig.2). Macroscopic and histological features of damage of the esophageal and gastric mucosa were absent in rats of the control group. The degree of damage of esophagus mucosa in rats that received ASA macroscopically manifested with hyperemia of mucosa during administration of the dose of 10 mg/kg, as well as histologically manifested with ASA-induced esophagitis (shelling of the corneal layer, loss of keratin, epithelial stratification, thickening of the basal membrane, and formation

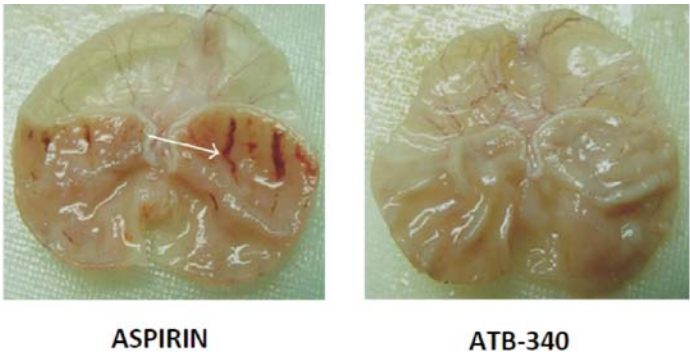


Fig. 3. The ulceration on gastric mucosa caused by aspirin (on the left) and the absence of ulceration after ATB-340 administration (on the right) after single administration of doses 10 mg/kg and 17.5 mg/kg, respectively.

of an irregular subepithelial edema); in case of ASA application in the doses of 30 and 100 mg/kg, the manifestations included engorgement and perivascular diapedesis in subepithelial stromal structures. During investigations of aspirin associated changes in gastric mucosa, the appearance of solitary erosions in case of administration of 3 mg/kg, and the appearance of ulcerogenic changes in case of administration of 10 mg/kg (Fig. 3), which were characterized by invariably linear erosions confined to the corpus region of stomach, were revealed. They were frequently located on the crests of gastric rugal folds. The influence of ASA in the dose of 30 mg/kg caused multiple ulcers on gastric mucosa, which were characterized by the damage score of around 28, whereas the dose of 100 mg/kg caused its two-fold increase in comparison to the previous one. The application of ATB-40 in the doses of 5.25, 17.5, 52.5, and 175.0 mg/kg per day did not cause any

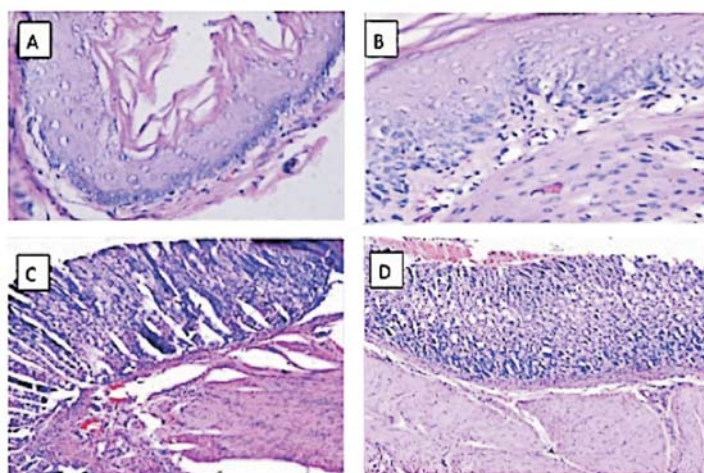


Fig. 4. Histological appearance of esophageal and gastric mucosa in rats during administration of aspirin (microphoto A and C, respectively) and ATB-340, the H₂S-releasing aspirin (microphoto B and D, respectively)..

damages in the esophageal and gastric mucosa. Histological examination showed local slimming and epithelial desquamation of the surface layer into the lumen (Fig. 4). The described reactions of esophageal and gastric mucosa in case of ATB-340 administration in the of dose 17.5 mg/kg could be attributed to triggering natural defense reactions, such as vasodilatative effect of H₂S (Wallace, 2010-2015), decreasing of thrombocyte aggregation (Pircher et al, 2012; Gao L et al, 2014), antiradical activity (Huang et al, 2013), and anti-inflammatory action (Zanardo et al, 2006), which facilitates the barrier function of stomach and esophagus providing mucosal integrity of upper part of gastrointestinal tract.

It was established during the course of investigation of leukocyte adhesion by

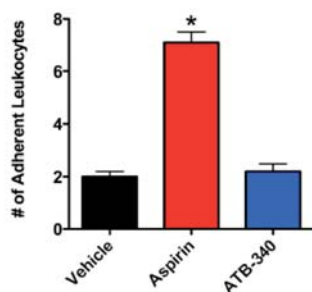


Fig. 5. The number of leukocytes that adhere along a 100 μ m length of mesenteric venule (counted by an observer unaware of the treatment) during single administration of aspirin (10 mg/kg and 17.5 mg/kg) (* $p < 0.05$ vs control).

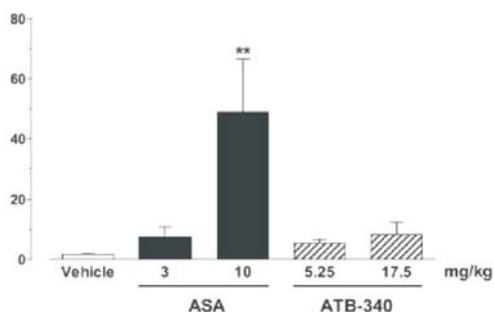


Fig. 6. Dose-dependent effects on gastric mucosal integrity estimated by damage scores after daily administration of aspirin (3 and 10.0 mg/kg) and ATB-340 (5.25 and 17.5 mg/kg) per 7 days; (** $p < 0.01$ vs control).

means of intravital microscopy that during the application of placebo, the number of leukocytes stood at 2, whereas ATB in the dose of 17.5 mg/kg reduced the number of adherent leukocytes 3.5-fold as compared to aspirin in the dose of 10.0 mg/kg – 7 ($p < 0.05$ as compared to control group) (Fig. 5). In the next series of investigation, during which preparations were administered for seven days, it was established (Fig. 6) that placebo did not cause changes of the gastric mucosa, whereas application of aspirin in the dose of 10 mg/kg caused a three-fold increase in the injury index as compared to aspirin in the dose of 3 mg/kg ($p < 0.01$ as compared to the control group). Meanwhile, application of ATB in the dose of 5.25 mg/kg facilitated the appearance of gastric mucosa irritations, which corresponded to the injury index of 5, whereas the dose of 17.5 mg/kg to the injury index of 8. The data received allow concluding that 17.5 mg/kg is a safe dose of ATB-340, which, according to scientific publications - due to the release of hydrogen sulfide – triggers endogenous multimodal signal systems for resistance to ulcerotrophic factors for the healing of ulcers (Blackler et al, 2012; Herrera et al, 2015).

CONCLUSION

New compound H_2S -releasing aspirin, modification of classical aspirin with enrichment of H_2S , provides a novel approach to the development of “smart drugs” that help activate mucosal defense mechanisms in order to maintain the mucosal integrity and vascular physiological responses. H_2S -aspirin exerts strong cytoprotective and anti-inflammatory dose-dependent effects on the esophageal and gastric mucosa. An effective anti-inflammatory and vasoprotective dose of H_2S -aspirin with low risk of damage to

barrier function in upper part of the gastro-intestinal tract is 17.5 mg/kg.

REFERENCES

1. Blackler R, Syer S, Bolla M, Ongini E, Wallace JL. Gastrointestinal-sparing effects of novel NSAIDs in rats with compromised mucosal defence. *PloS One*. 2012; 7. e35196.
2. Blackler RW, Gemic B, Manko A, Wallace JL. NSAID-gastroenteropathy: new aspects of pathogenesis and prevention. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014; 19C: 11-16.
3. Chan AT, Ladabaum U. Where do we stand with aspirin for the prevention of colorectal cancer? The USPTF recommendations. *Gastroenterol* 2015. pii: S0016-5085(15)01665-0. doi: 10.1053/j.gastro.2015.11.018.
4. Chan MV, Wallace JL. Hydrogen sulfide-based therapeutics and gastrointestinal diseases: translating physiology to treatments. *American J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2013; 305(7), G467-G473.
5. Dang MN, Richardson P, El-Serag HB. Medications (NSAIDs, statins, proton pump inhibitors) and the risk of oesophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's oesophagus. *Gastroenterol*. 2010; 138(Suppl.7): 2260-2266.
6. Eom CS, Jeon CY, Lim JW, Cho EG, Park SM, Lee KS. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Can Med Assoc J* 2011; 183: 310–9.
7. Fomenko I, Sklyarov A, Bondarchuk T, Biletska L, Panasyuk N, Wallace JL. Effects of conventional and hydrogen sulfide-releasing non-steroidal anti-inflammatory drugs in rats with stress-induced and epinephrine-induced gastric damage. *Stress*. 2014 Dec 1;17(6):528-37.
8. Freedberg DE, Lebwohl B, Abrams JA. The impact of proton pump inhibitors on the human gastrointestinal microbiome. *Clin Lab Med*. 2014; 34(Suppl.4): 771–785.
9. Gao L, Cheng C, Sparatore A, Zhang H, et al. Hydrogen Sulfide inhibits human platelet aggregation in vitro in part by interfering gap junction channels: effects of acs14, a hydrogen sulfide-releasing aspirin. *Heart, Lung and Circulation*. 2015; 24(1): 77 – 85.
10. Goldstein JL, Cryer B. Gastrointestinal injury associated with NSAID use: a case study and review of risk factors and preventative strategies. *Drug Healthc Patient Saf*. 2015; 22(Suppl.7): 31-41. doi: 10.2147/DHPS.S71976.
11. Herrera BS, Coimbra LS, da Silva AR, Teixeira SA, et al. H2S-releasing drugs: anti-inflammatory, cytoprotective and chemopreventative potential. *Br J Pharmacol*. 2015; 159: 1236-1246, 201. doi: 10.1186/s13618-015-0025-3. eCollection 2015.46.

12. Higgs GA, Salmon JA, Henderson B, Vane JR. Pharmacokinetics of aspirin and salicylate in relation to inhibition of arachidonate cyclooxygenase and antiinflammatory activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1987 Mar 1;84(5):1417-20.
13. Huang Q, Sparatore A, Del Soldato P, Wu L, et al. Hydrogen sulfide releasing aspirin, acs14, attenuates high glucose-induced increased methylglyoxal and oxidative stress in cultured vascular smooth muscle cells. *PLoS ONE*. 2014; 9(6): e97315. doi:10.1371/journal.pone.0097315.
14. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Funch-Jensen P, Drewes AM. 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*. 2014; 39: 984–991. doi: 10.1111/apt.12693.
15. Kodela R, Chattopadhyay M, Velázquez-Martínez CA, Kashfi K. NOSH-aspirin (NBS-1120), a novel nitric oxide- and hydrogen sulfide-releasing hybrid has enhanced chemo-preventive properties compared to aspirin, is gastrointestinal safe with all the classic therapeutic indications. *Biochem Pharmacol*. 2015; 98(Suppl.4): 564-72. doi: 10.1016/j.bcp.2015.09.014.
16. Kuramoto T, Umegaki E, Nouda S, Narabayashi K, et al. Preventive effect of irsogladine or omeprazole on non-steroidal anti-inflammatory drug-induced oesophagitis, peptic ulcers, and small intestinal lesions in humans, a prospective randomized controlled study. *BMC Gastroenterology*. 2013.; 13(Suppl. 1): 85.
17. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA* 2013; 310: 2435–42.
18. Liu L., Cui J, Song CJ, Bian JS, et al. H(2)S-Releasing aspirin protects against aspirin-induced gastric injury via reducing oxidative stress. *PLoS ONE*. 2012; 7(9), e46301. /doi.org/10.1371/journal.pone.0046301.
19. Macfarlane TV, Murchie P, Watson MC. Aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drug prescriptions and survival after the diagnosis of head and neck and oesophageal cancer. *Cancer Epidemiol*. 2015; 39(Suppl. 6): 1015-1022. doi: 10.3748/wjg.v21.i15.4599.
20. McCafferty DM, Granger DN, Wallace JL. Indomethacin-induced gastric injury and leukocyte adherence in arthritic versus healthy rats. *Gastroenterology* 109: 1173-1180, 1995.
21. Nasser SC, Slim M, Nassif JG, Nasser SM. Influence of proton pump inhibitors on gastritis diagnosis and pathologic gastric changes. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(Suppl. 15): 4599-606. doi: 10.3748/wjg.v21.i15.4599.
22. Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S, Dentino A, Nugent K. Proton pump

- inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1209–18.
23. Pircher J, Fochler F, Czermak T, Mannell H, et al. Integrative Physiology/Experimental Medicine: Hydrogen Sulfide-Releasing Aspirin Derivative ACS14 Exerts Strong Antithrombotic Effects In Vitro and In Vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012; 32: 2884-2891.
24. Rossoni G, Manfredi B, Tazzar V, Sparatore A, et al. Activity of a new hydrogen sulfide-releasing aspirin (ACS14) on pathological cardiovascular alterations induced by glutathione depletion in rats. *Eur J Pharmacol.* 2010; 648: 139–145.
25. Sadeghi S, Bain C J, Pandeya N, Webb PM, et al. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and the risks of cancers of the oesophagus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prevention* 2008; 17(Suppl. 5), 1169-1178.
26. Satoh H, Sato F, Takami K, Szabo S. New ulcerative colitis model induced by sulfhydryl blockers in rats and the effects of antiinflammatory drugs on the colitis. *Jpn J Pharmacol.* 1997; 73: 299-309.
27. Saunders WB, Anderson LA, Johnston BT, Watson RP, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the oesophageal inflammation-metaplasia-adenocarcinoma sequence. *Cancer research.* 2006; 66 (Suppl. 9): 4975-4982.
28. Saunders WB, Frellick M. Proton-pump inhibitors may boost death risk in inpatients. *J Gen Intern Med* 2015. http://www.medscape.com/viewarticle/854454nclid=915882163&src=wnl_edit_medp_gast&uac=94607HV&spon=20&impID=888097&faf=1.
29. Schrör K. Aspirin modes of action and clinical benefits: what we know today CME. 2015; <http://rubensriotorto.blogspot.com/2015/09/aspirin-modes-of-action-and-clinical.html>.
30. Sheen E, Triadafilopoulos G. Adverse effects of long-term proton pump inhibitor therapy. *Dig Dis Sci* 2011; 56 (Suppl. 4): 931–950.
31. Wallace JL, Caliendo G, Santagada V, Cirino G. Markedly reduced toxicity of a hydrogen sulfide-releasing derivative of naproxen (ATB-3 The H2S-releasing naproxen derivative, ATB-346, inhibits alveolar bone loss and inflammation in rats with ligature-induced periodontitis. *Med Gas Res.* 2015; 5: 4. doi: 10.1186/s13618-015-0025-3.
32. Wallace JL, Keenan CM, Granger DN. Gastric ulceration induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs is a neutrophil-dependent process. *Am J Physiol.* 1990; 259: G462-G467.
33. Zanardo RC, Brancaleone V, Distrutti E, Fiorucci S, et al. Hydrogen sulfide is an

- endogenous modulator of leukocyte-mediated inflammation. *FASEB J.* 2006; 20: 2118-2120.
34. Zayachkivska O, Bula N, Khyrivska D, Wallace JL et al. 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; 23(2-3): 91.
35. Zayachkivska O, Havryluk O, Bula N, Wallace JL et al. Cytoprotective Effects of Hydrogen Sulfide in Novel Rat Models of Non-Erosive Esophagitis. *PLoS ONE,* 2014; 9(10).
36. Zayachkivska O, Pshyk-Titko I, Hrycevyh N, Savytska M. New insight into oesophageal injury and protection in physiologically relevant animal models. *J Physiol Pharmacol.* 2014; 65(Suppl. 2): 295-307.
37. Zayachkivska O., Bula N., Khyrivska D., Gavrilyuk E, Wallace JL. 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; 23: 91-99.

Стаття надійшла 15. 10. 2015

Після доопрацювання 02. 12. 2015

Прийнята до друку 15. 12. 2015

УДК: UDK 617.723-018.1:615.212.7] – 08 – 092.4/.9

*Lesya MATESHUK-VATSEBA, Uliana PIDVALNA, Anna BEKESEVYCH,
Aksiniya ZINKO, Petro POPYK, Ivan DISKOVSKIY*

THE EFFECT OF THE PROLONGED INJECTION OF NALBUPHINE ON THE STRUCTURAL ORGANIZATION OF ANGIOARCHITECTURE OF ORGANS

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine, Ukraine,
rombek75@gmail.com*

Aims: To establish peculiarities of structural organization of angioarchitecture of pancreas, cerebellum, telencephalon, eyeball and skin in the dynamics of the long-term effect of Nalbuphine.

Materials and methods: The study was carried out on 48 mature white male rats divided into 3 groups. Nalbuphine was intramuscularly injected to the experimental animals during six weeks in doses: 8, 15, 20, 25, 30, 35 mg/kg of body weight. 18 white rats to which saline solution was injected served as the control group. The research materials were presented by specimens of the white rats' cerebellum, telencephalon, eyeball and skin with the injected vascular bed, histological specimens and ultrathin sections of the organs. The studies were conducted with application of histological, electron microscopy, injection and morphometric methods of investigation.

Results: The first signs of impairment of angioarchitecture have been detected already after 2 weeks of injecting Nalbuphine. Pathological changes keep growing throughout the entire subsequent period of the experiment manifested by obliteration of capillaries, rarefaction of vacuature, tortuosity of the preserved vessels. After 6 weeks of injecting Nalbuphine microcirculatory bed of the cerebellar cortex, white substance of the telencephalon, eyeball vascular tunic, pancreas and skin appear to be at the stage of decompensation, when the capillary component is ruined, arterioles are sharply twisted, deformed, their lumen uneven, venules dilated and deformed.

Conclusion: injection of Nalbuphine inflicts a considerable damage on the micro- and ultrastructural organization of the components of microcirculatory bed of the experimental animals' organs.

Key words: microvessels, morphology, narcotic drug, white rat.

Леся МАТЕШУК-ВАЦЕБА, Уляна ПІДВАЛЬНА, Анна БЕКЕСЕВИЧ,
Аксинія ЗІНЬКО, Петро ПОПИК, Іван ДІСКОВСЬКИЙ

ВПЛИВ ТРИВАЛОГО ВВЕДЕННЯ НАЛБУФІНУ НА СТРУКТУРНУ ОРГАНІЗАЦІЮ АНГІОАРХІТЕКТОНІКИ ОРГАНІВ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
Львів, Україна, rombek75@gmail.com

Мета. Визначити особливості структурної організації ангіоархітекτονіки підшлункової залози, мозочка, кінцевого мозку, очного яблука та шкіри в динаміці тривалого впливу налбуфіну.

Матеріали і методи. Дослідження виконані на 48 статевозрілих білих щурах-самцях. Експериментальним тваринам вводили внутрішньом'язево налбуфін впродовж шести тижнів. Контролем слугували 18 білих щурів, яким вводили фізіологічний розчин. Матеріали дослідження представлені препаратами підшлункової залози, мозочка, кінцевого мозку, очного яблука та шкіри щурів з ін'єктованим судинним руслом, гістологічними препаратами та ультратонкими зрізами органів. Застосовували гістологічний, електронномікроскопічний, ін'єкційний та морфометричний методи дослідження.

Результати. Виявлено перші ознаки порушення ангіоархітекτονіки вже через два тижні введення налбуфіну. Впродовж наступного терміну експерименту патологічні зміни збільшуються, що проявляється облітерацією капілярів, нерівномірністю калібру судин, розрідженням судинної сітки, звивистістю збережених судин. Через шість тижнів введення налбуфіну гемомікроциркуляторне русло всіх органів перебувало на стадії декомпенсації, коли капілярний компонент зруйнований, артеріоли різко покручені, деформовані, їхній просвіт нерівномірний, венули розширені та деформовані.

Висновки. Введення налбуфіну значно порушує мікро- та ультраструктурну організацію ланок гемомікроциркуляторного русла органів експериментальної тварини. Найшвидше на негативний вплив опію реагує ендотелій капілярів мозку та очного яблука.

Ключові слова: мікросудини, морфологія, наркотичний середник, білий щур.

INTRODUCTION

The problem of drug addiction in the last decades has become not only a social but, primarily, a medical problem as well (Pidvalna, 2014). According to the recent data prevalence of the diseases of narcologic nature in our country attains in absolute figures 960,000 individuals, or 2,500 cases per 100,000 of population (Vijevs'kyj et al, 2012). Taking into consideration the fact, that sensation of pain attains up to 40% of all complaints of those applying for the initial medical care the problem of pharmacotherapy and an effective pain control remains to be one of the most urgent tasks of modern pharmacology and medical

science in general (Buhtiarova et al, 2011; Dachydovych et al; 2011, Maremmani et al, 2009). It is known, that protracted pain is accompanied by the system pathophysiological reaction of the entire organism with the development of oxidative stress syndrome and a multitude of disorders of biochemical reactions in separate cells (Altarifi et al, 2015; Nef'odov et al, 2011). Extensive use of narcotic agents and proliferation of drug addiction predetermine the need for the study of the effect of opioid on the structural organization of the organs and systems, for it is generally recognized, that each function is based on their adequate structure (Popyk, 2014). The use of opioids predetermines development of structural changes in various organs and systems, which reduces expectancy and quality of life of the individuals, using narcotic analgetic agents (Anselmi et al, 2013; Bailey, 2005). It is known, that the risk of cardiovascular diseases, development of hepatic and renal insufficiency in such patients increases (Ogurcov & Mazurchik, 2007). In professional literature there are occasional data on the peculiarities of microcirculation in the vessels of ischemic brain of the rat in case of opioid lymph stimulation (Fomina, 2012) and on the results of biomicroscopic studies of the reaction of microvessels to the intraperitoneal injection of opioid (O'Connor & McMahon, 2008; Voronkov et al, 2008). It is exactly angiopathy that remains to be one of the gravest manifestations of the effect of endo- and exopathogenic factors on the organism (Mateshuk-Vatseba & Diskovs'kyj, 2014). The study of morphology of the effect of narcotic substances on the organism is topical and requires further studies (Borys, 2011). That is why the task of this investigation was to establish peculiarities of structural organization of the components of microcirculatory bed of pancreas, cerebellum, telencephalon, eyeball and skin in the dynamics of the prolonged effect of Nalbuphine.

MATERIALS AND METHODS

The study was carried out on 48 mature white male rats aged 3.0 – 3.5 months and body weight 160-180 g. Nalbuphine was injected intramuscularly daily to the experimental animals of the first group (10 rats) during 2 weeks (1st week – 8 mg/kg, 2nd week - 15 mg/kg); Nalbuphine was injected intramuscularly daily to the experimental animals of the second group (10 rats) during 4 weeks (1st week – 8 mg/kg, 2nd week - 15 mg/kg, 3rd week - 20 mg/kg, 4th week - 25 mg/kg; Nalbuphine was injected intramuscularly daily to the experimental animals of the third group (10 rats) during 6 weeks (1st week – 8 mg/kg, 2nd week - 15 mg/kg, 3rd week - 20 mg/kg, 4th week - 25 mg/kg, 5th week - 30 mg/kg, 6th week - 35 mg/kg (Onys'ko et al, 2013). 18 white rats to which saline solution was injected served as the control group. All animals were kept in the vivarium of Danylo Halytsky National Medical University of Lviv, and the experiments were conducted in compliance with the provisions of the European Convention for the protection of vertebrate animals

used for experimental and other scientific purposes (Strasbourg, 1986), European Council Directive 86/609/EEC (1986), the Law of Ukraine #3447-IV «On protection of animals from cruel treatment», general ethical principles of experiments on animals approved by the first National Congress of Ukraine on Bioethics (2001).

Sampling of the material was made after 2, 4, 6 weeks of the experiment. The animals were withdrawn from the experiment by the use of thiopental sodium at the rate of 25 mg/kg of body weight.

The research materials were presented by specimens of the rats' pancreas, cerebellum, telencephalon, eyeball and skin with the injected vascular bed, histological specimens and ultramicroscopic sections of the organs. The sections of the organs for histological examination were stained with hematoxylin and eosin. These specimens were studied and photographed under microscope МБИ-1 and a digital camera Olympus FE210 with microscope magnification $\times 400$.

Indian ink was used as the injection mass for injection in the bloodstream. Clarification of the sections was made in glycerin with 96% ethanol in a 1:1 ratio during 3 days and in pure glycerin afterwards. These specimens were studied and photographed under microscope МБИ-1 and a digital camera Olympus FE210 with microscope magnification $\times 160$.

The following quantitative criteria were used for the morphometric analysis of the condition of microcirculatory bed of the organs: diameter of microvessels, arteriolo-venular factor, tortuosity coefficient, density of the network of exchange vessels (the number of capillaries per area unit), index of tissue trophic activity (radial diffusion). Statistical study of the results was made using computer with the aid of application package for medico-biological and epidemiological investigations "InStat". Ultrastructural study of the rat's organs was conducted with the aid of electron microscope UEMB-100K (Ukraine) at acceleration speed 75 kV and magnification on the microscope screen $\times 4000$, $\times 8000$. Ultrathin sections were prepared with the aid of ultramicrotome UMTP-3M with the help of glass knives produced on CCH-1 device.

RESULTS

After 6 weeks of injecting Nalbuphine the injected and clarified specimens of the organs showed dilatation of arterioles up to $29.12 \pm 1.4 \mu\text{m}$ (in control group — $27.80 \pm 2.29 \mu\text{m}$). Lumen of venules at this stage of the experiment, probably, does not change, diameter of the venules attains $29.98 \pm 0.85 \mu\text{m}$ (in control group — $27.09 \pm 1.44 \mu\text{m}$), arteriolo-venular coefficient increases up to 0.98 ± 0.03 (in control group — 0.80 ± 0.07) respectively. The said above is confirmed in Fig. 1.

Ultrastructural organization of capillaries of the rat's cerebellar cortex, eyeball vascular tunic and white substance of telencephalon is impaired considerably after two

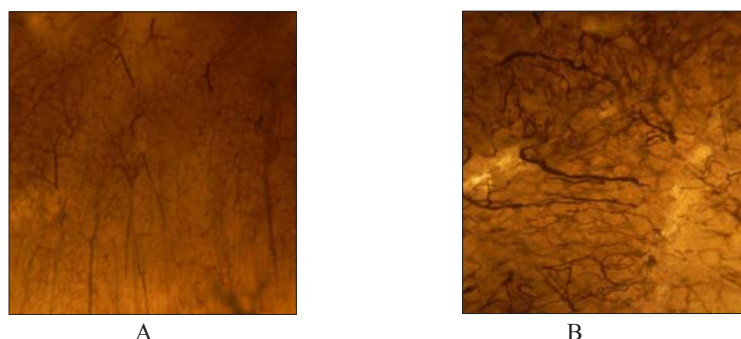


Fig. 1. Microcirculatory bed of the white substance of the control group rat's telencephalon (A) and after 2 weeks of Nalbuphine injections (B). Microphotograph. Injection of vessels. Magnification: $\times 160$

weeks of injecting Nalbuphine (Fig. 2). Edema of endotheliocytes was observed in the capillaries, their lumens acquiring an irregular form. There was found edema and, as a consequence, a thickening of the basal membrane, though its integrity was preserved. Pericytes predominantly preserve connection with the membrane.

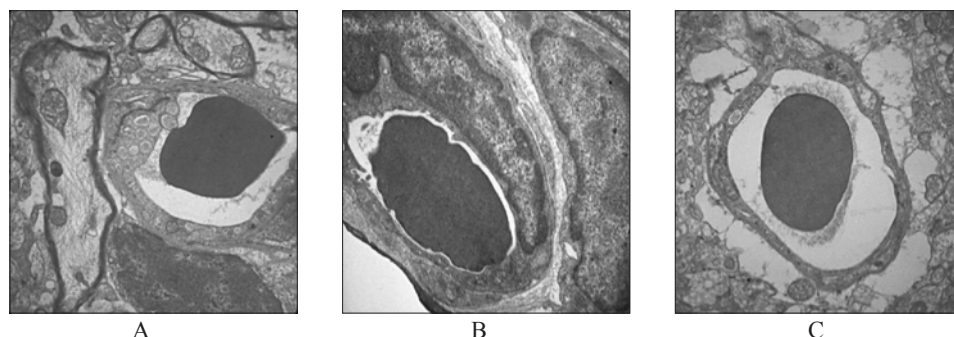


Fig. 2. Ultrastructure of the capillary of the rat's cerebellar cortex (A), eyeball vascular tunic (B) and white substance of telencephalon (C) after two weeks of injecting Nalbuphine. Electron micrograph. Magnification: $\times 8000$

After 4 weeks of injecting Nalbuphine arterioles are sharply twisted, their caliber uneven (Fig. 3). Arterioles tortuosity coefficient is 0.50 ± 0.02 (in control group — 0.29 ± 0.01). Capillary networks are characterized by the following morphometric indices: diameter of the capillaries attains $6.20 \pm 0.27 \mu\text{m}$ (in control group — 5.81 ± 0.21), density of the exchange vessels network — 54.0 ± 0.7 (in control group — $60.8 \pm 5.4 \mu\text{m}$), tissue trophic activity index — $44.1 \pm 3.5 \mu\text{m}$ (in control group — $46.3 \pm 3.4 \mu\text{m}$). There is observed obliteration of capillaries, hemorrhages, irregular caliber of the vessels, rarefaction of vasculature, tortuosity of the preserved vessels. Venular component of microcirculatory bed is dilated, diameter of the venules attains $43.63 \pm 2.74 \mu\text{m}$

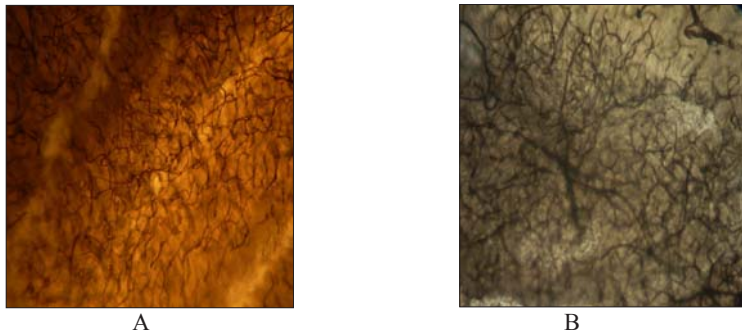


Fig. 3. Microcirculatory bed of control rat's cerebellum (A) and after 4 weeks of injecting Nalbuphine (B). Microphotograph. Injection of vessels. Magnification: $\times 200$

Changes have been detected on level of light microscopy in the organs' bloodstream components. Lumens of the vessels are dilated, filled with blood cells. Some arterioles' walls are thinned, there is edema of endothelium. However, other arteriolar walls are thickened, endotheliocytes are distributed unevenly on the internal surface of blood vessels. There are also present «varicose» dilated venules, perivascular polymorphonuclear infiltrates (Fig. 4).

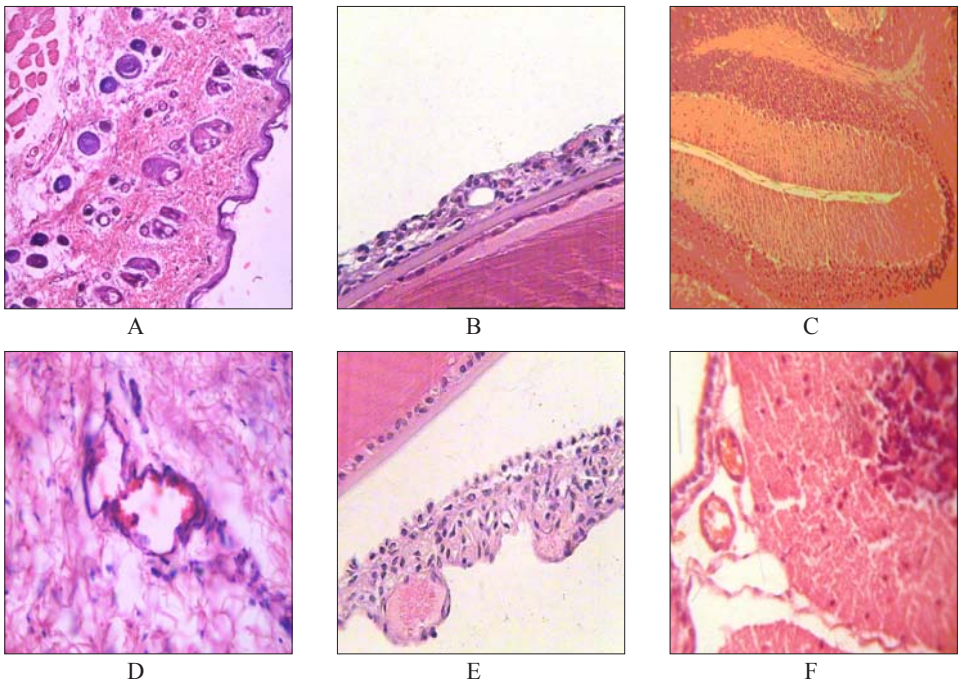


Fig. 4. Skin of external femur surface (A), iris of the eyeball (B), cerebellar cortex of the white rat (C) in control group. Skin of external femur surface (D), iris of the eyeball (E), cerebellar cortex of the white rat (F) after 4 weeks of injecting Nalbuphine. Microphotograph. Staining with hematoxylin and eosin. Magnification: $\times 600$ (A, B, D, E, F), $\times 200$ (C).

After 4 weeks of the experiment angiopathy develops also in the white substance of telencephalon, in pancreas and in the skin (Fig. 5). Electron-dense nuclei of endotheliocytes protrude into the capillaries' lumen, acquiring an excessively elongated form. Anuclear areas of endotheliocytes are thinned. Basal membrane loses its sharp contour. Pericytes occasionally delaminate from it. Plasmalemma forms protrusions into the capillaries' lumen.

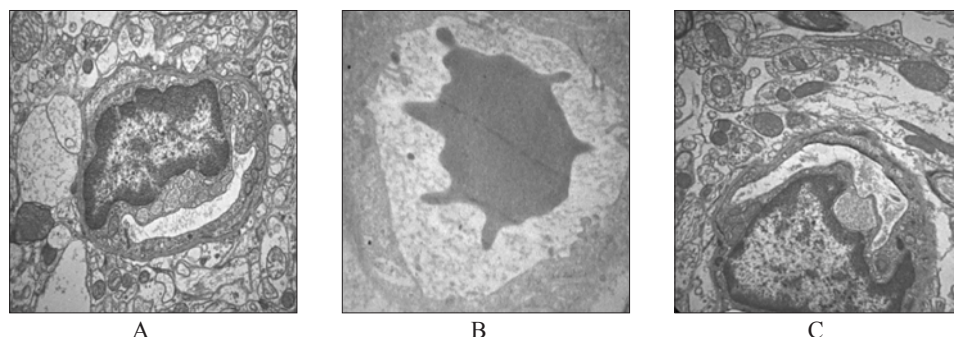


Fig. 5. Ultrastructure of the white substance of telencephalon capillary (A), pancreas (B) and cerebellar cortex (C) of the rat after 4 weeks of influence of opioid. Electron micrograph. Magnification: $\times 4000$ (A, C), $\times 8000$ (B).

Deep destructive changes in the microcirculatory bed are observed after 6 weeks of injecting Nalbuphine. Vascular loops lose their delicate, tortuous pattern and often break off. Arteriolo-venular anastomoses widen and blood from the arterioles discharges into venous bed bypassing the ruined capillaries. Hemorrhages, microaneurysms have been observed (Fig. 6). A change of caliber and density of the vessels, breakdown of their integrity are observed and confirmed by morphometric indices. Diameter of the capillaries drops to $5.19 \pm 0.04 \mu\text{m}$ ($p < 0.05$), that of arterioles drops to $18.3 \pm 0.1 \mu\text{m}$ ($p < 0.05$), diameter of venules attains $30.8 \pm 0.3 \mu\text{m}$, arteriolo-venular coefficient drops to 0.610 ± 0.004

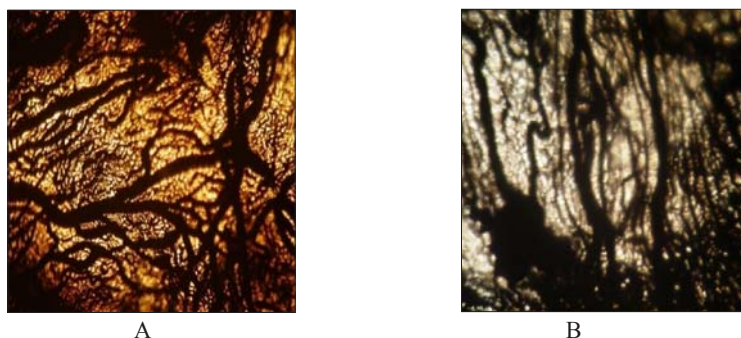


Fig. 6. Microcirculatory bed of the eyeball vascular tunic of control rat (A) and after 6 weeks of injecting Nalbuphine (B). Microphotograph. Injection of vessels. Magnification: $\times 200$

($p < 0.05$), arterioles tortuosity coefficient increases up to 0.62 ± 0.02 ($p < 0.05$). Density of the exchange vessels network drops abruptly and attains 49.6 ± 0.4 ($p < 0.05$) and tissue trophic activity index increases up to $50.1 \pm 2.3 \mu\text{m}$ ($p < 0.05$).

At this stage of the experiment we observe a pronounced arteriolar smooth muscle hyperplasia, perivascular infiltrates. Arterioles' walls are thickened due to plasma extravasation, sclerosis and hyalinosis. Lumens of microcirculatory bed elements lose their regular form. The walls of capillaries and venules are deformed. After 6 weeks of the experiment we observe induration of cytoplasm, decrease of pinocytic folds and vesicles, reduction of organelles. An increased number of lysosomes, hypertrophic mitochondrions and Golgi complex are found in some endotheliocytes. Cytoplasm of endotheliocytes contains numerous precipitates and coagulates, nucleolemma becomes loose and disintegrates, karyolysis begins. Basal membrane is blurred, multi-layered with wide gaps between the layers. Basal membrane shows fragmentation. Adhesion of blood cells to endothelium, formation of leukocyte, thrombocyte, erythrocyte aggregates is observed in lumens of the vessels. The form of erythrocytes changes. Fragments of cytoplasm were found in lumens of the vessels. Pericapillary edema, plasma extravasation, mucoid swelling of connective tissue (this is especially pronounced in the pancreas), fibrinoid necrosis (skin) and hemorrhagic infiltration are observed (Fig. 7). Numerous rough fibrous structures appear in the periphery from the basal membrane which testifies to paracapillary sclerosis.

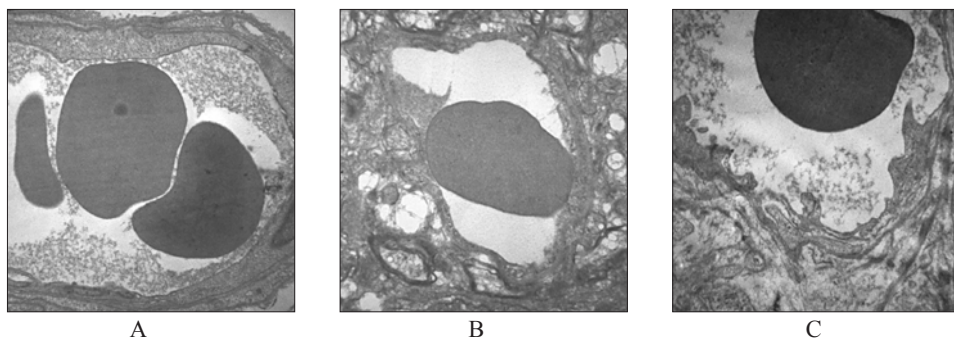


Fig. 7. Ultrastructure of the capillary of endocrine part of the pancreas (A), cerebellar cortex (B), eyeball vascular tunic (C) of the rat after 6 weeks of injecting opioid.

Electron micrograph. Magnification: $\times 4000$.

The depth of structural transformations of microcirculatory bed of the organs in the dynamics of injecting opioid correlates with the morphometric indices (Table 1, Fig. 8–11).

Table 1.

**Morphometric analysis of the diameter of arterioles (μm)
of the control white rat's eyeball vascular tunic proper
and after injecting Nalbuphine during 2, 4 and 6 weeks**

<i>Index</i>	<i>Control</i>	<i>1st group</i>	<i>2nd group</i>	<i>3rd group</i>
<i>Arteriole diameter, μm</i>	<i>21,798 $\pm$2,29</i>	<i>29,424 $\pm$1,402</i>	<i>31,972 $\pm$1,697</i>	<i>28,424 $\pm$0,405</i>
<i>Venule diameter, μm</i>	<i>27,092 $\pm$1,438</i>	<i>29,984 $\pm$0,845</i>	<i>43,628 $\pm$2,743</i>	<i>48,744 $\pm$2,585</i>
<i>Capillaries' diameter</i>	<i>5,644 $\pm$0,419</i>	<i>7,074 $\pm$0,232</i>	<i>8,142 $\pm$0,122</i>	<i>15,132 $\pm$3,547</i>
<i>Density of exchange vessels network</i>	<i>120,40 $\pm$7,53</i>	<i>115,2 $\pm$5,15</i>	<i>96,00 $\pm$3,93</i>	<i>64,00 $\pm$5,82</i>
<i>Index of trophic activity</i>	<i>18,14 $\pm$0,738</i>	<i>12,198 $\pm$0,515</i>	<i>13,824 $\pm$0,398</i>	<i>31,944 $\pm$2,007</i>

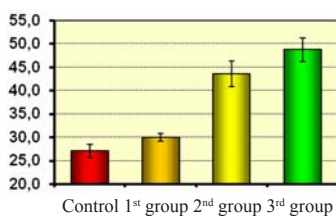


Fig. 8. Morphometric analysis of the diameter of arterioles (μm) of the white rat's eyeball vascular tunic proper after injecting Nalbuphine during 2, 4 and 6 weeks.

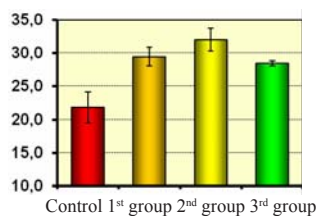


Fig. 9. Morphometric analysis of the diameter of venules (μm) of the white rat's eyeball vascular tunic proper after injecting Nalbuphine during 2, 4 and 6 weeks.

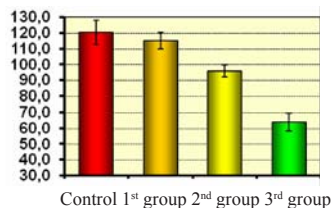


Fig. 10. Morphometric analysis of the index of density of the network of exchange vessels of the white rat's eyeball vascular tunic proper after injecting Nalbuphine during 2, 4 and 6 weeks.

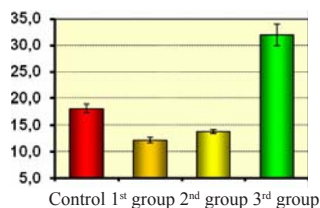


Fig. 11. Morphometric analysis of the index of trophic activity of tissue of the white rat's eyeball vascular tunic proper after injecting Nalbuphine during 2, 4 and 6 weeks.

DISCUSSION

Despite the wide range of modern methods of studies of the mechanisms of lesions of various organs and systems on the morphological level that appear under the effect of opioids, the results of morphometric, ultramicroscopic studies that could reveal this problem still remain practically undocumented. That is why the study of microcirculatory bed in the dynamics of the prolonged effect of opioid is undoubtedly of essential practical importance both, in medical and in social aspects. Our studies have shown, that already after 2 weeks of injecting Nalbuphine to the white rats there appear the first sings of impairment of angioarchitecture of all organs. There have been found intra- and extravascular changes in the components of microcirculatory bed of the eyeball and the brain. This confirms the idea of a number of the authors, that the vessels of microcirculatory bed of the eyeball and the brain are among the first to react to the pathogenic factors by their structural changes that appear to be the grounds for the development of a pathologic process and determine its character and the peculiarities of clinical manifestations (Ovcharenko et al, 2012). In case of experimental diabetes mellitus reduction of density of the capillaries network, an increased index of tissue trophic activity and diameter of the capillaries, rarefaction of the eyeball vascular tunic have been observed, which testifies to the presence of decompensatory processes (Kyryk, 2013). Already after 2 weeks of the course of streptozotocin-induced diabetes mellitus there have been observed the first changes in ultrastructural organization of the elements of microcirculatory bed of the optic nerve of the rat that progressed in the following periods of the experiment. In the authors' opinion angiopathy is a trigger mechanism for the development of the optic nerve neuropathy (Dac, 2011). Literature describes changes in the elements of microcirculatory bed of skin in the dynamics of experimental diabetes mellitus. The changes in angioarchitecture were irreversible after 8 weeks of streptozotocin-induced diabetes mellitus: far-going generalized impairment of the skin vessels developed up to complete atrophy and decompensation of the capillary component (Borys, 2011). Edema of the tissues of all regions of the eyeball vascular tunic, cerebellar cortex, white substance of telencephalon that we have observed after 6 weeks of injecting Nalbuphine squares with the reports containe in professional literature on the effect of narcotic substances (Bekesevych, 2015; Pidvalna, 2014). It is pointed out, in particular, that the signs of edema and swelling of the brain were found under their effect. There are present perivascular and pericellular edema, ıvarious disorders of microcirculation in the form of stasis of erythrocytes in the capillaries, general venous hyperemia, paresis of the resistant component of microcirculation, sludge of erythrocytes, sometimes formation of fibrinoerythrocytic thrombus.

CONCLUSIONS

There is an obvious connection between the depth of structural transformations of microcirculatory bed of the organs and morphometric indices in case of the protracted influence of opioid. The changes, compared with the control specimens, in the diameter of arterioles, venules, capillary loops, density of the network of exchange vessels, arteriolo-venular coefficient, index of tissue trophic activity testify to the destructive changes in the components of microcirculatory bed under the effect of Nalbuphine. Injection of Nalbuphine impairs micro- and ultrastructural organization of the components of microcirculatory bed of the organs. Endothelium of capillaries of the brain and the eyeball reacts to the opioid most rapidly.

The obtained results is the basis for further studies to be conducted by morphologists and clinicians with the objective of elaboration in the future of the new methods of prevention and treatment of pathology caused by prolonged application of Nalbuphine

REFERENCES

1. Altarifi A. A., Kenner C. R., Negus S. S., 2015. Effects of μ -Opioid Receptor Agonists in Assays of Acute Pain-Stimulated and Pain-Depressed Behavior in Male Rats: Role of μ -Agonist Efficacy and Noxious Stimulus. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 35 (2) 208–217.
2. Anselmi L., Jaramillo I., Palacios M., Huynh J., Sternini C., 2013. Ligand-induced μ opioid receptor internalization in enteric neurons following chronic treatment with the opiate fentanyl. *J. Neurosci Res.* 91 (6), 854–860.
3. Australian / New Zealand Standard. Procedures for specimen collection and the detection and quantitation of drugs of abuse in urine, 2008. AS/NZS 4308.
4. Bailey C.P., 2005. Opioids: cellular mechanisms of tolerance and physical dependence. *Curr. Opin. Pharmacol.* 5 (1), 60–68.
5. Bekesevych A.M., 2015. Morfologichni osoblyvosti struktury kory mozochka shhura v normi ta za umov tryvalogo vplyvu opioi'du [Morphological features of the structure of the cerebellar cortex of rats in the norm and under prolonged exposure to the opioid]. *Zaporozhskij Medicinskij Zhurnal.* 3 (90), 82–85 (in Ukrainian).
6. Borys R.Ja., 2011. Jakisno-kil'kisni zminy gemomikrocyrkuljatornogo rusla shkiry pry eksperymental'nomu streptozotocynindukovanomu cukrovomu diabeti [Qualitative – quantative changes of the hemomicrocirculatory bed of the skin in experimental streptozotocin-induced diabetes mellitus]. *Klinichna anatomija ta operativna hirurgija.* 10 (3), 11–17 (in Ukrainian).
7. Buhtiarova T.A., Gubs'kyj Ju.I., Litvinova N.V., 2011. Procesy perekysnogo okyslennja lipidiv ta obmezenogo proteolizu za modeljuvannja bol'ovogo syndromu zapal'nogo g'enezu ta dii' anal'getykyv [Lipid peroxidation and limited proteolysis

- by modeling genesis of inflammatory pain and analgesic action]. *Materialy IV Nacional'nogo Z'i'zdu farmakologiv Ukrainy : tezy dop.* (in Ukrainian).
8. Dac R.I., 2011. Ul'trastruktura gemomikrocyrkuljatornogo rusla zorovogo nerva pry eksperymental'nomu cukrovomu diabeti [The ultrastructure of hemomicrocirculatory bed of the optic nerve in experimental diabetes mellitus]. *Klinichna anatomija ta operatyvna hirurgija.* 10 (3), 30–33 (in Ukrainian).
 9. Dachydovych O.V., Kopcha V.S., Maslij K.O., 2011. Farmakoterapija bol'ovogo sindromu [Pharmacotherapy of pain syndrom]. *Racyonal'naja farmakoterapija.* 4 (21), 66–68 (in Ukrainian).
 10. Fomina K.A., 2012. Anatomo-morfofunkcional'naja harakteristika golovnogo mozga krys razlichnogo vozrasta posle ingaljacionnogo vozdejstvija ephlorgidrina [The anatomic and morphofunctional characteristic of the brain of different aged rats after inhalation exposure of epichlorhydrinum]. *Ukr. zhurn. klin. lab. Med.* 7(2), 153–156 (in Russian).
 11. Kyryk H.A., 2013. Stereometrychna harakterystyka gemomikrocyrkuljatornogo rusla sudynnoi' obolonky ochnogo jabluka v normi ta na rannih etapah perebigu cukrovogo diabetu (eksperymental'ne doslidzhennja) [Stereometrical character of hemomicrocirculation stream of the vascular layer of eyeball in normal conditions and on early stage of diabetes mellitus (experimental investigation)]. *Teoretychna ta eksperymental'na medycyna* 2 (59), 74 – 76 (in Ukrainian).
 12. Maremmanni I., Pacini M., Popovic D., 2009. Affective temperaments in heroin addiction. *J. Affect. Disord.* 117 (3), 186–192.
 13. Mateshuk-Vatseba L. R., Diskovs'kyj I.S., 2014. Ul'trastrukturni zminy shkiry schuriv pry dovgotryvalomu vplyvi opioi'du [Ultrastructural changes in the skin of rats under opioids exposure]. *Aktual'ni problemy suchasnoi' medycyny: Visnyk Ukrain's'koi' medychnoi' stomatologichnoi'.* 4 (48), 205–209 (in Ukrainian).
 14. Nef'odov O.O., Mamchur V.J., Opryshko V.I., 2011. Misce neopioi'dnyh anal'getykyv ta rol' oksydu azotu v mehanizmah bolju ta spazmu [The place of opioid analgesics and the role of nitric oxide in the mechanisms of pain and spasm]. *Ukrai'ns'kyj medychnyj al'manah.* 14 (2), 46–51 (in Ukrainian).
 15. O'Connor G., McMahon G., 2008. Complications of heroin abuse. *Eur. J. Emerg. Med.* 15(2), 104–106.
 16. Ogurcov P.P., Mazurchik N.V., 2007. Lechenie hronicheskogo gepatita C u lic s narkoticheskoy zavisimost'ju [Treatment of chronic hepatitis C in persons with drug dependence]. *Gepatologicheskij forum.* 3, 16–20 (in Ukrainian).
 17. Ovcharenko N.A., Pinskiy L.L., Radchenko T.N., Offor Modestus Ikechukwu, 2012. Dinamicheskie izmenenija pokazatelej citoliza, holestaza i lipidogrammy u narkozavisimyh bol'nyh [Dynamic changes of cytolysis, cholestasis and in

- lipidograme in addicts patients]. *Ukrai'ns'kyj zhurnal klinichnoi' ta laboratornoi' medycyny*. 7(4), 116–119 (in Russian).
18. Pat. №76564 U Ukraini, MPK A 61 K 31/00 Sposib modeljuvannja fizychnoi' opioi'dnoi' zalezhnosti u shhuriv/ zajavnyky: Onys'ko R.M., Pal'tov Je.V., Fik V.B., Vil'hova I.V., Kryvko Ju.Ja., Jakymiv N.Ja., Fit'kalo O.S.; patentovlasnyk: L'vivs'kyj nacional'nyj medychnyj universytet imeni Danyla Galyc'kogo. – №u201207124; zajavl. 12.06.2012; opubl. 10.01.2013, Bjul. № 1.
 19. Pidvalna U.Ye., 2014. Strukturna organizaciya organiv i system pid vplyvom opioyidiv [Structural organization of organs and systems under the influence of opioids]. *Eksperymentalna ta klinichna fiziologiya i bioximija*. 1 (65), 71–78 (in Ukrainian).
 20. Popyk P. M., 2014. Morfologichni zminy sudyn pidshlunkovoi' zalozy pry perytoniti sprychynenomu vvedennjam nalbufinu v eksperymenti [Morphological changes in blood vessels of pancreatic gland in experimental peritonitis caused by the Nalbuphine injection]. *Visnyk morfologii*. 1, 170–172 (in Ukrainian).
 21. Vijevs'kyj A.M., Zhdanova M.P., Sydjak S.V., 2012. Zriz narkotychnoi' situacii' v Ukraini (dani za 2011r.) [Cut addiction in Ukraine]. (in Ukrainian).
 22. Voronkov M., Ocheret D., Bondarenko S., 2008. Administration of Nalbuphine to heroin addicts. Feasibility and short-term effects. *Heroin Addict Relat Clin Probl*. 10 (1), 19–24.

Стаття надійшла 15. 10. 2015
Після доопрацювання 20. 11. 2015
Прийнята до друку 15. 12. 2015

НООФЕН®

(γ-аміно-β-фенілмасляної кислоти гідрохлорид)

ОРИГІНАЛЬНИЙ НООТРОПНИЙ ПРЕПАРАТ КОМПЛЕКСНОЇ ДІЇ:

- ✓ Покращує пам'ять
- ✓ Посилює концентрацію уваги
- ✓ Полегшує процеси навчання
- ✓ Посилює гостроту мислення

Підвищує фізичну та розумову працездатність
Поліпшує самопочуття
Сприяє душевній рівновазі
Повертає мотивацію до активного життя

- ✓ Зменшує відчуття тривоги
- ✓ Усуває внутрішнє напруження, дратівливість
- ✓ Нормалізує психоемоційний стан
- ✓ Відновлює фізіологію сну
- ✓ Нормалізує настрій

Гармонія нервової системи

- ✓ Клінічний ефект з першого прийому
- ✓ Не викликає сонливості, загальмованості
- ✓ Безпечний у дорослих та дітей з 3-х років

Застосовується при:

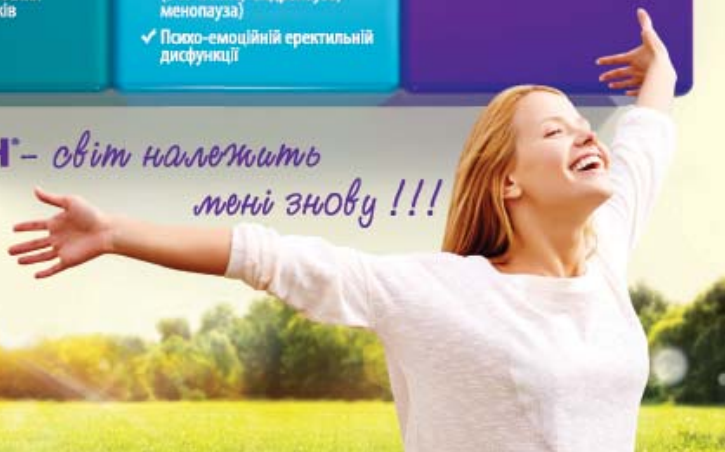
- ✓ Синдромі хронічної втоми
- ✓ Стресах
- ✓ Астенії та психо-емоційних розладах різного походження (в т. ч. ПМС, андропауза, менопауза)
- ✓ Психо-емоційній еректильній дисфункції

- ✓ Капсули 250 мг № 20
- ✓ Порошок 100 мг № 15, для дітей від 3-х років

НООФЕН® – світ належить
мені знову !!!



стандарт якості



УДК 616.37-002-036.11-06-039.12-036-036.22

Дарій БІДЮК, Анастасія ФУРТАК

КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПІЗНІХ УСКОДНЕНЬ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ

*Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,
Львів, Україна, dariy.bidyuk@gmail.com*

Вступ. Показання до хірургічного лікування гострого панкреатиту змінились в останнє десятиліття та у наш час передбачають відтермінування оперативних втручань до 15–20 дня після початку хвороби, що ґрунтується на демаркації вогнищ деструкції у підшлунковій залозі. У період перших 15–20 днів головну роль відіграє інтенсивна консервативна терапія. Однак на фоні клінічного поліпшення та стабілізації стану, після виписки хворого з хірургічного відділення нерідко трапляються рецидивні та резидуальні ускладнення, які служили об'єктом досліджень.

Мета. Описати проблеми виникнення пізніх ускладнень гострого панкреатиту і підходи до хірургічного лікування.

Матеріали та методи. До когорти дослідження увійшло 49 пацієнтів, які лікувались у клініці загальної хірургії в період з 2000 до 2015 рр. з приводу ускладнень деструктивних форм гострого панкреатиту. У проаналізованих хворих ці ускладнення виникли в терміни понад місяць від визначеного первинного діагнозу, за межами стаціонару первинної госпіталізації та потребували хірургічного втручання.

Результати та обговорення. Сучасні підходи до хірургічного лікування гострого панкреатиту відтермінування оперативного втручання до 2–4 тижнів від початку захворювання. Виявлено, що деякі ускладнення панкреонекрозу розвиваються через місяць від початку захворювання. Вони маніфестують після закінчення лікування гострого панкреатиту та виписки з хірургічного стаціонару на фоні попереднього задовільного стану пацієнтів. При повторних госпіталізаціях спостерігаються ускладнення, які потребують хірургічного лікування, характер та об'єм якого потребує спеціального наукового розпрацювання.

Висновки. Сучасна тактика хірургічного лікування гострого деструктивного панкреатиту створює в клінічному перебігу «світлий проміжок» між первинним некротичним процесом і його ускладненнями. Після виписки зі стаціонару такі пацієнти мають перебувати під спостереженням, з акцентом на можливість рецидивних і резидуальних ускладнень. Підходи до оперативного лікування пізніх ускладнень гострого панкреатиту потребують подальшої оптимізації.

Ключові слова: абдомінальна хірургія, деструктивний панкреатит, ускладнення, епідеміологія, оперативне лікування.

Dariy BIDYUK, Anastasiia FURTAK

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF LATE COMPLICATIONS DUE TO ACUTE PANCREATITIS

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University,
Lviv, Ukraine, dariy.bidyuk@gmail.com*

Introduction. Surgical treatment of acute pancreatitis has changed considerably over the last decade. Today it has been proven that surgical interventions should occur within 15 to 20 days after the onset of the disease. This tactic is based on the demarcation of the aggressive lesions in the pancreas. In the period from the primary signs of acute pancreatitis to the 15th–20th day, treatment is characterized as intensive conservative therapy. However, groups of complications that develop within a month after the onset of the primary pathological process are often found. They became the object of our research.

Aim. To evaluate late complications of acute pancreatitis and problems of its surgical treatment.

Materials and methods. The research consisted of 49 patients that were hospitalized in the clinic of general surgery during the period from 2000 to 2015 with different complications of acute pancreatitis. In the analyzed patients, these complications appeared more than one month after the initial diagnosis, therefore, we interpreted these pathological processes as late complications of acute pancreatitis. All patients needed surgical interference.

Results and discussions. Today it is proven that surgical treatment of acute pancreatitis has to take place in the period of 2–4 weeks after the onset of the disease. It has been determined that late complications of acute pancreatitis develop within a month after the beginning of the disease. Such complications occur after the completion of treatment of acute destructive pancreatitis and the patient's discharge from the hospital. Such patients, who are no longer under the supervision of a doctor and are subsequently hospitalized with complications that need urgent surgical treatment.

Conclusions. Modern tactics of surgical treatment of acute destructive pancreatitis create a lucid interval between the primary pathological process and its complications. After discharge from the in-patient department, such patients must remain under supervision. Surgical treatment of late complications of acute pancreatitis need further development.

Key words: abdominal surgery, destructive pancreatitis, complications, epidemiology, surgical treatment.

ВСТУП

Сучасна консервативна терапія гострого панкреатиту об'єктивно засвідчила свою ефективність і суттєво обмежила показання до його оперативного лікування (Banks P.A. et al., 2013; Bradley E.L.III, 2014; Götzinger P., 2010; Konovalov Ye.P. et al., 2004; Kryvoruchko I.A. et al., 2012; Tenner S. et al., 2013). Операції частіше виконують у терміни понад 15–20 днів від початку захворювання на фоні демаркації септичних вогнищ в зоні підшлункової залози (Kleespies A. et al., 2008; Mei Lan

Cui et al., 2013). Водночас збільшується кількість пацієнтів з пізніми ускладненнями гострого панкреатиту, які розвиваються в терміни, що виходять за межі первинної госпіталізації – розвиваються рецидиви захворювання, що потребують хірургічної корекції (Arenal V.J.J. et al., 2008; Bektas M. et al., 2015; Bidiuk D.M. et al., 2014; Urchurch E., 2014). Повідомлення про такі ускладнення, як формування персистуючих панкреатичних деструктивних вогнищ в поєднанні з екстрапанкреатичною патологією є поодинокими несистематизованими (Eliason K., Adler D.G., 2015; Bidiuk D.M., 2010; Ray S. et al., 2011; Trivedi H. et al., 2015; Tsai Sh. et al., 2014).

Мета – описати проблеми виникнення пізніх ускладнень гострого деструктивного панкреатиту та підходів до їхнього хірургічного усунення.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи на тему: «Розробити діагностичну та сучасну хірургічну тактику лікування хворих на гострий панкреатит та гнійно-некротичні ураження м'яких тканин різної топографо-анатомічної локалізації на підставі оцінки етіологічних, морфологічних, патогенетичних та клінічних особливостей цих видів патології» кафедри загальної хірургії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького на період 2015–2019 рр. В період з 2000 до 2015 рр. в клініку загальної хірургії комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги міста Львова госпіталізовано 3207 хворих на гострий панкреатит. Виокремлено когорту з 49 пацієнтів, які були госпіталізовані в терміни понад місяць від початку захворювання, отримано згоду на опрацювання персональних даних. Представлену групу трактовано як хворих з пізніми ускладненнями гострого панкреатиту. Усі проаналізовані пацієнти потребували хірургічного втручання з приводу виявлених ускладнень.

Показаннями до госпіталізації з подальшим хірургічним лікуванням слугувала патологія, яка подана в табл 1.

Оперативне лікування полягало у хірургічному усуненні загрозливих для життя ускладнень і охоплювало:

- зовнішнє дренування псевдокіст та абсцесів, у тім числі з ситуаційним гемостазом;
- внутрішнє дренування псевдокіст;
- білідигестивні та панкреатикодигестивні анастомози;
- холецистектомії з зовнішньою біліарною декомпресією;
- спленектомії з дренуванням псевдокіст;
- гастроентероанастомози;
- ушивання виразкових перфорацій.

Деталі оперативних втручань і контрверсійність щодо їхніх показань та об'єму є темою окремого аналізу.

Табл. 1

**Групи пізніх ускладнень гострого панкреатиту у хворих,
які лікувались у КМКЛШМД за період 2000-2015 рр. (n=49)**

Номер з/п	Назва патології	Кількість хворих
1.	Обтураційна жовтяниця + некротичні зміни головки підшлункової залози (абсцеси, псевдокісти)	15
2.	Нагноєні псевдокісти	8
3.	Симптоматичні псевдокісти резистентні до терапії	7
4.	Розрив псевдокісти	4
5.	Псевдокісти + хронізація панкреатиту, панкреатична гіпертензія	3
6.	Дуоденальна непрохідність	3
7.	Кровотеча з псевдокіст	2
8.	Рецидиви калькульозного холециститу + панкреатичний інфільтрат	2
9.	Периспленальна псевдокіста + розрив селезінки	1
10.	Периспленальна псевдокіста + субтотальний некроз селезінки	1
11.	Кровотеча з пептичної виразки шлунка + нагноєна псевдокіста	1
12.	Хибна аневризма гастродуоденальної артерії + псевдокіста	1
13.	Перфорація пептичної виразки шлунка + псевдокіста	1

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Сучасні показання до оперативного лікування здебільшого формулюються в терміни 2–4 тижні від початку захворювання (Götzinger P., 2010; Tenner S. et al., 2013). Відповідно до критеріїв доказової медицини та сучасних класифікацій (Atlanta 2012) термін «пізні ускладнення» є досить умовним і неокреслений існуючими консенсусами (Banks P.A. et al., 2012; Kryvoruchko I.A et al., 2012). Ми ситуативно їх виокремили, акцентуючи увагу на ускладненнях, які розвинулися в терміни понад місяць від початку захворювання (див. табл.). Консервативна терапія, пункційні методики дають змогу досягнути у пацієнтів стихання клінічної симптоматики з ліквідацією системних і локальних запальних змін у зоні підшлункової залози. Але подальший важкопрогнозований перебіг захворювання залишається поза контролем єдиного спеціалізованого стаціонару (Andriushchenko D.V., 2014). Внаслідок цього

виникають помилки зумовлені недосконалою міждисциплінарною співпрацею на різних етапах лікування гострого панкреатиту. У підсумку, спостерігаються повторні надходження пацієнтів вже з загрозливими для життя ускладненнями, що потребують хірургічної санації (Bidiuk D.M., 2001; Patil P.V. et al., 2011; Ray S. et al., 2011; Tsai Sh. et al., 2014). Виявлена у них патологія характеризується варіабельністю змін у підшлунковій залозі та екстрапанкреатичними ураженнями (див. табл.). Існуючі методи корекції представлених ускладнень характеризуються імпровізаційністю та паліативністю, що потребує подальшої стандартизації та оптимізації оперативного лікування.

ВИСНОВКИ

Сучасна хірургічна тактика при гострому панкреатиті відтерміновує розвиток його ускладнень і створює «світлий проміжок» в перебігу захворювання.

Відсутність досконалого моніторингу перебігу гострого панкреатиту за межами хірургічного стаціонару зумовлює появу пізніх неконтрольованих, загрозливих для життя ускладнень панкреонекрозу.

Оперативне лікування віддалених ускладнень деструктивних форм гострого панкреатиту потребує подальшого удосконалення.

БІБЛІОГРАФІЧНІ ПОСИЛАННЯ

1. Andriushchenko, D.V., 2014. Hostryi pankreatyt yak multydystrylinarna problema nevidkladnoi abdominalnoi khirurhii [Acute pancreatitis as a multidisciplinary issue of emergency abdominal surgery]. *Naukovyi visnyk Uzhhorodskoho universytetu, seriia «Medytsyna»* 2(50), 26–30, (Ukrainian).
2. Arenal, V.J.J., Said, A., Guerro, J.A., Otero, M., Gil, I., 2008. Splenic infarction secondary to acute pancreatitis. *Rev Esp Enferm Dig* 100(5), 300–303.
3. Banks, P.A., Bollen, Th.L., Dervenis, Ch., Gooszen, H.G., Johnson, C.D., Sarr, M.G., Tsotos, G.G., Vege, S.Sw., Acute Pancreatitis Classification Working Group, 2013. Classification of acute pancreatitis–2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 62, 102–111.
4. Bektas, M., Krishna, S. G. , Ross, W. A., Weston, B., Katz, M. H., Fleming, J. B. , Lee, J. H., Bhutani, M. S., 2015. Prevalence of extra-pancreatic cysts in patients with cystic pancreatic lesions detected by endoscopic ultrasound. *Endoscopic Ultrasound J* 4(3), 219–224.
5. Bidiuk, D.M., Andriushchenko, V.P., Lysiuk, Yu.S., Zelenhurova, I.V., Sohuiko, R.R., 2001. Patolohiia dvanadtsiatypaloi kyshky pry destruktyvnomu pankreatyti [Pathological process of duodenum within destructive pancreatitis]. *Bukovynskyi medychnyi visnyk* 5(3), 6–8, (Ukrainian).

6. Bidiuk, D.M., Andriushchenko, V.P., Lysiuk, Yu.S., Kunovskyi, V.V., 2010. Obturatsiina zhovtianytsia, yak uskladnennia hostroho etanolnoho pankreatytu [Obstructive jaundice as a complication of acute ethanol pancreatitis]. *Naukovyi konhres «IV Mizhnarodni Pyrohovski chytannia» prysviacheni 200-richchiu M.I. Pyrohova, XXII zizd khirurhiv Ukrainy* 1, 29, (Ukrainian).
7. Bidiuk, D.M., Lysiuk, Yu.S., Mykush, A.M., 2014. Patolohiia selezinky pry hostromu nekrotychnomu pankreatyti: do pytannia korektsii khirurhichnoi taktyky [Pathological process of spleen within acute necrotizing pancreatitis: the question of the surgical treatment correction]. *Arkhiv klinichnoi medytsyny* 2(20), 7–8, (Ukrainian).
8. Bradley, E.L.III, 2014. The Natural and Unnatural History of Pancreatic Fluid Collections Associated with Acute Pancreatitis. *Dig Dis Sci J* 59(5), 908-910.
9. Eliason, K., Adler, D.G., 2015. Endoscopic ultrasound-guided transmural drainage of infected pancreatic necrosis developing 2 years after acute pancreatitis. *Endoscopic Ultrasound J* 4(3), 260–265.
10. Göttinger, P., 2010. Management der akuten Pankreatitis. *J Gastroenterol Hepatol Erkr* 8(1), 14–18.
11. Kleespies, A., Thasler, W.E., Schäfer, C., Meimarakis, G., Eichhorn, M.E., Bruns, C.J., Jauch, K.-W., Zügel, N., 2008. Akute Pankreatitis: Wann ist der Chirurg gefragt?. *Z Gastroenterol* 46, 790–798.
12. Konovalov, Ye.P., Terletskyi, V.M., Roshchin, H.H., Pliatsok, A.O., Domanskyi, B.V., Zemskov, V.S., Tkachenko, H.I., Lytvynenko, O.A., Vasylychuk, O.V., Denysenko, V.M., Iosypenko, I.O., Padii, V.I., Lobanov, S.M., Kovalenko, O.O., Kruk, M.I., Cherniak, O.M., Slychko, I.I., Yakovlev, B.F., Khodzynskyi, O.V., 2004. Standarty diahnozyky ta likuvannia hostroho pankreatytu [Standards for the diagnosis and treatment of acute pancreatitis]. (Metodychni rekomendatsii). MOZ Ukrainy, Ukrainskyi naukovo-praktychnyi tsentr ekstrenoi medychnoi dopomohy ta medytsyny katastrof. Kyivskyi tsentr khirurhii pechinky, zhovchnykh shliakhiv ta pidshlunkovoi zalozy. Kyivska miska klinichna likarnia shvydkoi medychnoi dopomohy, 27, (Ukrainian).
13. Kryvoruchko, I.A., Kopchak, V.M., Usenko, O.Iu., 2014. Kласифікація hostroho pankreatytu: perehliad internatsionalnym konsensusom u 2012 r., класифікації, прийнятої в Атланти [Classification of acute pancreatitis: review of international consensus in 2012, the classification adopted in Atlanta]. *Klinichna khirurhiia* 9, 19–24, (Ukrainian).
14. Mei Lan Cui, Kook Hyun Kim, Ho Gak Kim, Jimin Han, Hyunsoo Kim, Kwang Bum Cho, Min Kyu Jung, Chang Min Cho, Tae Nyeun Kim Incidence, 2013. Risk Factors and Clinical Course of Pancreatic Fluid Collections in Acute Pancreatitis. *Dig Dis Sci J* 59(5), 1055–1062.
15. Patil, P. V., Khalil, A., Thaha, M. A., 2011. Splenic Parenchymal Complications in Pancreatitis. *J Pancr* 12(3), 287–291.

16. Ray, S., Mridha, A. R., Ahammed, M., 2011. Diffuse splenic infarction in a case of severe acute pancreatitis. *Am Surg J* 201(3), 23–25.
17. Tenner, S., Baillie, J., DeWitt, J., Swaroop Vege, S., 2013. Management of Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 108(9), 1400–1415.
18. Trivedi, H., Shuja, A., Shah, B. B. , 2015. Intrasplenic Pancreatic Pseudocyst: A Rare Complication of Acute Pancreatitis. *ACG Case Rep J* 2(4), 202–203.
19. Tsai, Sh., Yabar, C., Chan, Je., Ortiz, Jo., Joshi, A.R.T., 2014. Superior mesenteric vein aneurysm associated with necrotizing pancreatitis. *Am Surg J* 80(12), 348–349.
20. Upchurch, E., 2014. Local complications of acute pancreatitis. *Br J Hosp Med (Lond)* 75(12), 698–702.

Стаття надійшла 15. 10. 2015
Після доопрацювання 20. 11. 2015
Прийнята до друку 15. 12. 2015

УДК 616.132.1/.2-089.86

Orest CHEVTCHIK¹, Hanno ULMER², Adel SAKIC¹, Juliane KILO¹, Hannes ALBER³,
Michael GRIMM¹, Elfriede RUTTMANN¹

MULTIPLE ARTERIAL REVASCULARIZATION IN CABG SURGERY — INVESTIGATION OF LONG-TERM BENEFIT IN A COHORT OF 3129 CONSECUTIVE PATIENTS

¹Department of Cardiac Surgery, Innsbruck Medical University,
Innsbruck, Austria; elfriede.ruttmann@i-med.ac.at

²Department of Medical Statistics, Informatics and Health Economics,
Innsbruck Medical University, Innsbruck, Austria

³Department of Cardiology, Innsbruck Medical University,
Innsbruck, Austria

Objective: Lacking utilization of accompanying arterial grafts to a left internal thoracic artery (LITA) in CABG surgery appear to be based on the lack of conviction regarding any long-term benefit.

Aim of our study was to investigate whether multiple arterial revascularization (MAR) has an impact on survival after CABG.

Methods: A consecutive series of 3129 patients undergoing first, isolated, non-emergent multivessel CABG procedure from 2001 to 2010 was investigated. MAR was performed in 1068 patients (34.1%) using radial artery in 791 patients (25.3%) and a second ITA graft in 344 patients (11%). The remaining 2061 patients received single ITA and concomitant SVG (conCABG group). Proportional hazard model was performed to estimate independent predictors for long-term survival.

Results: Median follow up was 56.9 months in the MAR group and 44.5 months in the conCABG group ($p < 0.001$). Baseline characteristics were different regarding age, gender, smoking, cerebro- and peripheral vascular (all < 0.001), and pulmonary disease ($p = 0.04$). Actuarial survival at 1, 3, 5, and 8 years was 98.3%, 97.7%, 96.5% and 94.3% in the MAR group compared to 97.1%, 93.1%, 92.1%, and 86.9% in the conCABG group.

MAR remained a strong independent predictor for long-term survival (Hazard Ratio HR: 0.65; 0.45-0.95; $p = 0.02$). Additionally cerebro-vascular events (HR: 2.1; 1.3-3.5; $p = 0.003$) and peripheral arterial disease (HR: 2.5; 1.9-3.5; $p < 0.001$) revealed significant factors for survival beside age (3.2% increase/year; 1.01-1.05; $p < 0.001$). Multivariate analysis revealed an absolute mortality reduction by MAR of 2.5% and 4% at 5 and 8 years after CABG.

Conclusions: The result of our study implies that MAR should be the standard-of-care as the survival benefits seem to widen over time.

Key words: Cardiac Surgery, multiple arterial revascularization, predictors of long-term outcomes, arterial graft.

Орест ШЕВЧИК¹, Ганно УЛЬМЕР², Адель САКІЧ¹, Юліане КІЛО¹,
Ганнес АЛЬБЕР³, Міхаель ГРИММ¹, Ельфріде РУТТМАНН¹

МНОЖИННА АРТЕРІАЛЬНА РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЯ ПРИ АОРТОКОРОНАРНОМУ ШУНТУВАННІ: ДОСЛІДЖЕННЯ ДОВГОТЕРМІНОВИХ ПЕРЕВАГ У КОГОРТІ З 3129 ПАЦІЄНТІВ

¹Кафедра кардіохірургії, Медичний університет Інсбрука,
Інсбрук, Австрія; elfriede.ruttmann@i-med.ac.at

²Кафедра медичної статистики, інформатики та економіки охорони здоров'я,
Медичний університет Інсбрука, Інсбрук, Австрія

³Кафедра кардіології, Медичний університет Інсбрука,
Інсбрук, Австрія

Недостатньо широке використання супутньої імплантації лівої внутрішньої грудної артерії при аортокоронарному шунтуванні викликане відсутністю впевненості щодо довготермінових переваг такого методу.

Мета нашого дослідження – перевірити чи множинна артеріальна реваскуляризація (МАР) впливає на тривалість життя після аортокоронарного шунтування.

Методи. Дослідження охоплює 3129 пацієнтів, які проходили первинне ізольоване планове багатосудинне аортокоронарне шунтування з 2001 по 2010 рр.. МАР застосували у 1068 (34,1%) випадках, при цьому променева артерія використовувалася у 791 (25,3%) пацієнта, а дві імплантації внутрішньої грудної артерії – у 344 (11%) пацієнтів. Решта 2061 пацієнт пройшли одну імплантацію внутрішньої грудної артерії та супутнього трансплантату із підшкірної вени (група звичайного аортокоронарного шунтування). Для оцінки незалежних прогнозів щодо тривалого виживання використано модель пропорційних ризиків.

Результати. Середній період спостереження становив 56,9 місяця у групі МАР та 44,5 місяця у групі звичайного аортокоронарного шунтування ($p < 0,001$). Вихідні характеристики, такі як вік, стать, куріння, цереброваскулярні захворювання, захворювання периферійних судин (усі $< 0,001$) та легеневі захворювання ($p = 0,04$), були різними. Актuarне виживання у 1, 3, 5 і 8 років становило 98,3%, 97,7%, 96,5% та 94,3% в групі МАР в порівнянні із 97,1%, 93,1%, 92,1%, та 86,9% у групі звичайного аортокоронарного шунтування.

МАР залишилася сильним незалежним прогностичним фактором довготермінового виживання (Співвідношення ризиків (СР): 0,65; 0,45-0,95; $p = 0,02$). Крім того, цереброваскулярні порушення (СР: 2,1; 1,3-3,5; $p = 0,003$) та захворювання периферійних артерій (СР: 2,5; 1,9-3,5; $p < 0,001$) виявилися важливими факторами виживання поруч із віком (3,2% зростання/рік; 1,01-1,05; $p < 0,001$). Комплексний аналіз виявив абсолютне зниження смертності при МАР у 2,5% та 4% через 5 та 8 років після аортокоронарного шунтування.

Висновки. Результати нашого дослідження вказують на те, що МАР повинна стати стандартом лікування, оскільки її переваги для виживання збільшуються з часом.

Ключові слова: кардіохірургія, множинна артеріальна реваскуляризація, прогностичні предиктори пізніх ускладнень, артеріальний імплантат.

INTRODUCTION

Lacking utilization of accompanying arterial grafts to a left internal thoracic artery (LITA) in CABG surgery appear to be based on the lack of conviction regarding any long-term benefit (ElBardissi AW, Aranki SF, Sheng S, O'Brian SM, Greenberg CC, Gammie JS., 2012). Nevertheless, although survival advantages are well documented for those patients receiving a LITA compared to saphenous vein grafts (SVG) only, multiple arterial revascularization (MAR) has not yet become the standard-of-care in CABG surgery (Mastrobuoni S, Gawad N, Price J, Chan V, Ruel M, Mesana TG, et al, 2012). The increased risk for sternal complications especially in patients with diabetes and obesity has prevented a more common use of a second internal thoracic artery, therefore the radial and gastroepiploic artery have been introduced as alternative. However, the 1 year results of the ART trial (Arterial Revascularization Trial) has found an increased, but non-significant higher risk of sternal dehiscence at the same safety level compared to conventional CABG using single ITA (Taggart DP, Altman DG, Gray AM, Lees B, Nugara F, Yu LM, et al, 2010).

However, in a recently published study we could demonstrate that the radial artery was not a similar alternative to a second ITA graft in terms of cardiac-event free survival (Ruttmann E, Fischler N, Sakic A, Chevtchik O, Alber H, Schistek R, et al, 2011).

The benefit of additional arterial grafts is still a matter of debate and concerns about the relative merits of RA as a bypass conduit have been raised recently (Goldman S, Sethi GK, Holman W, Thai H, McFalls E, Ward HB, et al, 2011; Khot UN, Friedman DT, Peterson G, Smedira NG, Li J, Ellis SG., 2004). Contrarily, other observational studies have demonstrated significantly improved survival in patients receiving an additional RA (Zacharias A, Habib RH, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ, Shah A., 2004; Tranbaugh RF, Dimitrova KR, Friedmann P, Geller CM, Harris LJ, Stelzer P, et al, 2010.).

The choice of an additional arterial graft might be more dependent on concomitant comorbid conditions rather than age, therefore the benefit of MAR has to be critically evaluated.

Aim of our current study was to investigate whether multiple arterial revascularization (MAR) has an influence on long-term survival after CABG and to investigate independent predictors for long-term outcome after CABG. Second, we wanted to quantify (if any exists after multivariate adjustment) the benefit of MAR in terms of mortality reduction at 5 and 8 years.

PATIENTS AND METHODS

Patients. Inclusion criteria for this study were first, non-emergent isolated coronary CABG for multi-vessel coronary artery disease performed by a median sternotomy access and cardiopulmonary bypass. Patients suffering a prior myocardial infarction within one

week before CABG procedure and patients receiving SVGs only were excluded. Patients receiving a totally endoscopic coronary artery bypass graft procedure (TECAB) assisted by the Da Vinci telemanipulation device for multivessel disease (either 2-vessel disease or as a hybrid procedure with concomitant PCI) were excluded from the study (n=45 patients). Additionally, patients undergoing conversion from minimally invasive CABG to median sternotomy access and patients undergoing CABG for single vessel disease (n=264 patients) were excluded from this current investigation.

A total of 3129 consecutive patients undergoing CABG fulfilled the inclusion criteria of our observational follow-up study. Patients were divided into 2 groups according to the number of arterial grafts used. Multiple arterial revascularization (MAR group) was performed in 1068 patients (34.1%) using a concomitant radial artery (RA) in 791 patients (25.3%) and a second ITA graft in 344 patients in addition to a left internal thoracic artery (LITA) (11%)%, 67 patients (6.3%) received both ITAs and a RA graft. The remaining 2061 patients (65.9%) received conventional CABG utilizing a single ITA grafting and concomitant saphenous vein grafts (SVG) as necessary (conCABG group).

Surgical technique and grafting strategy did not change over the last 10 years, except for the switching to skeletonization of ITA grafts in 2006.

The choice of bypass conduits and target area was left to the operating surgeon.

Peri-operative myocardial infarction was defined according to the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction (Thygesen, Alpert JS, White HD, 2007). Peri-operative neurologic events were defined as postoperative new onset neurologic deficit lasting for more than 72 hours after the appearance of symptoms.

Patient data were prospectively collected in full accordance to the standards of the Quality Control Working Group of the Austrian Society of Cardiothoracic Surgery. The data acquisition included a telephone interview by a trained study nurse 1 month after patient discharge to obtain 30-day mortality and morbidity. Late death was obtained from routine anniversary follow-up supplemented with the Social Security Death Index (Statistics Austria database). Permission for this study was obtained by the local Institutional Review Board.

Statistical Analysis. This current study was aimed to identify independent predictors for long term survival after CABG and to investigate whether MAR is an independent predictor for long term survival after adjusting for relevant comorbidity, gender and age. To test for univariate differences in categorical variables, Pearson's chi-square test or Fisher's exact test (when appropriate) were applied. Continuous variables were tested by use of Student's t-test or Mann-Whitney U test (if assumption of a Gaussian distribution was not fulfilled). Kaplan-Meier survival analysis together with log-rank testing was applied to identify possible parameters influencing long term survival after CABG. In

a second step, proportional hazards method (Cox) was performed to obtain the Hazards Ratios (HR) and corresponding 95% Confidence Intervals (95% CI).

Thereby, the selection of variables was based on univariate comparisons (entry criteria $p < 0.05$) and clinical relevance. P-values less than 0.05 were considered to indicate statistical significance.

RESULTS

Detailed patient characteristics are displayed in table 1.

Table 1

Patient characteristics of all consecutive, non-emergent primary multi-vessel CABG patients 2001 – 2010

	MAR n=1068 patients	conCABG n=2061 patients	p-value
Male gender (%)	931 (87.2%)	1580 (76.7%)	<0.001
Age (years)	58.8 ± 8.7	67.3 ± 9.3	<0.001
BMI (kg/m ²)	27.6 ± 3.9	26.9 ± 4.0	0.11
Obesity (BMI ≥ 30 kg/m ²)	250 (23.4%)	463 (22.5%)	0.55
COPD	255 (23.9%)	563 (27.3%)	0.038
Mild	182 (17.0%)	397 (19.3%)	
Moderate	66 (6.2%)	142 (6.9%)	
Severe	7 (0.7%)	24 (1.2%)	0.15
Arterial hypertension (%)	846 (79.2%)	1607 (78.0%)	0.83
Dyslipidemia (%)	880 (82.4%)	1648 (80.0%)	0.10
Diabetes	246 (23.0%)	520 (25.2%)	0.18
Oral	107 (10.0%)	126 (6.1%)	
Insuline-dependent	14 (1.3%)	51 (2.5%)	0.03
Smoking (%)	436 (40.8%)	656 (31.8%)	<0.001
Current smoking (%)	167 (16.2%)	213 (10.3%)	<0.001
Cerebro-vascular disease	53 (5.0%)	24 (1.2%)	<0.001
Previous cerebrovascular event	26 (2.4%)	97 (4.7%)	0.002
Peripheral vascular disease (%)	120 (11.2%)	311 (15.1%)	0.003
Creatinine levels at timepoint of CABG	1.11 ± 0.85	1.06 ± 0.71	0.11
Normal (<1.17 mg/dl)	863 (80.8%)	1650 (80.1%)	
Slightly elevated (1.18 - <2 mg/dl)	1867.4%)	360 (17.5%)	
Elevated (≥ 2 mg/dl)	19 (1.8%)	51 (2.5%)	0.46
Number of diseased coronary vessels			
Two-vessel disease	533 (50.0%)	1073 (52.1%)	
Three-vessel disease	534 (50.0%)	987 (47.9%)	0.26
Left main stenosis (%)	248 (12.0%)	142 (13.9%)	0.15
Previous PCI	158 (14.8%)	298 (14.5%)	0.80
Impaired left ventricular function (LVEF<48%)	239 (22.4%)	487 (23.6%)	0.43
Mean ejection fraction (%)	52.7 ± 11.9	52.2 ± 12.5	0.37
Preoperative arrhythmia (%)	104 (9.8%)	228 (11.1%)	0.18
EuroSCORE	2.7 ± 3.0	4.7 ± 5.0	<0.001
Median follow-up time (months)	56.9	44.5	<0.001

BMI, Body mass index ; COPD, Chronic obstructive pulmonary disease; LVEF, left ventricular ejection fraction

Baseline characteristics were different regarding age, gender, smoking, cerebro- and peripheral vascular (all <0.001), and pulmonary disease ($p=0.04$). Patients undergoing MAR were significantly younger and more likely to be male (87.2% vs. 76.7%, $p<0.001$).

Table 2

Intraoperative characteristics of patients undergoing either multiple arterial revascularization (MAR) or conventional CABG (conCABG)

	MAR n=1068 patients	conCABG n=2061 patients	p-value
Mean number of bypass grafts	3.2 ± 0.87	2.9 ± 1.0	<0.001
ECC time (min)	116.9 ± 40	103.9 ± 42	<0.001
Aortic cross-clamp time (min)	66.8 ± 27.0	58.8 ± 26.0	<0.001
Procedure time (min)	259.5 ± 144	231.2 ± 156	0.001
Bypass conduits used Bilateral ITA grafts (%)	344 (11%)	2061 (100%)	<0.001
Radial artery (%)	791 (25.3%)		
Saphenous vein grafts (%)	812 (76%)		
Intraaortic balloon pump required (%)	25 (2.3%)	59 (2.9%)	0.39
Perioperative MACCE events	24 (2.3%)	39 (1.9%)	0.50
Myocardial infarction (%) Stroke (%)	19 (1.8%)	33 (1.6%)	0.71
Cardiac-related death	9 (0.8%)	32 (1.5%)	0.09
Sternal dehiscence (%)	39 (3.6%)	51 (2.5%)	0.06

Table 2 shows the intra-operative patterns of the study population. Patients undergoing MAR received significantly more bypass grafts than patients in the conCABG group (3.2 ± 0.87 vs. 2.9 ± 1.0 , $p<0.001$). Furthermore, extracorporeal circulation time (ECC) as well as aortic cross-clamp time were significantly longer in the MAR group (all <0.001).

Table 3

**Multivariate statistical analysis of independent predictors
for long-term survival after CABG**

	Wald	Hazard Ratio (95% CI)	p-value
Multiple arterial revascularization	5.1	0.65 (0.45 – 0.95)	0.024
Gender	0.68	0.87 (0.63 – 1.21)	0.41
Age (per year)	1.0	1.032 (1.014 – 1.051)	<0.001
Diabetes	0.54	1.3 (0.66 – 2.5)	0.46
Previous cerebro-vascular event	9.1	2.1 (1.31 – 3.48)	0.003
Cerebro-vascular disease	1.1	0.99 (0.66 – 1.51)	0.98
Chronic obstructive pulmonary disease	2.9	1.4 (0.96 – 1.92)	0.087
Peripheral arterial disease	34.1	2.5 (1.90 – 4.47)	0.001
Impaired left ventricular function (LVEF <48%)	2.9	1.7 (0.92 – 3.2)	0.09

Mean total procedure time was 28 minutes longer in the MAR group compared to conCABG ($p=0.001$).

Actuarial unadjusted survival at 1, 3, 5, and 8 years was 98.3%, 97.7%, 96.5% and

94.3% in the MAR group compared to 97.1%, 93.1%, 92.1%, and 86.9% in the conCABG group ($p < 0.001$, see figure 1).

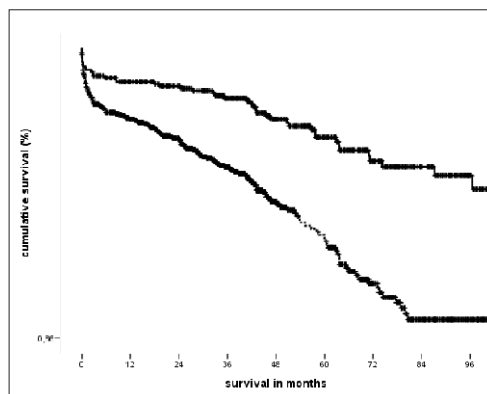


Fig. 1. Unadjusted Kaplan-Meier survival curves among patients with multivessel coronary artery disease undergoing coronary artery bypass grafting (CABG) receiving either multiple arterial revascularization (MAR, solid line) or conventional CABG (conCABG, dashed line). Unadjusted survival at 1, 3, 5, and 8 years after conCABG: 96.6%, 94.3%, 90.8%, and 86.9%; unadjusted survival at 1, 3, 5, and 8 years after MAR: 98.4%, 97.6%, 95.7%, and 94.3%), log-rank: $p < 0.001$.

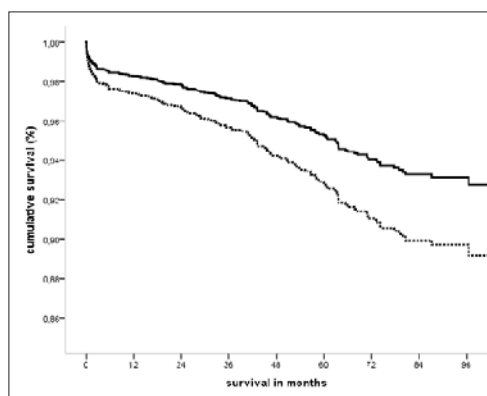


Fig. 2. Adjusted survival curves among patients with multivessel coronary artery disease undergoing coronary artery bypass grafting (CABG) receiving either multiple arterial revascularization (MAR, solid line) or conventional CABG (conCABG, dashed line); Adjustment has been performed for age and gender and relevant comorbidities such as diabetes, hypertension, cerebro-vascular disease and event, chronic obstructive pulmonary disease, peripheral arterial disease, impaired left ventricular function and impaired renal function; Adjusted survival at 1, 3, and 5 years after MAR: 98.3%, 97.0% and 95.2%, adjusted survival at 1, 3, and 5 years after conCABG: 97.5%, 95.7%, and 92.7%; Hazards Ratio for MAR: HR: 0.65 (95% CI: 0.45 – 0.95; $p = 0.02$).

Predictors for long-term survival after CABG

Kaplan-Meier analysis was performed to identify parameters influencing long term (all cause) mortality. Parameters being significant at univariate analysis by Kaplan-Meier

(log-rank testing) were included into a proportional hazards model according to clinical relevance and statistical significance (entry $p < 0.05$).

Table 3 displays the results of the multivariate statistical analysis.

Presence of peripheral arterial disease at the time-point of CABG was the strongest independent predictor for inferior long-term survival (Wald: 34.1, HR: 2.5; 95% CI: 1.9 – 4.47; $p = 0.001$). Furthermore, previous cerebro-vascular events prior to CABG were associated with a 2.1 fold higher mortality risk (Wald: 9.1; HR: 2.1; 95% CI: 1.31 – 3.48; $p = 0.003$).

MAR remained a strong independent predictor for improved long-term survival (Wald: 5.1; HR: 0.65; 0.45-0.95; $p = 0.02$) and revealed a significant predictor for survival beside age (3.2% increase/year; 1.01-1.05; $p < 0.001$). Gender, presence of diabetes, cerebro-vascular disease, chronic obstructive pulmonary disease and impaired left ventricular function however were not predictive for long-term survival after multi-variate adjustment.

Estimation of survival benefit due to MAR.

Adjusted survival curves for MAR versus conCABG are shown in figure 2. Adjustment has been performed for age and gender and relevant comorbidity such as diabetes, hypertension, cerebro-vascular disease and event, chronic obstructive pulmonary disease, peripheral arterial disease, impaired left ventricular function and impaired renal function. Adjusted survival at 1, 3, 5, and 8 years after MAR was: 98.3%, 97.0% and 95.2%, 93.0%; adjusted survival at 1, 3, 5, and 8 years after conCABG was: 97.5%, 95.7%, 92.7%, and 89% respectively. These results emphasized an adjusted absolute survival benefit for MAR of 2.5% at 5 years and 4% at 8 years after CABG.

DISCUSSION

Our study implies that the use of an additional arterial graft concomitant to a LITA reduces absolute mortality about 2.5% and 4% at 5 and 8 years even after adjustment for significant comorbidity, gender and age. Presence of extra-cardiac arteriopathy was the most relevant determining predictor for inferior long-term survival after CABG. However, the effect of MAR was the third most important predictor improving long-term survival and even more relevant than other conditions such as diabetes or impaired left ventricular function indicating the importance to establish MAR as standard-of-care procedure in coronary revascularization.

The results of our study are in line with previous observational studies that all came to the conclusion that two internal thoracic arteries are better than one (Kelly R, Buth KJ, Legare JF., 2012; Taggart DP, D'Amicio R, Altman DG., 2001; Rankin JS, Tuttle RH, Wechsler AS, Teichmann TL, Glower DD, Califf RM., 2007). However, patient recruitment of most of these studies was performed during the 1980ies not considering

that since then interventional cardiologists have been steadily expanded the spectrum of percutaneous interventions (PCI) in the setting of bypass graft failure (Brilakis ES, Rao SV, Benerjee S, Goldman S, Shunk KA, Holmes DR, et al, 2011). Furthermore, the area-wide improvement of acute PCI maintenance has led to a significant reduction of cardiac morbidity and mortality in order to prevent CABG patients with bypass graft failure from ongoing congestive heart failure and cardiac-related death (Doerler J, Edlinger M, Alber HF, Altenberger J, Benzer W, Grimm G, et al, 2011).

The role of the RA is still a matter of debate and current studies provide controversial results. Several studies indicated the RA to be associated with improved survival and long-term graft patency compared to SVG (Zacharias A, Habib RH, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ, Shah A., 2004; Tranbaugh RF, Dimitrova KR, Friedmann P, Geller CM, Harris LJ, Stelzer P, et al, 2010; Collins P, Webb CM, Chong CF, Moat NE, 2008). Contrarily to this, another prospective randomized clinical trial concluded that the use of a RA did not result in a greater 1-year patency compared to SVG (Goldman S, Sethi GK, Holman W, Thai H, McFalls E, Ward HB, et al, 2011).

By now, long-term survival after CABG surgery was thought to be mostly dependent from relevant comorbidity and age. Our study indicated, presence of peripheral vascular disease was the most relevant predictor indicating worse outcome after CABG in our study. Among Dutch patients, van Straten and colleagues reported that peripheral vascular disease was an independent risk factor for late mortality. However, in CABG patients without peripheral vascular disease, the long-term survival was even better compared to the age-and-gender-matched Dutch population indicating excellent life expectancy after CABG (Van Straten AHM, Firanescu C, Soliman MA, Tan ME, ter Woorst JF, Martens EJ, et al, 2010).

In our study, MAR was highly predictive to improve survival after CABG and, contrarily to doctrine, was more relevant to improve survival than any coronary risk factor such as diabetes, age or left ventricular dysfunction.

Diabetes is a major risk factor for the development of coronary artery disease. Furthermore, diabetes has been shown to be associated with higher restenosis and reinterventions after PCI and has resulted in a higher rate of diabetic patients referred to CABG surgery (Hueb W, Gersh BJ, Costa F, Lopes N, Soares PR, Dutra P, et al, 2007; The BARI investigators. The bypass angioplasty revascularization investigation (BARI): Influence of diabetes on 5-year mortality in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease. *Circulation*. 1997, 96, 1761-69). On the other hand, diabetes has been proposed to be a risk factor for reduced benefit of CABG in the long term (Alserius T, Hammar N, Nordqvist T, Ivert T., 2009). Furthermore, diabetes as a known risk for sternal complications has prevented a more common use of multiple arterial grafts

even in the knowledge of inferior saphenous vein graft patency in diabetic patients (Momin AU, Deshpande R, Potts J, El-Gamel A, Marrinan MT, Omigie J, et al, 2005; Lev-Ran O, Braunstein R, Neshet N, Ben Gal Y, Bolotin G, Uretzky G., 2004).

In our study among more than 3000 patients, impaired left ventricular dysfunction was not predictive for inferior long-term survival after multivariate adjustment. Left ventricular dysfunction has been advocated to indicate poor long-term survival after CABG. More recent large studies, however, could demonstrate excellent long-term survival in patients with severely impaired left ventricular function undergoing CABG and improvements in perioperative management have reduced the significance of severe left ventricular dysfunction (Galbut DL, Kurlansky PA, Traad EA, Dorman MJ, Zucker M, Ebra G., 2012; Davierwala PM, Maganti M, Yau TM., 2012). Furthermore, there is not even a single study available that has investigated whether complete surgical revascularization is able to improve left ventricular function. Contrarily to these findings, the STICH trial has proposed no difference between CABG and medical treatment alone in patients with severe left ventricular dysfunction, however, the trial had a 17% cross-over rate from medical treatment to CABG (Velazquez EJ, Williams JB, Yow E, et al, 2012).

By now, MAR is predominantly performed in patients with younger age and less comorbid conditions. Our study, however has confirmed that the use of more than 1 arterial graft improves long term survival even in “non-ideal” surgical candidates with diabetes or left ventricular dysfunction. Long term survival after CABG is strongly related to the presence of extra-cardiac arteriopathy. Moreover, the results of our study have shown that results after CABG can be improved by the use of more than 1 arterial graft even in patients with extracardiac arteriopathy, diabetes and impaired left ventricular function.

Previously, ElBardissi has shown the development of CABG surgery in the US during the past decade (ElBardissi AW, Aranki SF, Sheng S, O’Brian SM, Greenberg CC, Gammie JS., 2012). Mortality rate over this period declined from 2.4% in 2000 to 1.9% representing a relative risk reduction of 24.4%. Additionally the rate of perioperative stroke decreased significantly from 1.6% to 1.2% (relative risk reduction 26.4%) and a 32.9% risk reduction for sternal wound complications. However, even due to this tremendous improvement of surgical revascularization, the utilization of both internal thoracic arteries only rose from 3.8% to 4.1% indicating a extremely low MAR rate in the US.

Even due to the large number of cases and the extraordinary high rate of patients receiving MAR in our study there are several limitations to mention, namely the non-randomized nature of this observational study. Therefore, we cannot rule out confounding by missing covariates.

However, as the use of additional arterial grafts improved survival by one third, MAR

ought to become standard-of-care even in patients with significant comorbidity such as diabetes or left ventricular dysfunction and for patients with older age; the survival benefit divergence of MAR seems to widen over time.

REFERENCES

1. Alserius T, Hammar N, Nordqvist T, Ivert T., 2009. Improved survival after coronary artery bypass grafting has not influenced the mortality disadvantage in patients with diabetes mellitus. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 138:1115-22.
2. Brilakis ES, Rao SV, Benerjee S, Goldman S, Shunk KA, Holmes DR, et al, 2011. Percutaneous coronary intervention in native arteries versus bypass grafts in prior coronary artery bypass grafting patients. A report from the national cardiovascular data registry. *JACC Cardiovasc Interv*; 4:844-50.
3. Collins P, Webb CM, Chong CF, Moat NE, 2008. for the radial artery versus saphenous vein patency (RSVP) trial investigators. Radial artery versus saphenous vein patency randomized trial. Five-year angiographic follow-up. *Circulation*; 117:2859-64.
4. Davierwala PM, Maganti M, Yau TM., 2012. Decreased significance of left ventricular dysfunction and reoperative surgery in predicting coronary artery bypass grafting-associated mortality: A twelve-year study. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 2003:126:1335-44.
5. Doerler J, Edlinger M, Alber HF, Altenberger J, Benzer W, Grimm G, et al, 2011. for the Austrian Acute PCI Investigators. Clopidogrel pre-treatment is associated with reduced in-hospital mortality in primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*;32:2954-61.
6. ElBardissi AW, Aranki SF, Sheng S, O'Brian SM, Greenberg CC, Gammie JS., 2012. Trends in isolated coronary artery bypass grafting: an analysis of the Society of Thoracic Surgeons adult cardiac surgery database. *J Thorac Cardiovasc Surg*;143:273-81.
7. Galbut DL, Kurlansky PA, Traad EA, Dorman MJ, Zucker M, Ebra G., 2012. Bilateral internal thoracic artery grafting improves long-term survival in patients with reduced ejection fraction: A propensity-matched study with 30-year follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 143:844-53.
8. Goldman S, Sethi GK, Holman W, Thai H, McFalls E, Ward HB, et al, 2011. Radial artery grafts vs saphenous vein grafts in coronary bypass surgery. A randomized trial. *JAMA*, 305, 167-74.
9. Hueb W, Gersh BJ, Costa F, Lopes N, Soares PR, Dutra P, et al, 2007. Impact of diabetes on five-year outcomes of patients with multivessel coronary artery disease. *Ann Thorac Surg*; 83:93-99.

10. Kelly R, Buth KJ, Legare JF., 2012. Bilateral internal thoracic artery grafting is superior to other forms of multiple arterial grafting in providing survival benefit after coronary bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, epub ahead of print.
11. Khot UN, Friedman DT, Petterson G, Smedira NG, Li J, Ellis SG., 2004. Radial artery bypass grafts have an increased occurrence of angiographically severe stenosis and occlusion with left internal mammary arteries and saphenous vein grafts. *Circulation*;109:2086-91.
12. Lev-Ran O, Braunstein R, Nesher N, Ben Gal Y, Bolotin G, Uretzky G., 2004. Bilateral versus single internal thoracic artery grafting in oral-treated diabetic subsets: comparative seven-year outcome analysis. *Ann Thorac Surg*; 77:2039-45.
13. Mastrobuoni S, Gawad N, Price J, Chan V, Ruel M, Mesana TG, et al, 2012. Use of bilateral internal thoracic artery during coronary artery bypass graft surgery in Canada: The bilateral internal thoracic artery survey. *J Thorac Cardiovasc Surg*; epub ahead of print.
14. Momin AU, Deshpande R, Potts J, El-Gamel A, Marrinan MT, Omigie J, et al, 2005. Incidence of sternal infection in diabetic patients undergoing bilateral internal thoracic artery grafting. *Ann Thorac Surg*; 80:1765-72.
15. Rankin JS, Tuttle RH, Wechsler AS, Teichmann TL, Glower DD, Califf RM., 2007. Techniques and benefits of multiple internal mammary artery bypass at 20 years of follow-up. *Ann Thorac Surg*; 83:1008-15.
16. Ruttman E, Fischler N, Sakic A, Chevtchik O, Alber H, Schistek R, et al, 2011. Second internal thoracic artery versus radial artery in coronary artery bypass grafting: a long-term, propensity score-matched follow-up study. *Circulation*;124:1321-29.
17. Taggart DP, Altman DG, Gray AM, Lees B, Nugara F, Yu LM, et al, 2010. ART Investigators. Randomized trial to compare bilateral vs. single internal mammary coronary artery bypass grafting: 1-year results of the Arterial Revascularisation Trial (ART). *Eur Heart J*.;31:2470-81.
18. Taggart DP, D'Amicio R, Altman DG., 2001. Effect of arterial revascularization on survival: a systematic review of studies comparing bilateral and single internal mammary arteries. *Lancet*;358:870-75.
19. The BARI investigators. The bypass angioplasty revascularization investigation (BARI): Influence of diabetes on 5-year mortality in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease. *Circulation*. 1997;96:1761-69.
20. Thygesen, Alpert JS, White HD, 2007. On behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation*;116:2634-53.

21. Tranbaugh RF, Dimitrova KR, Friedmann P, Geller CM, Harris LJ, Stelzer P, et al, 2010. Radial artery conduits improve long-term survival after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*; 90:1165-72.
22. Van Straten AHM, Firanesco C, Soliman MA, Tan ME, ter Woorst JF, Martens EJ, et al, 2010. Peripheral vascular disease as a predictor of survival after coronary artery bypass grafting: comparison with a matched general population. *Ann Thorac Surg*; 89:414-20.
23. Velazquez EJ, Williams JB, Yow E, et al, 2012. Long-term survival of patients with ischemic cardiomyopathy treated by coronary artery bypass grafting versus medical therapy. *Ann Thorac Surg*; 93:523-30.
24. Zacharias A, Habib RH, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ, Shah A., 2004. Improved survival with radial artery versus vein conduits in coronary bypass surgery with left internal thoracic artery to left anterior descending artery grafting. *Circulation*;109:1489-96.

Стаття надійшла 15. 10. 2015

Після доопрацювання 20. 11. 2015

Прийнята до друку 15. 12. 2015

УДК 612.858.74:616.895.8

Наталія КОСТЮЧЕНКО, Олександр ФІЛЬЦ

ФАКТОР НАЯВНОСТІ МУЗИЧНОГО СЛУХУ ТА ОСОБЛИВОСТІ НЕГАТИВНОЇ СИМПТОМАТИКИ (ДЕФЕКТУ) ПРИ ШИЗОФРЕНІЇ

*Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,
м. Львів, Україна,
n.kostyuchenko@gmail.com; filz_uuap@mail.lviv.ua*

Стаття присвячена клінічній перевірці оригінальної гіпотези про взаємозв'язок наявності музичного слуху, формою та «глибиною» (вираженістю) дефіцитарних проявів у хворих на шизофренію. Проводили порівняльне оцінювання негативних симптомів у пацієнтів з діагнозом параноїдна шизофренія з розвинутим музичним слухом і без музичного слуху за допомогою шкали NSA-16. Виявили, що в групі пацієнтів з музичним слухом показники негативної симптоматики значно нижчі, що клінічно відповідає легкому ступеню вираженості дефіцитарних проявів. Відповідні показники субшкал у групі пацієнтів без музичного слуху значно вищі, що клінічно відповідає вираженим дефіцитарним проявам. На підставі отриманих даних вдалося виявити залежність між фактором наявності/відсутності музичного слуху та дефіцитарною симптоматикою, її формами та ступенем вираженості при шизофренії.

Перші результати дають змогу підтвердити доцільність визначення музичних здібностей у пацієнтів при шизофренії, щоб розширити прогностично-діагностичні можливості в психіатричній практиці, клінічна значимість яких може виявитись надійним критерієм прогнозу дефіцитарних проявів у цих хворих.

Ключові слова: шизофренія, прогноз дефіцитарних проявів, музичний слух.

Natalya KOSTYUCHENKO, Olexander FILTS

FACTOR OF MUSICAL EAR AND PECULIARITIES OF NEGATIVE SYMPTOMS OF SCHIZOPHRENIA

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine;
n.kostyuchenko@gmail.com; filz_uuap@mail.lviv.ua*

The article is dedicated to clinical verification of original hypothesis of interrelation between the presence of musical ear and form and «depth» (expression) of negative symptoms of schizophrenia.

Our study compared the course of illness in two equal groups of patients with or without musical ear (totally - 40 patients) who were diagnosed with ICD-X schizophrenia. The two groups were compared for differences in negative symptoms by means of 16-item Negative Symptom Assessment (NSA-16). Data analysis indicates that the level of negative symptoms of the two groups is significantly different. Patients with musical ear showed a low level of negative symptoms according to NSA-16 ($P \leq 0.05$); patients without musical ear showed a higher level of negative symptoms according to NSA-16 ($P \leq 0.05$). These data indicate that negative symptoms of schizophrenia in patients with musical ear are distinct from the negative symptoms of schizophrenia in patients without the musical ear. Tests of this hypothesis could result in novel approaches to the examination of musical skills of schizophrenic patients for better prognosis of the course of the disease, especially for prognosis of negative symptoms. Clinical significance of the result could be one of the reliable criteria for prognosis of negative symptoms of schizophrenia.

Key words: schizophrenia, negative symptoms prognosis, musical ear.

ВСТУП

Найскладнішою і суперечливішою проблемою при вивченні шизофренії є шизофренічний дефект. Дослідження проявів дефіцитарної симптоматики при шизофренії відображені в багатьох працях (Andreasen, 1982, Foussias G. et al., 2010, Liddle, 1987). Сьогодні існує кілька фундаментальних підходів (Berze, 1929, Kay, 1987, Kirkpatrick et al., 2001) систематики негативної симптоматики при шизофренічному процесі. Один з них ґрунтується на розподілі дефекту на структурно однорідні «монотетичні» форми – зміни структури особистості та падіння психічної активності (з одного боку, дисгармонія особистісного складу, деформація особистості, з іншого – редукція енергетичного потенціалу, астеничний дефект, динамічне спустошення) (Conrad, 1958, Huber et al., 1980, Janzarik, 1983, Erhart et al., 2006). Інший підхід – «політетичний», при якому розглядають єдиний дефект складної структури. Автори, які розглядають психічний дефект у рамках політетичної моделі (Carpenter et al., 1987, Fenton et al., 1992, Strauss, 1985), тобто єдиного, складного за структурою, дефекту, враховують також і прояви психопатоподібного (дефекту шизоїдної структури), і навіть псевдоорганічного дефекту, передбачають їхній поділ за різними варіантами, а також за ступенем вираженості. Проте при аналізі динаміки дефекту, очевидно, що інтеграція шизоїдних і псевдоорганічних змін відбувається неоднаково у всіх випадках, крім того, супроводжується ще й падінням психічної активності. Отож, основні варіанти інтеграції шизоїдних і псевдопсихоорганічних змін сьогодні треба розглядати як два самостійні типи дефекту – дефект з переважанням деформації структури особистості (зміни за типом «verschoben», тобто дивакватості та химерності, зі зниженням рівня особистості) (Bleuler, 1930, Еу, 1952, Mazurkiewicz, 1980, Краепелін, 1919) та падіння психічної активності (поєднання псевдобрадифре-

нії зі збідненням афективних і вольових процесів) (Bleuler, 1930, Peralta et al., 1995, Arango et al. 2004, Amador, 1999). В практичній психіатрії саме ця форма дефіциту по своїй суті є найбільш прогностично несприятливою, позаяк призводить до швидкої інвалідизації, ускладнює чи навіть унеможливорює проведення ефективних реабілітаційних заходів (Blachard et al., 1998, Ziguras et al., 2002, National Institute of Clinical Excellence Shizophaenia, 2003, Humensky et al., 2013). Сьогодні, не визначено чітких закономірностей формування того чи іншого варіанту дефіцитарних змін, немає достатньо даних, які би підтверджували залежність від застосування того чи іншого виду психофармакотерапії та інших чинників (Bertelsen et al., 2000, Buchanan, 1998). Отже, прогностичні можливості в питаннях подальшої соціалізації та реабілітації пацієнтів із шизофренією залишаються доволі обмеженими (Bradshaw, 2000, Liberman, 1999, Bachrach, 2000, Marder, 2000).

Опираючись на сучасні дослідження щодо особливостей психоакустики при шизофренії (Nielzén et al., 2004, Nielzén, 2004, Nielzén, 2008, Nielzén et al., 2004), а також на наші спеціальні клінічні спостереження хворих на шизофренію з розвинутим музичним слухом, ми намагались встановити кореляцію між фактором наявності музичного слуху та особливостями клінічної картини дефіцитарної симптоматики, її якісного складу та ступеня вираженості.

Мета дослідження – порівняти клінічну вірогідність взаємозв'язку між наявністю музичного слуху та психопатологічними проявами дефіциту у хворих на шизофренію.

У цьому дослідженні сформульовано такі завдання:

1. Встановити можливий корелятивний зв'язок між фактором наявності музичного слуху та видом і ступенем вираженості дефекту при шизофренії.
2. Визначити типологію та вивчити частоту формування різних типів дефіцитарної симптоматики у хворих на шизофренію при наявності/відсутності музичного слуху

ПАЦІЄНТИ ТА МЕТОДИ

Склали групу спостереження, яким проводили дослідження музичного слуху за кількісно-якісним розпізнаванням тембру, ритмічності звуку. До досліджуваної групи ввійшло 20 пацієнтів чоловічої статі, віком від 18 до 35 років, з розвинутим музичним слухом. В усіх випадках було діагностовано згідно з критеріями Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду параноїдну шизофренію (F20) (International Classification of Diseases, 2010). Обстеження та спостереження за пацієнтами відбувалось на базі третього клінічного відділення КЗ «Львівської обласної клінічної психіатричної лікарні» за період 2015 р. Контрольну групу становило 20 пацієнтів

цієї ж вікової категорії, статі та діагнозом параноїдної шизофренії та відсутнім музичним слухом (дозвіл комітету біоетики ЛНМУ №17 від 25. 05. 2013 р.) В обох випадках було проведено оцінку негативної симптоматики з використанням шкали Оцінки негативних симптомів-16 (ОНС-16), 16-item Negative Symptom Assessment (NSA-16) (Larry et al., 2010). Зауважимо, що ця шкала сфокусована на негативну симптоматику власне дефіцитарного типу (падіння психічної активності). Дефіцитарна симптоматика з переважанням деформації структури особистості (зміни за типом «verschroben» зі зниженням рівня особистості) сьогодні оцінюють переважно клінічно, оскільки такі зміни не вкладаються в стандартизовані критеріальні кількісні методи оцінювання, які є в практичному арсеналі психіатрії (див. табл. 1). Статистичне опрацювання отриманих результатів проводилося за допомогою програмного пакету Statistika 10. Результати вважали статистично достовірними за $P \leq 0.05$.

Табл. 1

**Порівняльне оцінювання негативних симптомів у пацієнтів
з діагнозом параноїдна шизофренія з розвинутим музичним слухом
та без музичного слуху. Одиниці виміру**

Ключові пункти оцінювання негативних симптомів (NSA-16)	Пацієнти з музичним слухом $n=20$ $M \pm m$	Пацієнти без музичного слуху $n=20$ $M \pm m$	r (коефіцієнт Пірсона)
1. Затримка відповіді	$1,9 \pm 0,14$	$4,1 \pm 0,19$	0,005
2. Обмежений обсяг мовлення	$2,05 \pm 0,15$	$4,05 \pm 0,18$	0,000216
3. Бідне мовлення	$2,15 \pm 0,17$	$4,1 \pm 0,18$	0,01
4. Нерозбірливе мовлення	$2 \pm 0,18$	$3,8 \pm 0,22$	0,02
5. Знижена емоційність	$2,4 \pm 0,15$	$4,65 \pm 0,2$	0,01
6. Малозмінна інтенсивність емоційних реакцій	$2,55 \pm 0,18$	$5,2 \pm 0,14$	0,11
7. Слабкий вияв емоцій на вимогу	$2,35 \pm 0,18$	$5,3 \pm 0,11$	0,02
8. Слабкий соціальний потяг	$2,15 \pm 0,21$	$5,4 \pm 0,11$	0,01
9. Слабке порозуміння з опитувачем	$2,15 \pm 0,18$	$5,45 \pm 0,11$	0,01
10. Статевий потяг	$3,65 \pm 0,26$	$6,3 \pm 0,15$	0,01
11. Поганий догляд за зовнішністю та гігієна	$2,15 \pm 0,17$	$4,55 \pm 0,14$	0,01
12. Обмежена цілеспрямованість	$2,37 \pm 0,21$	$4,55 \pm 0,14$	0
13. Обмежені захоплення та інтереси	$2,15 \pm 0,2$	$4,45 \pm 0,15$	0,02
14. Низька повсякденна активність	$2,25 \pm 0,16$	$4,2 \pm 0,12$	0,05
15. Обмежена жестикуляція	$1,95 \pm 0,17$	$3,5 \pm 0,15$	0,02
16. Сповільнені рухи	$2 \pm 0,16$	$3,5 \pm 0,15$	0
Загальна оцінка негативних симптомів	$2,15 \pm 0,15$	$4,65 \pm 0,15$	0,01

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Згідно з результатами нашого дослідження можна стверджувати, що в пацієнтів з розвинутим музичним слухом рівень дефіцитарної симптоматики у формі падіння психічної активності (поєднання псевдобрадіфренії зі збідненням афективних і волевих процесів) значно нижчий, ніж у пацієнтів без розвинутого музичного слуху. При порівнянні показників субшкал використаної шкали NSA-16 в групі пацієнтів з музичним слухом показники негативної симптоматики значно нижчі, максимальний рівень яких не перевищує $3.65 \pm 0,26$ (відображає статевий потяг), решта рівнів показників не перевищують $2,55 \pm 0,18$, що клінічно відповідає легкому ступеню вираженості дефіцитних проявів. Відповідні показники субшкал у групі пацієнтів без музичного слуху значно вищі, мінімальні значення від $3,5 \pm 0,15$ до максимальних $6,3 \pm 0,15$, що клінічно відповідає вираженим дефіцитарним проявам при шизофренії. Коефіцієнт Пірсона в усіх випадках свідчить про високий ступінь кореляції, при визначеному $P \leq 0.05$. Графічне зображення результатів див. на рис. 1.

Натомість, на підставі клінічних спостережень дефіцитарна симптоматика у формі деформації структури особистості (зміни за типом «verschroben») була вираженішою у пацієнтів з музичним слухом і не супроводжувалась вираженим падінням рівня психічної активності.

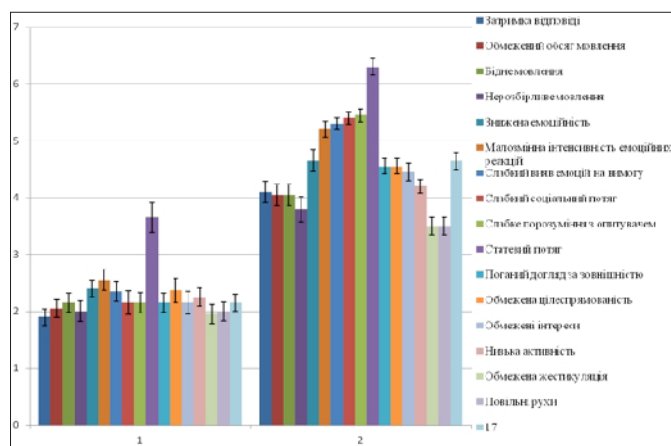


Рис. 1. Порівняльні характеристики субшкал NSA-16 у пацієнтів з музичним слухом (1) та без музичного слуху (2). Одиниці виміру.

ВИСНОВКИ

1. На підставі отриманих даних нам вдалося виявити залежність між фактором наявності/відсутності музичного слуху та дефіцитарною симптоматикою, її формами та ступенем вираженості при шизофренії.

2. Перші результати дають підстави підтвердити доцільність визначення музичних здібностей у пацієнтів при шизофренії, щоб розширити прогностично-діагностичні можливості в психіатричній практиці.

БІБЛІОГРАФІЧНІ ПОСИЛАННЯ

1. Amador, X.F., Kirkpatrick B., Buchanan R., Carpenter W., Marcinko L., Yale S., 1999. Stability of the diagnosis of deficit syndrome in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*. 156, 637–639.
2. Andreasen N., 1982. Negative symptoms in schizophrenia. Definition and reliability. *Arch Gen Psychiatry*. 39, 784–788.
3. Arango C., Buchanan R., Kirkpatrick B., Carpenter W., 2004. The deficit syndrome in schizophrenia: implications for the treatment of negative symptoms. *Eur. Psychiatr.* 19, 21–26.
4. Bachrach L., 2000. Psychosocial rehabilitation and psychiatry in the treatment of schizophrenia: what are the boundaries? *Acta Psychiatr. Scand.* 102, 6–10.
5. Bertelsen, M., Jeppesen, P., Petersen, L., 2008. Five-year follow-up of a randomized multicenter trial of intensive early intervention vs standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness: the OPUS trial. *J. Archives of General Psychiatry*. 65(7), 762–771.
6. Berze J., 1929. Psychologie der schizophrenen Prozesse und schizophrenen Defekt-Symptome. *Wien. med. Wschr.* 139–141.
7. Blanchard J., Mueser K., Bellack A., 1998. Anhedonia, positive and negative affect, and social functioning in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 24, 413–424.
8. Bleuler E. 1930. *Lehrbuch der Psychiatri*. Berlin.
9. Bleuler E., 1950. *Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias*. New York: International Universities Press.
10. Bradshaw W., 2000. Integrating cognitive-behavioral psychotherapy for persons with schizophrenia into a psychiatric rehabilitation program: Results of a three-year trial. *Community Ment Health J.* 36, 491–500.
11. Buchanan R., Breier A., Kirkpatrick B., Ball P., Carpenter W., 1998. Positive and negative symptom response to clozapine in schizophrenic patients with and without the deficit syndrome. *Am. J. Psychiatry*. 155, 751–760.

12. Carpenter W., Heinrichs D., Wagman A., 1987. On the Heterogeneity of Schizophrenia. *Controversies in Schizophrenia: Changes in Constancies*. N.Y., Guilford Pres.
13. Conrad K., 1958. *Die beginnende Schizophrenie*. Stuttgart.
14. Erhart S., Marder S., Carpenter W., 2006. Jr. Treatment of schizophrenia negative symptoms: future prospects. *Schizophr Bull.* 32, 234–237.
15. Ey. H., 1952. *Etudes Psychiatriques*. Paris.
16. Fenton W., McGlashan T., 1992. Testing systems for assessment of negative symptoms in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 49, 179–184.
17. Foussias G., Remington G., 2010. Negative Symptoms in Schizophrenia: Avolition and Occam's Razor. *Schizophrenia Bulletin.* 36(2), 359–369.
18. Huber G., Gross G., Schuttler R., Linz M., 1980. Longitudinal studies of schizophrenic patients. *Schizophr Bull.* 6, 592–605.
19. Humensky J., Dixon L., Essock S., 2013. An interactive tool to estimate costs and resources for a first-episode psychosis initiative in New York State. *Psychiatric Services.* 64, 832–834.
20. International Classification of Diseases (ICD), 2010. World Health Organization.
21. Janzarik W., 1983. Basisstörungen: Eine Revision mit strukturdynamischen Mitteln. *Der Nervenarzt.* 54, 122–130.
22. Kay S., 1987. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bul.* 13(12), 261–276.
23. Kirkpatrick B., Buchanan R., Ross D., Carpenter W., 2001. A separate disease within the syndrome of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 58, 165–171.
24. Kraepelin E., 1919. *Dementia Praecox and Paraphrenia*. Edinburgh, UK: Livingstone.
25. Larry A., Robert M., Cheryl C., Arjen van Willigenburg, John P., 2010. The 4-Item Negative Symptom Assessment (NSA-4) Instrument. *Psychiatry (Edgmont).* 7(7), 26–32.
26. Liberman R., Kopelowicz A., Smith T., 1999. *Psychiatric rehabilitation. Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins.
27. Liddle P., 1987. The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy. *Br J. Psychiatry.* 151, 145–151.
28. Marder S., 2000. Integrating pharmacological and psychosocial treatments for schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 102, 87–90.
29. Mazurkiewicz I., 1980. *Zarys psychiatrii psychofizjologicznej*. Warszawa.
30. National Institute of Clinical Excellence. *Schizophrenia: full national clinical guideline on core interventions in primary and secondary care*, 2003. London: Gaskell and the British Psychological Society.
31. Nielzén S, Källstrand J., Larsson L., Olsson O., 2004. Klinisk psykoakustik kan ge objektiv diagnos vid schizofreni, (Clinical psychoacoustics can support an objective diagnosis of schizophrenia). *Läkartidningen.* 101, 1376–1379.

32. Nielzén S., 2007. An objective diagnostic decision support for schizophrenia. *J. Europ. Psychiatry*. 22(1), 86.
33. Nielzén S., 2008. Psychoacoustics & Schizophrenia. *J. Der Nervenarzt*. 79, 193.
34. Nielzén S., Källstrand J., Larsson L., 2004. Clinical psychoacoustics can support an objective diagnosis of schizophrenia. *J.Lakartidningen*. 101, 15–16.
35. Peralta V., Cuesta MJ. 1995. Negative symptoms in schizophrenia: a confirmatory factor analysis of competing models. *Am J. Psychiatry*. 152, 1450–1457.
36. Strauss J., 1985. Negative Symptoms: Future Development of the Concept. *Schizophrenia Bulletin*. 11, 457–460.
37. Ziguras S., Stuart G., 2002. A meta-analysis of the effectiveness of mental health case management over 20 years. *Psychiatric Services*. 51, 1410– 1421.

Стаття надійшла 01. 10. 2015
Після доопрацювання 11. 11. 2015
Прийнята до друку 15. 12. 2015

УДК 616.127-005.8-073.756.8-037

Юрій ІВАНІВ¹, Неля ОРИЩИН¹, Юрій ПАЛАМАРЧУК²

ПРОГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ МАГНІТНО-РЕЗОНАНСНОЇ ВІЗУАЛІЗАЦІЇ У ПЕРЕДБАЧЕННІ ЖИТТЄЗДАТНОСТІ МІОКАРДА У ПАЦІЄНТІВ З ІШЕМІЧНОЮ КАРДІОМІОПАТІЄЮ

¹Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,
Львів, Україна; yivaniv@gmail.com

²Медичний центр Святої Параскеви, Львів, Україна

Мета роботи – оцінити ступінь життєздатності міокарда за накопиченням контрасту в сегментах лівого шлуночка та визначити прогностичне значення ступеня накопичення контрасту для передбачення відновлення функції міокарда ЛШ після реваскуляризації у пацієнтів із ішемічною кардіоміопатією.

Матеріали і методи. У дослідження залучили 40 пацієнтів із систолічною серцевою недостатністю, усім пацієнтам виконали МРТ серця із контрастуванням гадолінієм. У всіх пацієнтів вираховували сегментарний ступінь накопичення контрасту. У 12 пацієнтів проведена реваскуляризація, оцінювали сегментарну і загальну скоротливість до і через 3-6 місяців після реваскуляризації. Оцінено вплив сегментарного накопичення контрасту на функціональне відновлення сегментів міокарда. Встановлено, що сегменти із низьким вмістом контрасту (0-25%) відновлювали скоротливість у 70%, сегменти із вмістом контрасту 26-50% – у 50% випадків, із вмістом контрасту більше 76% – у 2,7% випадків. З'ясовано, що ступінь накопичення контрасту менше 50% має чутливість 70,8%, специфічність – 84,9% у передбаченні функціонального відновлення сегмента.

Висновки. МРТ серця із відтермінованим контрастуванням є чутливим і специфічним методом передбачення функціонального відновлення після реваскуляризації. Ймовірність функціонального відновлення сегментів із вмістом контрастування менше 50% висока, сегменти із вмістом контрастування більше 75% можна вважати нежиттєздатними.

Ключові слова: міокард, відтерміноване контрастування, сегментарний ступінь накопичення контрасту, ехокардіографія, реваскуляризація.

Yuriy IVANIV¹, Nelya ORYSHCHYN¹, Yuriy PALAMARCHUK²

FPROGNOSTIC VALUE OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN PREDICTING OF MYOCARDIAL VIABILITY IN PATIENTS WITH ISCHEMIC CARDIOMYOPATHY

¹*Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine
yivaniv@gmail.com*

²*Medical Centre St. Paraskeva, Lviv, Ukraine*

The aim of the study was to assess myocardial viability according to hyperenhancement in left ventricular segments and to assess predictive value of late hyperenhancement extent for prediction of left ventricular myocardial function recovery after revascularization in patients with ischemic cardiomyopathy.

Material and methods. 40 patients with heart failure after myocardial infarction were enrolled, cardiac MRI with late gadolinium enhancement was performed. Segmental extent of hyperenhancement in all patients was calculated. In 12 patients revascularization was performed. We assessed segmental contractility before and 3-6 month after revascularization and compared the degree of functional improvement of the segment with different extent of hyperenhancement.

Results. Segments with low extent of hyperenhancement (0-25%) improved systolic function in 70%, segments with extent of hyperenhancement up to 50% - in 50%, segments with hyperenhancement 75% and more – in 2,7%. Based on echocardiographic segmental functional recovery 3-6 months after revascularisation, we calculated the prognostic value of the late hyperenhancement extent that could be used to distinguish between viable and nonviable segments. The sensitivity of the segmental late hyperenhancement extent with cut-off 50% in prediction of segmental functional recovery was 70,8%, the specificity – 84,9%.

Conclusions. Cardiac MRI with late gadolinium enhancement is the sensitive and specific method of prediction of functional recovery after revascularization. Likelihood of systolic function improvement in segments with low extent of late hyperenhancement (0-50%) is high. Segments with high extent of late hyperenhancement (>75%) could be considered as non-viable.

Key words: myocardium, late hyperenhancement, segmental extent of hyperenhancement, echocardiography, revascularization.

ВСТУП

Останні десятиліття в кардіології відзначені стрімким зростанням числа реперфузій при гострому інфаркті міокарда (ІМ), що дозволило знизити смертність, у тому числі за рахунок пацієнтів високого серцево-судинного ризику. Водночас зросла кількість пацієнтів, у яких після перенесеного ІМ є клініка серцевої недостатності, зумовлена стійкими структурними та функціональними змінами лівого шлуночка (ЛШ) (Hasdai D., et al 2003). Сукупність таких змін об'єднує поняття «ішемічної кардіоміопатії» (ІКМП). Великі дослідження з питань фібринолізу GUSTO, GUSTO Iib, GUSTO III, та ASSENT II свідчать про те, що 29,4% пацієнтів після гострого ІМ мають ознаки ХСН (Hasdai D., et al. 2003). Анатомічним субстратом серцевої

недостатності при ІКМП є рубцеві зміни міокарда лівого шлуночка з його дилатацією та хронічна ішемія міокарда. Знижена скоротливість лівого шлуночка може частково відновитися за рахунок реваскуляризації: якщо частина міокарда погано скорочується внаслідок хронічної ішемії, але не має рубцевих змін, то відновлення її кровопостачання призведе до покращання функції і поліпшення прогнозу пацієнта (Allman K.C., 2002, Bonow R.O., 2011, Chua T. 2008). Такий міокард називають життєздатним, тобто придатним до відновлення за умов адекватного коронарного живлення, на відміну від рубцево-зміненого (нежиттєздатного) міокарда, скоротливість якого не покращується після реваскуляризації. Визначення життєздатності сегментів міокарда ЛШ є вкрай важливим при виборі методу лікування пацієнта із ІКМП.

Різні способи визначення життєздатності міокарда мають свої переваги і недоліки (Вах J.J., 1997, Вах J.J., 2004, Beanlands R.S., 2007, Іванів. Ю.А. 2009, Тодуров Б.М., та ін., 2012). Одним із методів оцінки міокардіальної життєздатності є магнітно-резонансна візуалізація (МРВ) серця з контрастним підсиленням міокарда гадолінієм для визначення вмісту фіброзу у стінках серця (Beek A.M., 2003, Kaandorp T.A. 2005, Іванів. Ю.А. 2009; Тодуров Б.М., та ін., 2012; Федьків С.В. 2013). У ділянках, де сформувався фіброз (рубцева тканина) після перенесеного ІМ, збільшується об'єм позаклітинного простору за рахунок колагену, в якому контрастна речовина активно накопичується і зумовлює появу високого МРТ-сигналу (Вах J.J., 1997, Kim R.J., et al. 2000). Завдяки високій роздільній здатності МРТ при відмежуванні контрастованого і неконтрастованого міокарда цей метод дає змогу визначити різний ступінь поширення інфаркту та постінфарктного кардіосклерозу (фіброзу) у товщі стінки лівого шлуночка (Kim R.J., et al. 2000, Pegg T.J., et al. 2010, Selvanayagam B., 2004). Однак відсутні чіткі критерії ступеня накопичення контрасту у стінці лівого шлуночка, які дозволили б передбачити життєздатність сегмента, тобто можливість відновлення його скоротливості після реваскуляризації.

Мета роботи – оцінити ступінь життєздатності міокарда за накопиченням контрасту в сегментах лівого шлуночка та визначити його прогностичне значення щодо відновлення функції міокарда після реваскуляризації у пацієнтів із ішемічною кардіоміопатією.

ПАЦІЄНТИ ТА МЕТОДИ

У дослідження залучили 40 пацієнтів (від 24 до 73 років, з них 3 жінки), з клінічними ознаками серцевої недостатності після перенесеного ІМ, скерованими на МРТ серця з відтермінованим контрастуванням у Медичний Центр Святої Параскеви м. Львова від листопада 2011 по квітень 2014 року. Інфаркт міокарда був задокументований клінічно (згідно витягу з історії хвороби) або за наявністю патологічного Q на

ЕКГ, і/або на основі даних ехокардіографії (наявність ділянок гіпо- та акінезії). Пацієнтів попередньо обстежували і лікували у відділеннях кардіохірургії Львівського обласного кардіологічного центру чи Львівської обласної клінічної лікарні.

Серед усіх обстежених було 37 чоловіків (92,5%) і 3 жінок (7,5%). Середній вік пацієнтів становив $56,6 \pm 9,09$ року. За функціональним станом пацієнти розподілялися таким чином: до II функціонального класу СН за NYHA віднесено 9 хворих, до III ФК – 17, до IV ФК – 2. Середня фракція викиду лівого шлуночка становила $28,5 \pm 9,83\%$, медіана 25% (Q1-Q4 – 20%-35%).

Із 40 пацієнтів, залучених у дослідження, в 11 осіб не виявили ділянок відтермінованого контрастування, що дозволило виключити діагноз ІМ як можливу причину СН. Із них у 6 пацієнтів під час коронарографії не виявили стенозів коронарних артерій. В інших 29 пацієнтів виявлено ділянки відтермінованого контрастування типової локалізації, характерної для наслідків ішемічної хвороби серця, зумовленої розладами коронарного кровообігу. Із них у 12 пацієнтів виконана реваскуляризація (у 10 пацієнтів – аортокоронарне шунтування, у 2 пацієнтів – перкутанна пластика коронарної артерії із встановленням стента). Повторно пацієнтів оцінювали через 3-6 місяців після реваскуляризації методом ехокардіографії із оцінкою сегментарної скоротливості (від 1 од 4 балів) за шкалою WMSI (шкала локальної скоротливості) та визначенням глобальної скоротливості лівого шлуночка за методом Сімпсона (Lang R.M., 2005).

МРТ- обстеження серця виконували на магнітно-резонансному томографі Excelart Vantage ZGV Atlas фірми Toshiba Medical System, напруженість магнітного поля 1,5 Т. Всі зображення отримували при затримці дихання і синхронізували з електрокардіограмою. Використовували стандартні проекції. Зрізи по короткій осі лівого шлуночка виконували від площини кільця мітрального клапана до верхівки із кроком 1 см. Використовували методику МРТ серця з відтермінованим контрастуванням міокарда гадолінієм. Контрастне підсилення досягали за допомогою препарату Омніскан, швидкість введення 3 мл/с в загальній дозі 0,2мл/кг. Після введення контрастної речовини оцінювали її накопичення в зонах фіброзу міокарда через 20 хвилин, тобто у відтерміновану фазу (Kim R.J., 2000). Оцінку функції міокарда здійснювали якісним (візуальна оцінка МРТ- сканів серця) і кількісним методом (визначення кінцево-діастолічного і кінцево-систолічного об'ємів, ударного об'єму - КДО, КСО, УО, а також індексованих об'ємів ЛШ – КДОі, КСОі, УОі. Проводили розрахунок співвідношення маси фіброзу міокарда до маси всього ЛШ (Cerqueira M.D., 2002).

Нежиттєздатною тканиною (фіброзом) вважали ділянки підвищеної інтенсив-

ності сигналу через 20 хвилин після введення гадолінію (відтерміноване контрастування). Для оцінки сегментарної поширеності фіброзу лівий шлуночок розділяли на 17 сегментів на основі стандартної номенклатури американської асоціації серця АНА-2002 (Cerqueira M.D., et al. 2002). Для кожного сегмента визначали ступінь накопичення контрасту (СНК) як відсоток площі з відтермінованим контрастуванням до загальної площі сегмента (Рис. 1.) (Kim R.J., et al. 2000).

Ступінь накопичення контрасту в товщі стінки ЛШ оцінювали за такою шкалою: сегменти, в яких не виявлено відтермінованого контрастування – 0 балів, відтерміноване контрастування менше 25% товщини стінки ЛШ – 1 бал, від 25 до 50% товщини стінки – 2 бали, від 50 до 75% товщини стінки – 3 бали, більше 75% товщини стінки – 4 бали (Kim R.J., et al. 2000, Pegg T.J. et al., 2010). Для статистичних розрахунків сегментарну поширеність контрастування використовували як дихотомічну змінну, розділяючи за медіаною.

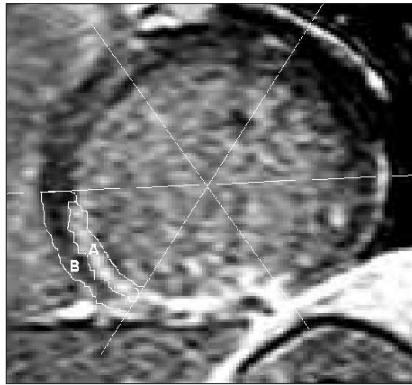


Рис. 1. МРТ з відтермінованим контрастуванням, проекція короткої осі лівого шлуночка. А – площа сегмента міокарда з відтермінованим контрастуванням, В – площа сегмента міокарда без контрастування. Ступінь накопичення відтермінованого контрастування 50%.

Ехокардіографію виконували всім пацієнтам до і через 3-6 місяців після ревааскуляризації з метою оцінки відновлення скоротливої функції сегментів. Ехокардіографічне обстеження виконували на апаратах Sonoline Versa Plus і Philips HD 11 ХЕ датчиком 3,5 МГц із парастернального і верхівкового доступів. З метою оцінки сегментарної скоротливості використовували поділ ЛШ на 17 сегментів згідно рекомендацій робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України, регіонарну скоротливість ЛШ оцінювали за 4-бальною шкалою (Коваленко В.М., 2013). Індекс локальної скоротливості (WMSI – wall motion score index) як інтегральний показник сегментарної скоротливості розраховували зі суми балів усіх сегментів, поділеної на кількість візуалізованих сегментів (Lang R.M., 2005).

Сегмент вважали життєздатним у випадку, якщо його скоротливість після реваскуляризації поліпшилася хоча б на 1 бал.

Статистичний аналіз. Фактичний матеріал опрацьовано на персональному комп'ютері Intel Cor Duo в програмі Excel (2007). Статистична обробка результатів була проведена у програмі "Statistica 5.0", MedCalc з використанням описової статистики, критерію Шапіро-Вілка для перевірки нормальності розподілу досліджуваного показника. Оскільки розподіл більшості параметричних показників не відповідав закону нормальності згідно з критерієм Шапіро-Вілка, їх описували за медіаною (нижній – верхній кuartилі) – Me (Q1–Q4). Статистично достовірною вважали різницю при $p < 0,05$. Ми використовувати коефіцієнт рангової кореляції Spearman та Kendall для встановлення зв'язку між показниками структури і функції лівого шлуночка та поширеністю фіброзу. Використовували χ^2 -тест для виявлення тренду при оцінці зв'язку між сегментарною поширеністю контрастування і покращанням скоротливості. Для виявлення предикторів функціонального відновлення скоротливості сегментів використано такі характеристики як чутливість і специфічність. Для цього складали таблиці з бінарними змінними, за залежну змінну приймали покращання функції сегмента після реваскуляризації, за незалежну – ступінь накопичення контрасту (СНК) у сегменті. Змінні позначали кодами і використовували точний тест Фішера. Приймали до уваги оптимальне співвідношення чутливості і специфічності показника.

РЕЗУЛЬТАТИ

Проспективну оцінку різних МРТ-параметрів для передбачення того, чи відновиться сегментарна і глобальна функція лівого шлуночка, виконали у 40 пацієнтів із систолічною дисфункцією лівого шлуночка та ознаками серцевої недостатності. Сумарно у 40 пацієнтів дослідили 680 сегментів лівого шлуночка на предмет виявлення ділянок відтермінованого контрастування міокарда гадолінієм і кількісної оцінки ступеня накопичення контрасту (СНК) в межах кожного сегмента. У 29 пацієнтів виявили ділянки пізнього відтермінованого контрастування міокарда різного СНК та з ураженням різної кількості сегментів. В цілому в цій групі вміст маси фіброзу (накопичення контрасту) у відсотках до маси міокарда ЛШ становив $24,9 \pm 8,42\%$, медіана 27%, (Q1-Q4 – 20%-31%).

Із 29 пацієнтів у 19 пацієнтів була проведена коронарографія з метою дослідження поширеності та ступеня ураження коронарного русла стенозуючим атеросклерозом. У 8 пацієнтів виявили гемодинамічно значиме (стеноз понад 75% або оклюзія) трисудинне ураження коронарних артерій, у 10 пацієнтів – двосудинне ураження, у 4 пацієнтів – односудинне ураження.

НАКОПИЧЕННЯ КОНТРАСТУ В СЕГМЕНТАХ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА

Пацієнтів, у яких не виявили жодного сегмента лівого шлуночка із накопиченням контрасту у пізню фазу, із подальшого дослідження виключили. У 29 пацієнтів, залучених у подальше дослідження, оцінили 493 сегменти. Загальна кількість сегментів із порушеною скоротливістю – 275 (55,7 %), із них сегментів із фіброзом, виявленим методом відтермінованого контрастування – сумарно 218 (44,2%), у тому числі із СНК у стінці 0-25% від її товщини – 23 сегменти, із СНК 26-50% – 50 сегментів, із СНК 51-75% – 38 сегментів та із СНК понад 75 % – 107 сегментів (Рис. 2).

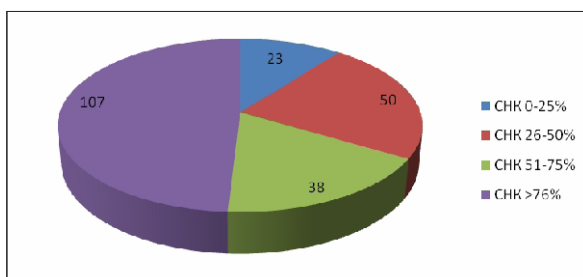


Рис. 2. Розподіл сегментів міокарда за ступенем накопичення контрасту (СНК).

Таким чином, в обстежених пацієнтів, включених у подальше дослідження, при МРТ-обстеженні було виявлено різні ступені розповсюдження фіброзу у стінці серця, що дало нам змогу створити групи порівняння при оцінці зворотності змін після реваскуляризаційних процедур.

ВПЛИВ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЇ НА СУМАРНУ СКОРОТЛИВІСТЬ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА Й ІНДЕКС ЛОКАЛЬНОЇ СКОРОТЛИВОСТІ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА

Покращення сумарної скоротливості після реваскуляризації міокарда оцінювали за зміною фракції викиду лівого шлуночка щонайменше на 5%. Такі позитивні зміни виявили у 8 пацієнтів із 12. У досліджуваній групі після реваскуляризації виявлено тенденцію до поліпшення сумарної скоротливої здатності: фракція викиду у середньому збільшилася до $37,9 \pm 5,25\%$, а до реваскуляризації становила $30,25 \pm 7,23\%$ (P - NS). Індекс локальної скоротливості (WMSI) також показав тенденцію до поліпшення: його величина знизилася від $2,18 \pm 0,28$ до $1,8 \pm 0,15$ (P - NS).

ВПЛИВ СТУПЕНЯ НАКОПИЧЕННЯ КОНТРАСТУ У СЕГМЕНТІ НА ВІДНОВЛЕННЯ СКОРОТЛИВОСТІ СЕГМЕНТА

Всього до реваскуляризації у 12 пацієнтів оцінили 204 сегменти міокарда лівого шлуночка. Із них 138 сегментів до реваскуляризації мали порушену скоротливість (більше 1 бала). Серед сегментів із дисфункцією у 57 сегментах при відтермінованому контрастуванні не виявили фіброзу (41,3% сегментів із дисфункцією), у 4

сегментах СНК становив 0-25% товщини стінки (2,9% дисфункційних сегментів), у 20 сегментах цей вміст становив 26-50% (14,5% сегментів), у 20 сегментах - 51-75% (14,5% дисфункційних сегментів), у 37 сегментах відтерміноване контрастування було більшим за 75% товщини стінки (26,8% сегментів).

Покращили скоротливість за даними повторного ехокардіографічного обстеження після реваскуляризації 73 сегменти, або ж 52,9% від усіх дисфункційних сегментів.

Порівняли СНК у сегментах, які відновили скоротливість, та у сегментах, скоротливість яких не покращилася при контрольному ехокардіографічному обстеженні. Для цього сегменти із дисфункцією до процедури реваскуляризації розділили на 2 групи: код 1 – дисфункційні сегменти, скоротливість яких не покращилась після реваскуляризації (65 сегментів, тобто 47,1% від усіх дисфункційних сегментів); код 2: сегменти, скоротливість яких покращилась принаймні на 1 бал згідно шкали оцінки скоротливості (73 сегменти, або ж 52,9% від усіх дисфункційних сегментів).

Проаналізували динаміку скоротливості сегментів після реваскуляризації залежно від СНК. Дисфункційні сегменти, у яких при МРТ з контрастуванням не виявили фіброзу, відновили скоротливість у 77,2%, сегменти із вмістом фіброзу 0-25% – у 100% випадків, сегменти із вмістом фіброзу 26-51% – у 70% випадків, сегменти із вмістом фіброзу 56-75% – у 50% випадків, сегменти із вмістом фіброзу більше 75% – у 2,7% випадків (рис. 3). Тобто, із наростанням ступеню фіброзу ймовірність відновлення скоротливості знижується, при вмісті фіброзу до 50% ймовірність становить приблизно 50%, а у сегментах, де поширеність фіброзу більше 76%,

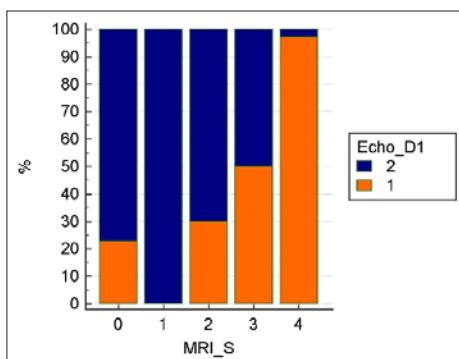


Рис. 3. Залежність між сегментарним ступенем накопичення відтермінованого контрастування та ймовірністю відновлення скоротливості після реваскуляризації серед усіх сегментів із дисфункцією. Відсоток сегментів із покращенням скоротливості у групах сегментів із різним СНК. Echo_D2 (синій колір) – сегменти із покращанням скоротливості; Echo_D1 (помаранчевий колір) – сегменти без покращання скоротливості після реваскуляризації; 0 – 4 – шкала ступеня накопичення контрасту). Дані представлені для 138 сегментів із дисфункцією до реваскуляризації.

шанси на відновлення скоротливості надзвичайно малі: можливість функціонально-го відновлення міокарда зменшується із наростанням СНК (Рис. 3).

Цікавим є питання, чому більш ніж 20% сегментів, у яких не виявили фіброзу методом контрастування і які виглядали потенційно життєздатними, не покращили скоротливість. Можливим фактором впливу є значна тривалість попередньо існуючої гібернації сегмента: ймовірно, при тривалій гібернації здатність до поліпшення скоротливості низька через зміни метаболізму кардіоміоцита навіть при збереженні цілісності його мембрани. Інша можлива причина – недостатній часовий інтервал між реваскуляризацією та повторним ехокардіографічним обстеженням, бо гіберновані кардіоміоцити потребують тривалішого часу для відновлення скоротливої функції).

Отже, серед усіх сегментів із порушеною скоротливістю ймовірність відновлення функції сегмента найбільша при малому СНК у відтерміновану фазу та при відсутності відтермінованого контрастування, і, навпаки, при значному СНК ймовірність функціонального відновлення сегмента дуже мала.

Таким чином, отримані результати дають можливість зробити висновок, що життєздатними можна вважати сегменти із низьким ступенем накопичення контрасту (менше 50%), сегменти із великим ступенем накопичення контрасту (більше 75%) відновлюють скоротливу функцію вкрай рідко і такі сегменти можна вважати нежиттєздатними. Сегменти із проміжним значенням ступеня накопичення контрасту вимагають додаткових методів підтвердження життєздатності (визначення резерву скоротливості).

ЧУТЛИВІСТЬ І СПЕЦИФІЧНІСТЬ СТУПЕНЯ НАКОПИЧЕННЯ КОНТРАСТУ У ПЕРЕДБАЧЕННІ ЖИТТЄЗДАТНОСТІ СЕГМЕНТІВ МІОКАРДА

На основі відновлення скоротливості сегмента ми визначали прогностичну цінність ступеня накопичення контрасту (СНК) для диференціації життєздатного і нежиттєздатного міокарда. За межеве значення критерію життєздатності сегмента приймали СНК менше 50% на основі попередньо проаналізованої тенденції серед сегментів із різним ступенем накопичення контрасту (див. рис. 3)

Розрахунки чутливості та специфічності у визначенні життєздатності сегментів міокарда виконували для визначення СНК, використовуючи бінарні змінні, які приймали за одиницю (код 1 – для СНК менше за 50%) і за двійку (код 2 – для СНК більше 50%). Бінарні змінні для життєздатного міокарда позначали наступним чином: код 1 – сегменти, які не відновили скоротливість після реваскуляризації; код 2 – життєздатні сегменти, які відновили скоротливість після реваскуляризації. Використовували точний тест Фішера, статистична значущість отриманих даних $P < 0,001$.

На основі виконаного аналізу чутливість показника СНК менше 50% товщини сегмента у передбаченні життєздатності міокарда становить 70,8%, специфічність – 84,9%.

Таким чином, показник ступеня накопичення контрасту менше 50% є достатньо чутливим і специфічним предиктором відновлення функції сегмента після реваскуляризації, тобто, життєздатності сегмента міокарда.

ОБГОВОРЕННЯ

Вперше МРТ серця з відтермінованим контрастуванням для оцінки життєздатності міокарда у пацієнтів із планованою реваскуляризацією запропонували до використання ще у 2000 році (Kim RJ, et al. 2000), однак на даний час кількість праць, які підтверджують діагностичну цінність цього методу у передбаченні відновлення функції міокарда надто мала. Це стало причиною того, що цей спосіб не був залучений до методів визначення життєздатності міокарда у важливому дослідженні STICH. Декілька груп дослідників вивчали значення інтенсивності накопичення контрасту в сегменті для відновлення регіонарної функції лівого шлуночка після реваскуляризації, у більшості у залучених пацієнтів була збережена або помірно знижена скоротливість міокарда (Kim RJ, et al. 2000, Pegg T.J., et al. 2010, Selvanayagam B., 2004). Наше дослідження – одне з небагатьох, у якому оцінювали можливість відновлення функції міокарда у сегментах залежно від СНК у пацієнтів із різко зниженою скоротливістю лівого шлуночка. Середня фракція викиду серед обстежених пацієнтів становила $28,5 \pm 9,83\%$, медіана 25% (Q1-Q4 – 20%-35%).

Kim R.J. та співавтори у 2000 році запропонували міокард з контрастуванням менше 50% товщини стінки трактувати як потенційно життєздатний. Ймовірність функціонального відновлення сегмента зменшується по мірі зростання сегментарної поширеності контрастування. 78% відсотків сегментів із дисфункцією, у яких не виявили ділянок відтермінованого контрастування, покращили скоротливість, у той час як жоден сегмент із поширеністю контрастування більше 75% товщини стінки не відновив скоротливу функцію (Kim RJ, et al. 2000). Такі знахідки підтверджують висновки дослідження Selvanayagam B. та співавторів: регіонарна скоротливість покращилася у 82% сегментів без контрастування, і лише у одного сегмента із контрастуванням більше 75% (Selvanayagam B., 2004).

Подібні результати отримані в нашому дослідженні: дисфункційні сегменти, у яких при МРТ з контрастуванням не виявили фіброзу, відновили скоротливість у 77,2%, сегменти із вмістом фіброзу більше 75% змогли покращити функцію лише у 2,7% випадків. Висока чутливість і специфічність показника СНК 50% і менше у передбаченні життєздатності міокарда підтверджують доцільність застосування

цього методу для передбачення наслідків реваскуляризації. Проблематичними щодо прогнозування змін скоротливості після проведення реваскуляризаційних процедур є сегменти із середнім вмістом контрасту у стінці (приблизно 50% - 75%): у дослідженні R.J.Kim відновлення функції спостерігали у 15% таких сегментів, у дослідженні B.Selvanayagam – у 25%. У наших пацієнтів такі сегменти відновлювали функцію у 50%. Можливим поясненням є більший термін від реваскуляризації до контрольного обстеження (3 місяці у R.J.Kim і 6 місяців у більшості наших пацієнтів) та менша тривалість періоду гібернації. У випадках середнього ступеня накопичення контрасту доцільно додатково застосовувати інші методи оцінки життєздатності, зокрема тест з добутамином для визначення резерву скоротливості.

КЛІНІЧНИЙ ПРИКЛАД

Пацієнт Б., 1953 р.н. перебував на стаціонарному лікуванні з приводу серцевої недостатності III-IV функціонального класу за NYHA внаслідок перенесеного задньодіафрагмального ІМ з 13.03.13 по 21.03.13. Ехокардіографічно виявили дилатацію лівих камер серця (ЛП 4,9 см, ЛШ – 5,9 см), різко знижену систолічну функцію лівого шлуночка (ФВ ЛШ 20%), акінез задньодіафрагмальної



Рис.4. Клінічний приклад. МРТ з відтермінованим контрастуванням.

стінки ЛШ, верхівки, міжшлуночкової перегородки, гіпокінез передньої стінки та середнього сегмента бокової стінки ЛШ, ішемічну мітральну недостатність легкого ступеня. 27.03.2013 – МРТ серця з відтермінованим контрастуванням. Сегментарна поширеність відтермінованого контрастування у діафрагмальній стінці та перего-

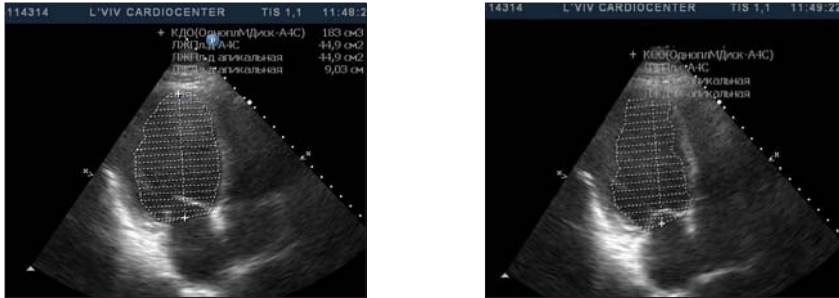


Рис.5. Клінічний приклад. Ехокардіографія. Визначення загальної скоротливості методом Сімпсона. Покращення загальної та сегментарної скоротливості. ФВ 35%.

родці більше 75% (як базальний, так і середній сегменти), в інших сегментах ділянок відтермінованого контрастування не виявлено. Передбачено високу ймовірність відновлення скоротливості передньосептальної стінки, верхівки. Коронарографія: стеноз передньої міжшлуночкової гілки ЛКА – 90%, стеноз огинаючої артерії – 90%, стеноз правої коронарної артерії – 75%. Операція: аортокоронарне шунтування в 12.11.2013 року (трисудинне шунтування). Повторна ехокардіографія – 05.03.2014 року – позитивна динаміка загальної скоротливості. ФВ 35%. Скоротливість сегментів діафрагмальної стінки та верхівки не відновилися, скоротливість передньосептальної стінки відновилася. Пацієнт працює, виконує повсякденні навантаження, II функціональний клас за NYHA.

ВИСНОВКИ

1. Магнітно-резонансна візуалізація серця з відтермінованим контрастуванням є методом диференціації ішемічного та неішемічного ураження міокарда лівого шлуночка.
2. Ступінь накопичення контрасту до 50% площі сегмента ЛШ, отриманий способом МРТ із відтермінованим контрастуванням, є чутливим і специфічним критерієм життєздатності міокарда лівого шлуночка у пацієнтів із ішемічною кардіоміопатією
3. Сегменти із ступенем накопичення контрасту менше 50% можна вважати життєздатними, тоді як сегменти із ступенем накопичення контрасту понад 75% - нежиттєздатними. Для оцінки сегментів із вмістом контрастування від 51 до 75%

потрібні додаткові методи оцінки життєздатності (визначення контрактильного резерву).

БІБЛІОГРАФІЧНІ ПОСИЛАННЯ

1. Ivaniv Yu. A., 2009. Otsinka zhyttiezdatsnosti miokarda u khvorykh z postinfarktym kardiosklerozom [Assessment of myocardial viability in patients with postinfarction cardiosclerosis]. Sertseva nedostatnist. 1, 8-11, (Ukrainian).
2. Kovalenko V. M, Sychoy O. S., Ivaniv Yu. A., Dolzhenko M. M., 2013. Killisna ekhokardiohrafichna otsinka porozhnyn sertsia [Quantitative echocardiographic assessment of cardiac cavity]. Rekomendatsiyi robochoyi hropy z funktsionalnoyi diahnostyky Asotsiatsiyi kardiologiv Ukrayiny ta Vseukrayinskoyi hromadskoyi orhanyzatsiyi „Asotsiatsiya fakhivtsiv z ekhokardiohrafii“. Kyiv, (Ukrainian).
3. Todurov B. M., Zharinov O. I., Stroganova N. P. Kundin V. Yu., Pinchuk A. V., 2012. Otsenka zhiznesposobnosti miokarda u bolnykh s ishemicheskoy boleznnyu serdtsa i sistolicheskoy disfunktsyyey levoho zheludochka [Assessment of myocardial viability in patients with coronary disease and systolic dysfunction of the left ventricle]. Ukr. kardiolog. zhurnal 2, 68-73, (Ukrainian).
4. Fedkiv S. V., 2013. Mahnitno-rezonansna tomohrafiya yak suchasnyi metod vizualizatsiyi v kardiologii [Magnetic resonance imaging as a modern visualization method in cardiology]. Sertseva nedostatnist. 2, 5-13, (Ukrainian).
5. Allman K.C., Shaw L.J., Hachamovitch R., Udelson J.E. 2002. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis J. Amer. Coll. Cardiology. 39, 1151–1158.
6. Bax J.J., Wijns W., Cornel J.H. 1997. Accuracy of currently available techniques for prediction of functional recovery after revascularization in patients with left ventricular dysfunction due to chronic coronary artery disease: comparison of pooled data. J. Amer. Coll. Cardiology. 30, 1451–1460.
7. Bax J.J., van der Wall E.E., Harbinson M. 2004. Radionuclide techniques for the assessment of myocardial viability and hibernation. Heart. 90(Suppl. V), 26–33.
8. Beanlands R.S., Chow B.J., Dick A. 2007. CCS/CAR/CANM/CNCS/CanSCMR joint position statement on advanced noninvasive cardiac imaging using positron emission tomography, magnetic resonance imaging and multidetector computed tomographic angiography in the diagnosis and evaluation of ischemic heart disease—executive summary. Can J Cardiol. 23, 107-119.
9. Beek A.M., Kuhl H.P., Bondarenko O. Twisk JW, Hofman MB, van Dockum WG, Visser CA, van Rossum AC 2003. Delayed contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the prediction of regional functional improvement after acute myocardial infarction . J. Am. Coll. Cardiol. 42, 895–901.

10. Bonow R.O., Maurer G., Lee Kerry L., Holly T.A. 2011. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *New Engl. J. Med.* 364, 1617–1625.
11. Cerqueira M.D., Weissman N.J., Dilsizian V., Jacobs A.K., Kaul S., Laskey W.K., Pennell D.J., Rumberger J.A., Ryan T., Verani M S., 2002. American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation.* 105, 539-542.
12. Chua T. 2008. Myocardial viability: strengthening the evidence base. *Eur. J. Nucl. Med . Mol. Imag.* – 5, 2035–2037.
13. Hasdai D., Topol E., Kilaru R., et al. 2003. Frequency, patient characteristics, and outcomes of mild-to-moderate heart failure complicating ST-segment elevation acute myocardial infarction: lessons from 4 international fibrinolytic therapy trials *Am. Heart J.* (145), 73-79.
14. Kaandorp T.A., Lamb H.J., van der Wall E.E., Roos A., Bax J. 2005. Cardiovascular MR to assess myocardial viability in chronic ischaemic LV dysfunction. *Heart.* 91, 1359–1365.
15. Kim R.J., Wu E., Rafael A., Chen EL., Parker M.A., Simonetti O., Klocke F.J., Bonow R.O., Judd R.M. 2000. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med.* 343, 1445– 1453.
16. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B., and Members of the Chamber Quantification Writing Group . 2005. Recommendations for Chamber Quantification: a Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 18, 1440-1463.
17. Pegg T.J., Selvanayagam J.B., Jennifer J., Francis J.M., Karamitsos T.D., Amellina E.D., Smith K.L., Taggart D.P., Neubauer S. 2010. Prediction of global left ventricular functional recovery in patients with heart failure undergoing surgical revascularization, based on late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 12(1). 56.
18. Selvanayagam B., Kardos A., Francis J., Wiesmann F, Petersen SE, Taggart DP, Neubauer S., 2004. Value of delayed-enhancement cardiovascular magnetic resonance imaging in predicting myocardial viability after surgical revascularization *Circulation.* 110, 1535–1541.

Стаття надійшла 15. 10. 2015
Після доопрацювання 18. 11. 2015
Прийнята до друку 15. 12. 2015

УДК: 616.12-005.4-02:[616.127-018-009.56:616.36-018]

Юліан КИЯК, Ольга БАРНЕТТ, Василь КОВАЛИШИН,
Григорій КИЯК, Дмитро БЕШ, Володимир МОРОЗ¹

ГЕПАТИЗАЦІЯ ГІБЕРНОВАНИХ КАРДІОМІОЦИТІВ ПРИ ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБІ СЕРЦЯ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,

¹Львівський обласний кардіологічний диспансер, м. Львів, Україна
ykyyak@gmail.com

Вступ. Гібернація міокарда (ГМ) – клінічно важливий синдромом, який часто асоціюється зі зворотною дисфункцією лівого шлуночка. Вона наявна майже при всіх формах ІХС, потребує своєчасної діагностики, медикаментозного та хірургічного лікування.

Мета дослідження – з'ясувати ультраструктурні особливості, тривалість життя і механізми загибелі гібернованих КМЦ, розташованих поблизу хронічних післяінфарктних аневризм лівого шлуночка, для уточнення прогнозу й оптимізації лікування цієї категорії хворих.

Матеріали та методи. Ультраструктурно дослідили біоптати міокарда, отримані при вентрикулопластиці п'яти хронічних післяінфарктних аневризм лівого шлуночка, які виникли на фоні артеріальної гіпертензії, а в одного з пацієнтів був супутній цукровий діабет 2 типу.

Результати досліджень. На периферії хронічних післяінфарктних аневризм лівого шлуночка виявлено міокардіальні клітини, які втратили кардіоспецифічність, бо містили агреговані гранули глікогену в формі розеток (α-глікоген), не властивих для міокарда, але характерних для клітин печінки, що свідчило про гепатизацію кардіоміоцитів. Така трансформація спостерігалася при коморбідних станах, зокрема при виникненні інфаркту міокарда на фоні артеріальної гіпертензії та цукрового діабету.

Висновки. Поблизу стінок хронічних післяінфарктних аневризм лівого шлуночка виявлено гіберновані та гепатизовані кардіоміоцити, які здатні місяцями персистувати в міокарді, адаптуючись до перебування в умовах гіперперфузії. Вони здебільшого руйнуються шляхом вторинного некрозу або апоптозу, але не фагоцитуються макрофагами, як досі вважалося.

Ключові слова: післяінфарктна аневризми лівого шлуночка, ультраструктурне ремоделювання кардіоміоцитів, електронна мікроскопія.

*Yulian KYIAK, Olga BARNETT, Vasyl KOVALYSHYN,
Hryhoriy KYIAK, Dmytro BESH, Volodymer MOROZ¹*

CARDIOMYOCYTE HIBERNATION AND HEPATIZATION IN ISHEMIC HEART DISEASE

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

*¹Lviv Regional Cardiological Dispensary, Lviv, Ukraine
ykyiak@gmail.com*

Introduction. Myocardial hibernation is a clinically imported syndrome leading to cardiac dysfunction and heart failure, which could be partly reversible after appropriate pharmacotherapy or revascularization. It is revealed in ischemic heart disease various forms and needs well-timed diagnostics and appropriate pharmacotherapy or revascularization.

The aim of the investigation was to reveal the ultra structural features of hibernating cardiomyocytes (CMC) located near chronic post infarction aneurism wall, their ultra structural organization, viability and mechanisms of death, as to provide rationale for therapeutic treatment.

Material and Methods. Intraoperative myocardial biopsies were obtained during post infarction chronic aneurism ventriculoplastic of five patients suffering from arterial hypertension and diabetes mellitus.

Results. On the periphery of post infarction chronic aneurism wall we have revealed a certain number of hibernating CMC without cardio specificity because they contain increased amount of aggregated glycogen granules in rosett-formes (a-glycogen) characteristic for hepatocytes but not for cardiomyocytes. The last classically contain dispers glycogen particles b-glycogen. Such hepatized CMC were predominantly revealed near diskinetic aneurism wall.

Ultrastructural changes in hibernating CMC consisted in progressive glycogen accumulation in sarcoplasm, with mitochondria becoming altered and disorganized, myofibrils relaxed, fragmented and decreasing in volume. Finally hibernating CMC die via apoptosis and secondary necrosis. Apoptotic bodies could persist for a considerable period of time because they are surrounded by a thickened basement membrane or plasmatic membrane and do not induce hemotaxis. That's why we didn't reveal their phagocytosis by macrophages.

Conclusions. Postinfarction cardiosclerosis is typically accompanied with cardiomyocyte hibernation and their hepatisation near postinfarction aneurism wall especially in patients suffering from diabetes mellitus. Accumulation a-glycogen in CMC indicates their irreversible hibernation and could be the reason for invasive treatment.

Key words: postinfarction aneurism of left ventriculus; ultrastructural remodelling of cardiomyocytes; electronic microscopy.

ВСТУП

Гібернація міокарда (ГМ) належить до нових ішемічних синдромів, які все частіше привертають увагу кардіологів і кардіохірургів (Narula et al., 1996; Schultz and Heusch, 2000). До них, крім гібернації, належать такі поняття і стани: оглушеність та перекондиціонування (метаболічна підготовка до ішемії). Концепцію про ГМ як одну з причин ремоделювання серця вперше запропонував американський кардіолог Шахбудін Рахімтоола на початку 80-х років XX ст. Він звернув увагу на те, що після реваскуляризації міокарда з приводу ІХС у пацієнтів зменшуються розміри і ступінь дисфункції лівого шлуночка (Rahimtoola, 1989). Згідно з сучасним визначенням гібернація – це порушення локальної скоротливості міокарда лівого шлуночка (ЛШ), яка виникає внаслідок значного й тривалого зниження коронарного кровоплину.

Термін гібернація запозичений із зоології. Він означає пристосувальне зменшення скоротливості кардіоміоцитів (КМЦ) у відповідь на погіршення коронарного кровопостачання. За наявності гібернації зменшується скоротливість КМЦ як результат енергетичного дефіциту та реакція, спрямована на збереження життєздатності міокарда, про що свідчить внутрішньоклітинне надходження глюкози та й іонів калію. Вони можуть реагувати на інотропні стимули, а після реваскуляризації гібернованого міокарда настає його досить швидке й значне функціональне відновлення (Schultz and Heusch, 2000; Heusch, 2004; Heusch and Schultz, 1996).

Поки що остаточно не з'ясовано, як довго може перебувати в стані гібернації міокард і який мінімальний рівень кровообігу потрібен для того, щоб не загинули КМЦ. Гібернація охоплює низку пристосувальних реакцій: від пригнічення метаболічних процесів до складніших і триваліших патофізіологічних змін, які призводять до скоротливої слабкості міокарда, дегенерації КМЦ та їх апоптозу (Dispersyn et al., 1999; Ferrari et al., 1998; Lim et al., 1999).

Загальноприйнято, що ГМ є клінічно важливим синдромом, який часто асоціюється зі зворотною дисфункцією ЛШ. Його потрібно брати до уваги в медичній практиці, оскільки ГМ наявна майже у всіх формах ІХС і потребує медикаментозного та хірургічного лікування.

Відсоток гібернованих КМЦ у пацієнтів з різними формами ІХС остаточно не відомий, хоча результати деяких досліджень останніх років дають змогу припустити, що майже у половини пацієнтів з вираженою дисфункцією ЛШ, в яких фракція викиду становить менше, ніж 30 %, є гібернація (Narula et al., 1996; Olivetti et al., 1997; Vanoverschelde and Melin, 2001). За деякими даними, після стентування коронарних артерій або аортокоронарного шунтування фракція викиду ЛШ покращується у 34 % хворих зі стабільною стенокардією. Водночас, прогноз за наявності

гібернації без відповідного лікування незадовільний, а смертність пацієнтів через рік після діагностики дисфункції міокарда ЛШ сягає 50% (Heusch, 2004).

Клініко-функціональне обстеження пацієнтів з ІХС і своєчасна діагностика ремоделювання міокарда дуже важливі для визначення тактики лікування. Однак проблематичність такої діагностики зумовлена складністю виявлення гібернації. Застосування позитронно-емісійної томографії, сцинтиграфії міокарда з аналізом перерозподілу радіоактивного талію, а також стрес-ехокардіографія з добутином мають найбільше клінічне значення для дослідження перфузії міокарда та виявлення ГМ (Heusch, 1996), хоча «золотим стандартом» для вивчення гібернованих КМЦ є електронна мікроскопія.

Мета – з'ясувати ультраструктурні особливості, тривалість життя і механізми загибелі гібернованих КМЦ, розташованих поблизу хронічних післяінфарктних аневризм ЛШ, для з'ясування прогнозу й оптимізації лікування цієї категорії хворих.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Досліджували ультраструктуру підчасопераційних біопатів міокарда отриманих у п'яти пацієнтів (усі чоловіки віком 52–64 роки, середній вік – 55,8 років) при частковій резекції та вентрикулопластиці 5 хронічних післяінфарктних аневризм ЛШ, проведених через 2, 4, 5 і 10 місяців, а також 14 років після перенесеного інфаркту міокарда (ІМ), який виник на фоні артеріальної гіпертензії і супроводжувався зниженням фракції викиду ЛШ (середня ФВЛШ – $36 \pm 11\%$). В одного з пацієнтів був супутній цукровий діабет 2 типу, середньої тяжкості. Інтраопераційний (біопсійний) матеріал об'ємом в 2–5 мм³ отримували під час висічення частини стінки хронічних аневризм серця за інформованої згоди пацієнтів і дозволу Етичної комісії університету, який складено відповідно до Гельсинської декларації.

Контрольна група досліджень представлена аналогічною кількістю померлих осіб без ознак ІХС, АГ і ЦД, у яких проводили електронно-мікроскопічні дослідження експрес-некропсій міокарда, отриманих упродовж 10–15 хв після констатації біологічної смерті в умовах лікарні. Правова підстава для експрес-некропсії серця, яка прирівнюється за термінами до ранньої автопсії, – наказ МОЗ СРСР №667 від 15 жовтня 1976р. і наказ МОЗ України №81 від 12 травня 1992р. Крім того, досліджували ультраструктурну будову КМЦ і ультраструктуру клітин печінки 5 білих лабораторних щурів, щоб отримати еквівалент «абсолютної норми» ультраструктурної будови клітин зазначених органів, чого неможливо досягнути у клінічних випадках. Зразки міокарда, які отримали під час біопсії або некропсії, фіксували 1% розчином OsO₄, зневоднювали, деконтрастовували в ураніл ацетаті та цитраті

свинцю, фотографували в електронному мікроскопі ЛКВ-100-К при збільшенні від 2000 до 15000 разів.

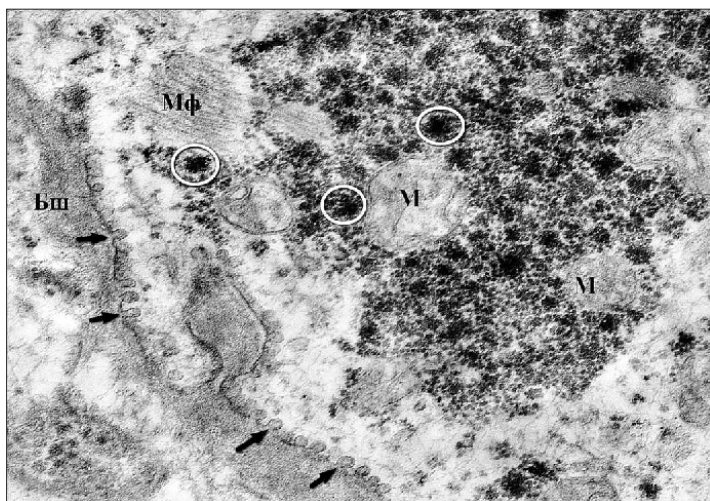


Рис. 1. Електронна мікрофотографія частини гібернованого КМЦ зі стінки хронічної післяінфарктної аневризми ЛШ. Гранули глікогену (α -частинки) переважно зібрані в розетки (O) і займають більшу частину площі клітини, де ще є залишки міофібрил (Мф) і мітохондрій (М). Висока мікропіноцитозна активність сарколеми ($\rightarrow$) свідчить про життєздатність КМЦ, але втрату ним органоспецифічності. Потовщення базального шару (БШ) КМЦ.

Пацієнт Д., 52 р. Хронічна післяінфарктна аневризма ЛШ. АГ, III стадія. ЦД 2 типу.
Збільш. $\times 14\,000$.

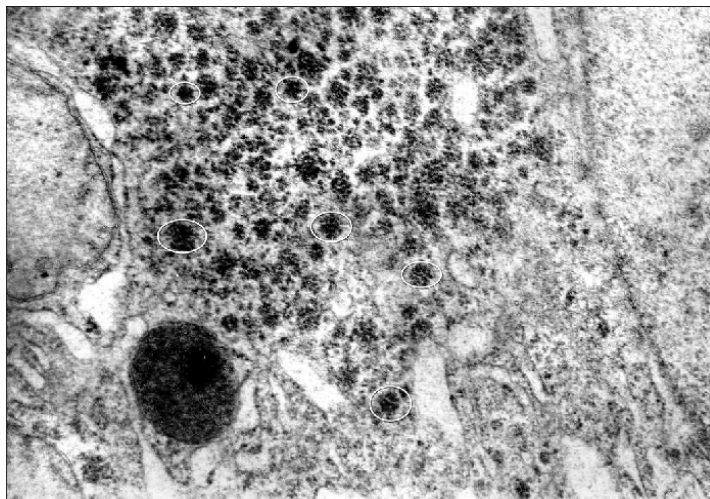


Рис. 2. Електронна мікрофотографія частини гепатоцита білого щура, в цитоплазмі якого більшість гранул глікогену (α -частинки) зібрана в типові для печінки розетки (O).

Контроль. Збільш. $\times 13\,000$

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

На периферії хронічних післяінфарктних аневризми серця ми виявили міокардіальні клітини, які втратили кардіоспецифічність, бо містили агреговані гранули глікогену в формі розеток (α -глікоген), не властиві для міокарда (рис. 1), але характерні для клітин печінки (рис. 2), що свідчило про «гепатизацію» КМЦ.

Подане ремоделювання КМЦ виявлено головню у випадках коморбідних станів, зокрема в разі виникнення ІМ у пацієнтів на АГ, за наявності ще й ЦД 2 типу. Гібернація міокарда у більшості пацієнтів рідко доходить до гепатизації КМЦ, позаяк більшість із них внаслідок апоптозу фрагментуються з утворенням апоптичних тілець (рис. 3) або зазнають вторинного некрозу. Очевидно, що для появи гепатизованих КМЦ потрібні особливі умови гіперперфузії та ішемії, які виникають на пери-

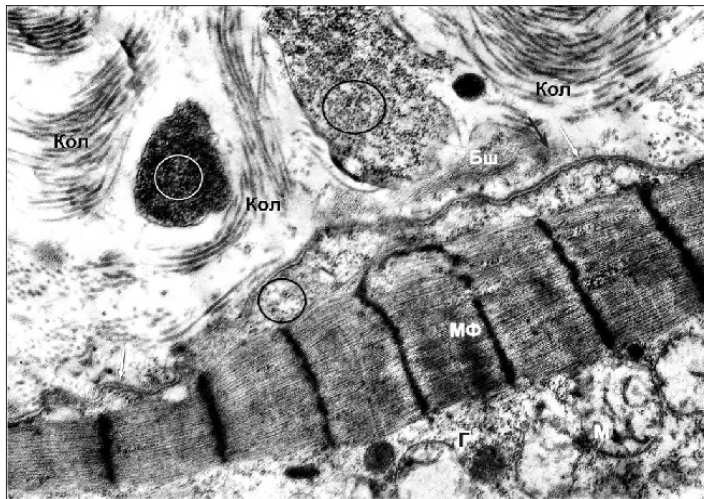


Рис. 3. Електронна мікрофотографія апоптичних тілець (О), які містять щільно спресовані і частково обмежені одношаровою мембраною депозити глікогену, які оточені пучками колагенових фібрил (Кол). Вони розташовані поблизу гібернованого КМЦ з деструктивно зміненими міофібрилами (МФ) і кальцифікованими Z-лініями, набряклыми мітохондріями (М) та надмірною кількістю глікогену (Г). Пацієнт Д., 52 р. Хронічна післяінфарктна аневризма ЛШ. АГ III ст. ЦД середньої тяжкості. Збільш. $\times 12\,000$.

ферії хронічної аневризми серця упродовж 2-4 місяців після перенесеного ІМ. Досі гепатизовані КМЦ ніким не були описані.

Переважаю гіберновані клітини гинуть шляхом апоптозу, тобто розпадаються на окремі фрагменти, які інколи представлені невеликими фрагментами зруйнованих клітин, що містять лише компактні маси глікогену, оточені мембраною (рис. 3).

Ці апоптичні тільця, очевидно, деякий час персистують в інтерстиції, бо часто перебувають в оточенні «свіжо» синтезованих колагенових фібрил (рис. 3).

Крім патологічної агрегації глікогену в гепатизованих КМЦ, привертає увагу висока мікропіноцитозна активність сарколеми (рис. 1), подібна до піноцитозної активності ендотелію кровоносних капілярів. Це є свідченням того, що гіберновані й «гепатизовані» КМЦ зберігають життєздатність, оскільки мікропіноцитоз забезпечує черезмембранний транспорт субстратів харчування та елімінацію метаболітів, подібно до ендотелію кровоносних капілярів.

Для підтвердження того, що деякі гіберновані клітини набувають ультраструктурної подібності до гепатоцитів і втратили органоспецифічність через появу α -глікогену, ми дослідили ультраструктуру клітин печінки білих лабораторних щурів, для яких, як відомо, характерна наявність гранул α -глікогену, агрегованих у розетки (рис. 2). Ми переконались, що у гепатоцитах печінки (рис. 2) глікоген справді розташований у формі розеток (α -глікоген). Порівняння виявлених нами розеток α -глікогену в гібернованих КМЦ людини (рис. 1.) та α -глікогену в гепатоцитах щура (рис. 2.) виявили, що між ними існує повна ультраструктурна подібність, що підтверджує втрату деякими гібернованими КМЦ, розташованими на периферії післяінфарктної аневризми лівого шлуночка, органоспецифічності та виникнення гепатизації, відтак втрату ними здатності до скорочення.

Виявилось, що апоптично змінені КМЦ та їхні фрагменти не підлягають швидкому фагоцитозу макрофагами, як прийнято вважати (Schultz, 2000; Vanoverschelde & Melin, 2001), бо вони оточені елементарною мембраною, відтак не спричиняють хемотаксис, властивий для некротично-змінених клітин. Крім того, за відсутності достатнього кровопостачання перирубцевих ділянок на периферії хронічної аневризми ЛШ туди не проникають макрофаги, які здатні до фагоцитозу. Гіберновані та гепатизовані КМЦ здебільшого руйнувалися внаслідок лізису сарколеми, що їх оточує. Такий механізм елімінації гібернованих КМЦ відповідає поняттю вторинний некроз, хоча деякі з них підлягають апоптозу.

ВИСНОВКИ

Вперше виявлено феномен гепатизації гібернованих КМЦ, які містяться поблизу рубців і стінки хронічної аневризми серця. Гіберновані КМЦ (що містять β -частинки глікогену) і гепатизовані клітини (що містять α -частинки глікогену) здатні місяцями персистувати в міокарді, адаптуючись до перебування в умовах гіперперфузії. Поступово вони руйнуються шляхом лізису сарколеми, або цитоплазматичної мембрани, оточуючої апоптичні тільця, що відділилися від гібернованих КМЦ. Ми не спостерігали фагоцитозу макрофагами апоптичних тілець, бо вони здебільшого перебували у місцях

гіперперфузії міокарда, куди не проникали макрофаги, і були оточені потовщеним базальним шаром або цитоплазматичною мембраною, що запобігало хемотаксису.

Кумуляція гранул глікогену в КМЦ у формі розеток (а-глікоген), характерних для гепатоцитів, свідчить про тяжку хронічну й незворотну гібернацію кардіоміоцитів, що може бути додатковим показанням до хірургічних методів лікування хронічних післяінфарктних аневризм лівого шлуночка.

БІБЛІОГРАФІЧНІ ПОСИЛАННЯ

1. Narula J., Haider N., Virmani R. et al, 1996. Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure. *N. Engl. J. Med.* 335, 1182–1189.
2. Olivetti G., Abbi R., Quaini F. et al, 1997. Apoptosis in the failing human heart. *N. Engl. J. Med.*, 336, 1131.
3. Dispersyn G. D., Ausma J., Thone F. et al, 1999. Cardiomyocyte remodelling during myocardial hibernation and atrial fibrillation: prelude to apoptosis. *Cardiovasc Res.*, 43, 4, 947–957.
4. Heusch G., 2004. Myocardial hibernation. *Circulation research*, 8, 94, 1005–1007.
5. Heush G., Schultz R., 1996. Myocardial hibernation: adaptation to ischaemia. *Eur. H. J.*, 17, 824–828.
6. Ferrari R., Visioli O., Ferrary F. et al, 1998. Hibernating myocardium: its pathophysiology and clinical role. *Mol. Cel. Biol.*, 186, 1–2, 190.
7. Lim, Fallavollita J. A., Hard R. et al, 1999. Profound apoptosis-mediated regional myocyte loss and compensatory hypertrophy in pigs with hibernating myocardium. *Circulation.*, 100, 2380–2386.
8. Rahimtoola S. H., 1989. The hibernating myocardium. *Amer. Heart J.*, 117, 211–221.
9. Schultz R. Heusch G., 2000. Myocardium Hibernating. 84, 587–594.
10. Vanoverschelde J. J., Melin J. A., 2001. The Pathophysiology of Myocardial Hibernation : Current Controversies and Future Directions. *Progr. Cardiovasc. Dis.* 43, 5, 387–398.

Стаття надійшла 20. 10. 2015
Після доопрацювання 28. 11. 2015
Прийнята до друку 15. 12. 2015

УДК 616.132.1/2-089.86

Oksana ZAYACHKIVSKA¹, Nataliya DOROSH², Maryana ZVIR¹,
Anna KOZAKOVA¹, Myhajlo PLYATSKO³, Oleg DOROSH^{4,5}, Irena YERMAKOVA⁴

DETECTION OF EARLY RISK FACTORS OF STRESS IN STUDENTS USING „SMART LION“ M-HEALTH TECHNOLOGY

¹Physiology Department, ²Department of Medical Informatics,
³Department of Internal Medicine No.1, Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine,
ozayachkivska@gmail.com, nvdorosh5454@gmail.com

⁴International Scientific-Training Center for Information Technologies and Systems,
National Academy of Sciences, Ministry of Education and Science,

⁵National University „Kyiv-Mohyla Academy“, Kyiv, Ukraine

Introduction. Modern methods and means of health monitoring involving mobile phones (m-Health) can soon become widespread personal health assistants ensuring strong motivation for optimization of the healthy lifestyle. Despite the major advances in understanding the pathogenesis of mental health and internal diseases, the research of the early risk factors that affect the health of young adults has become a priority in medicine.

This study is aimed at creation of a new «in silico» diagnostic medical technology, which could provide efficient and convenient approach to personal/doctor's control and analysis of health (longevity operative informative technology, acronym: SMART LION) for the purpose of investigating the impact of lifestyle on health of medical students and IT (Information Technology) students.

Methods. We held a cohort study using a sleep diary, stress reaction, alexithymia and sleep/health-related data of about 100 students (56 females and 44 males aged 18-24) focusing on body weight index (BWI, norm = 18.5-24.9), sleep pattern (timing, duration per day/week), physical activity related to sport exercises and duration of daily sitting time, including work with computer (divided into 3 groups: 1-low, 2-regular; 3-intense), learning performance (divided into A, B, and C classes), incidences of acute respiratory infections (ARI) per year (divided into low – <4 times a year or high - >4 times a year. The study involved m-Health programs «Your nervus» and «Analysis of the HRV» for Android smartphones and tablets.

Results: BMI<18.5 was found in 22% (19% of female, 3% of male) of students; normal BMI – in 76% (35% of women and 41% of men), and BMI > 24.9 – in 2% of MS. Forty-three percent of students in group 1 engaged into physical activity, as did 50% of those in group 2, and 7% of students in group three. Sixty-eight percent of students worked on their computers for more than 6 hours a day, and 32% - less than 6 hours. The daily lack of sleep (6 hrs and less) was found in 43% of students; 6-7 hrs of sleep - in 42% of students, and > 7 hrs - in

15% of students. Academic performance: 26% of medical students who participated in the study belonged to group A, 56% - to group B, and 18% - to group C. The students identified inability to cope, helplessness, increased psychological pressure, mental tension, and excessive workload as main stress factors. Students' own estimation of stress was confirmed by 87% of male and 61% of female students while HRV estimation revealed sympathetic hypertonus in 94% of female and 75% of male students. The incidence of ARI >4 times/year was the highest in the first group (53%). Circadian dysfunction (CD) was recognized by about 65% of persons, students with moderate and intense physical activity fell ill 3-4 times a year. Students who sleep less than 6 hrs a day (16%) had a C academic level, all of them had ARI more than 4 times a year.

Conclusion: Our pilot study has shown that CD and increased sitting time are the early risk factors in student's lifestyle. The comprehensive specialized multi-function personalized application SMART LION with client-server architecture will help to recognize early changes in human behavior, mindset, and emotional state, which can be induced by CD and increased sitting time as soon as possible, and stimulate the student's interest in and preparedness to lead a healthy lifestyle.

Key words: mHealth, risk factors, student health, circadian rhythm, stress, sitting time.

Оксана ЗАЯЧКІВСЬКА¹, Наталія ДОРОШ², Мар'яна ЗВІР¹,
Анна КОЗАКОВА¹, Михайло ПЛЯЦКО³, Олег ДОРОШ^{4,5}, Ірена ЄРМАКОВА⁴

ВИЯВЛЕННЯ РАНИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ СТРЕСУ СЕРЕД СТУДЕНТІВ ШЛЯХОМ ВИКОРИСТАННЯ ПРОГРАМИ „SMART LION“

¹Кафедра нормальної фізіології, ²Кафедра медичної інформатики,
³Кафедра внутрішніх хвороб №1, Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького, Львів, Україна
ozayachkivska@gmail.com, nvdorosh5454@gmail.com

⁴Міжнародний науково-практичний центр інформаційних технологій і систем
Національної академії наук, Міністерство освіти і науки,
Національний університет „Києво-Могилянська академія“, Київ, Україна

Вступ. Незважаючи на значні успіхи в розумінні патогенезу психічного здоров'я та захворювань внутрішніх органів, дослідження раних факторів ризику, які впливають на здоров'я молоді, є пріоритетом у медицині. Сучасні методи та засоби спостереження за здоров'ям через мобільні пристрої (смартфони, планшети тощо) – mHealth незабаром можуть стати широкопоширеним помічниками для забезпечення здоров'я індивідуума, створюючи сильну мотивацію для дотримання та оптимізації здорового способу життя.

Дане дослідження спрямоване на створення нової «in silico» діагностичної технології медичного спрямування, яка може забезпечити ефективний та зручний підхід до персонального/лікарського контролю та аналізу стану здоров'я (Longevity Operative Informative Technology, акронім: SMART LION), щоб дослідити роль впливу циркадних порушень (ЦП) на здоров'я студентів-медиків та студентів факультетів інформаційних технологій.

Методи: Когортне дослідження, що включало в себе використання щоденника сну, оцінку перцепції стресу, алоксиметрії, збір даних про сон та інших показників, пов'язаних зі станом здоров'я, було проведено на 100 студентах (56 осіб жіночої статі, 44 особи чоловічої статі; віком 18-24 років), приділяючи особливу увагу індексу маси тіла (ІМТ, норма 18.5-24.9), режиму сну (час, тривалість протягом дня, тижня), фізичній активності відповідно до фізичних навантажень та тривалості часу проведеного у сидячому положенні щодня, включно з часом роботи з комп'ютером (розподілення на 3 групи: 1-низька, 2-регулярна, 3-інтенсивна), продуктивності навчання (оцінюються в А, В, С клас), випадкам гострих респіраторних інфекцій (ГРІ) (<4 або >4 разів/рік) з використанням m-Health програм "Ваша нервова система" ("Your nervus") та «Аналіз варіабельності серцевого ритму (BCP)» ("Analysis of the HRV") для смартфонів і планшетів з оперативною системою Android.

Результати: ІМТ <18.5 розрахований у 22% (19% жінок, 3% чоловіків); нормальний ІМТ – у 76% (жінки - 35%, чоловіки - 41%), ІМТ > 24,9 – у 2% обстежених. Фізична активність 1 групи виявлена в 43%, 2-ї – у 50%, і 3-ї – у 7% осіб із загальної групи. Повсякденна тривалість роботи з комп'ютером > 6 год спостерігалася у 68%; < 6 год – у 32%. Щоденна нестача сну (тривалість сну 6 год і менше) наявна в 42,85%; сон протягом 6-7 годин – у 42%, > 7 год – у 15,73%. Продуктивність навчання: клас А у 26%, В - 56%, С - 18% від загальної кількості обстежених студентів. Захворюваність на ГРІ > 4 на рік виявлена у 26%; < 4 рази на рік – у 74% студентів. Рівень високої тривожності IT-студентів на момент випробувань складав 30%, середньої-60%, низької -10%. Він оцінювався за допомогою методики (шкали) Спілберга-Ханена, а також програми "Ваша нервова система" ("Your nervus") для визначення рівня стресостійкості. Шкала складалася з 40 питань, спрямованих на визначення реактивної та особистісної тривожності.

Нездатність впоратися з поставленим завданням, безпорадність, збільшення психологічного тиску, психічне напруження та занадто велике навантаження були головними самостійно оціненими «чинниками стресу». Самооцінку стресу підтвердили 87% і 61%, а оцінка ВСР виявила симпатичний гіпертонус в 94% і 75% студентів жіночої і чоловічої статі, відповідно. Захворюваність на ГРІ > 4 рази / рік була найвищою у 1 групі (53%). ЦД визнаються в близько 65% осіб, студенти з помірною та інтенсивною фізичною активністю хворіли 3-4 рази на рік. Академічний рівень класу С виявлений у студентів, які сплять менше 6 год на день (16%), у всіх них частота ГРІ > 4 рази / рік.

Висновок: Наші попередні результати показали, що ЦД впливає на здоров'я студента. Комплексна, спеціалізована, мультифункціональна персоналізована програма SMART LION із структурою клієнт-сервер допоможе в найшвидший спосіб виявити ранні зміни в поведінці людини, її мисленні та емоційному стані, які можуть бути викликані ЦД і збільшенням проведеного часу в сидячому положенні, а також розвинути зацікавленість і готовність студентів до ведення здорового способу життя.

Ключові слова: m-Health, фактори ризику, здоров'я студентів, циркадний ритм, стрес, час в сидячому положенні.

INTRODUCTION

Modern digital health systems are innovative opportunities for health care and interaction between patient and medical staff, which is often based on informative computer technology (ICT) cloud-, telemedicine-, and mobile phone approaches (mHealth) (Eyesenbach, 2001). Involvement of patients (consumers) into preventive care via modern

channels of information delivery (smartphones or tablets) is the global trend aimed at monitoring well-being, health control, and easy connectivity with health professionals via ICT gadgets (Free, 2013; Adibi, 2015). According to the data of the European Research Counsel for 2015, 97,000 of mHealth apps are currently available and 70% of them target costumers and their well-being & fitness while 30% are aimed at health professionals. In the meantime, modern everyday social life is characterized by overload of stress related to circadian dysfunction, caused by “blue light” from multi-screen influence (PC, laptop, desktop PC, tablets, e-readers) or lack of sleep, insomnia (Chang, 2015; Stevens, 2015), and wide common “desk-style” lifestyle inducing additional constant negative impact on health (Proper, 2011; Martins, 2015). Recent data have shown that sitting for a long time is a kind of a “second smoking” habit. It causes endothelial dysfunction (Thosar, 2015), along with chronodisruption (Karatsoreos, 2012). Current changes in population dynamics (migration, social isolation, family disintegration or war-time), as well as barely tolerated population diversity, also belong to the negative factors that impact health (Gouin, 2014; Mikal, 2015), cognitive functions and memory (Garett, 2010). Therefore, they can be interpreted as additional present-day lifestyle risk factors. It is well known that development of Alzheimer’s disease spectrum (AD), according to the data of the Karolinska University (2013-2015), Mayo clinic reports (2014-2015), and Harvard and USLA studies (2012-2015) related to vascular dementia and accelerated aging, often started at young age, sometimes even before 30 and was clinically invisible and generally ignored (Shaw, 2013; Knopman, 2014). The ranges of behavioral disturbances and cognitive impairment in AD genesis and their neuropsychological performance scores have been investigated in the last years. Recent studies point out the link between stressful life events and depression, being the prodromal stage of AD, as well as with „frailty”, described as the decreased ability of an organism to respond to stressors (Assari, 2015; Robillard, 2015). Besides, changes of cognitive reserve, an individual difference in mind’s resistance to brain injury by numerous environmental or inner factors, is generally considered as a measure of regulatory influence induced by chronic stress (Rickenbach, 2015). There are also numerous data proving that melatonin, being released in an age-dependent manner, helps the organism to anticipate periodic changes in the environment, and consequently represents important adaptive mechanisms allowing the organisms to survive under markedly altered conditions (Zayachkivska, 2007-2014; Kepka, 2015; De Berardis, 2015). Melatonin-related biological circadian rhythms play an important role in physiological functions and adaptation to stress (Yamanaka, 2014). Moreover, circadian dysfunction contributes to the incidence of a wide range of clinical pathological conditions including sleep disorders, inflammation and even carcinogenesis (2007-2014). In fact,

disorders of melatonin release associated with social stress and circadian dysfunction caused by environmental factors (“blue light” influence, lack of sleep) may be hidden by adaptive reactions of the organism and only integrative approach of mHealth can reveal the abnormalities. If this is correct, integrative evaluation and regulation in real-time mode by mHealth multi-monitoring of personal physiological parameters during the stress, sleep and daily activities, as well as of psychological changes, along with imaging of neural processing, should reflect early asymptomatic (preclinical) or thinking difficulties (mild cognitive impairment) stages of AD, which are a critical “window” for disease-modifying treatment. Currently, there are many medical gadgets and mobile devices that provide a different discrete information about health: pulse, blood pressure, the level of physical activity, the number of burned calories over time, time and phases of sleep, and others. However, there are not enough software tools for effective analysis of the data taking into account the possible impact of some parameters on the other ones, which would allow identifying risk groups and preventing potential diseases, as well as creating programs for corrective feedback.

Therefore, our aim was to create a new «in silico» diagnostic tool for efficient and convenient personal and medical control and analysis of health, lifestyle and stress-induced living behavior via mHealth approach using software “SMART LION” (Longevity Informatics Operative Navigator) based on “Multi-scale Modular Mathematical” (3M) analysis.

SUBJECTS AND METHODS

One hundred apparently healthy students (56 female and 46 male) of the Lviv National Medical University (LNMU) and the National University «Kyiv-Mohyla Academy» (KMU) aged 19-24 were enrolled in a cohort study. The data collected included anthropometric results (height measured by standardized stadiometer and weight measured according to EP240 (Ukraine), calculation of body mass index (BMI, normal = 18.5-24.9), sleep pattern investigation (timing, duration per day, and week), identification of duration of sitting time and physical activity (divided into 3 groups: 1-low, 2-regular, 3-intensive), academic performance (divided into A, B, and C classes according to academic reports), and incidences of acute respiratory infections (ARI) per year divided into: low <4 or high >4 times/year. In addition, stress perception and alexithymia were tested. All subjects underwent an investigation by m-Health program «Your nervus» and «Analysis of the HRV» for Android smartphones and tablets (Dorosh, 2015). The Ethics Committees of the LNMU and the International Scientific-Training Center for Information Technologies and Systems approved the design and study protocol. Collecting integrative data of human parameters, “SMART LION” allowed conducting a comparative express-

analysis (normal, borderline, abnormal) for identification of risk groups, and revealing the integrated indicators (indexes) for complex and professional analysis.

Structural organization of Smart Lion health navigator includes client and server parts (Fig. 1). Structural organization of the client-server part of such system intended for personalized healthcare envisages the following elements at the client level: user identification procedures; transfer of data from medical sensors and devices or data input with the help of keyboard; establishment of a local database, local computing module, and polls; performance of express analysis, and display of results. A global database is formed on the server, and a comprehensive analysis (e.g. of heart rate variability) is carried out. Its results are further used for the production of corrective recommendations. Android Studio integrated development environment (<http://developer.android.com/tools/>

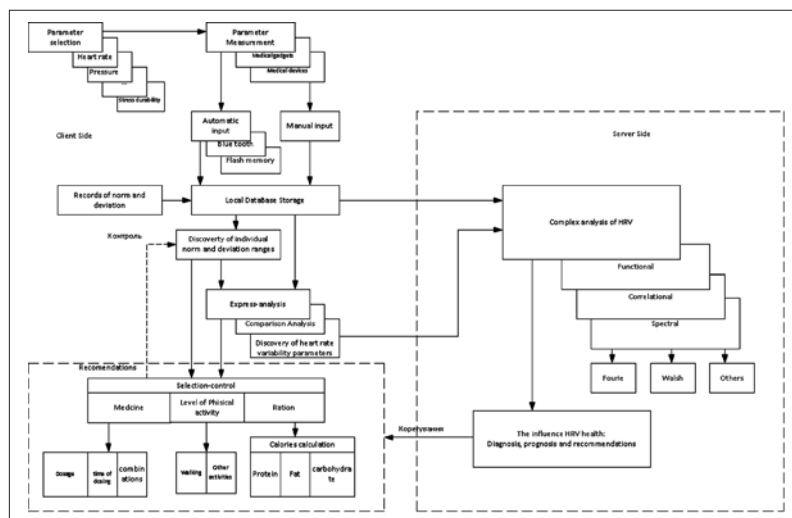


Fig. 1. Structural organization of the Smart Lion health navigator (Dorosh O., et al 2015).

studio/index.html) was used for health navigator software development. Examples of the developed software systems include «Your nervus» and «Analysis of the HRV» m-health programs for Android smartphones and tablets. «Your nervus» has a set of test questions to determine the stress level of a person (perception of stress, alexithymia and anxiety). The software allows analyzing the answers to the questions given by key schemes of different difficulty levels and displaying the analysis results on the screen of personal mobile devices. Medical gadgets with built-in pulse sensors, like MioFuse fitness bracelet (fig.2), were used to test the «Analysis of the HRV». The heart rate was being monitored for 10 hours. A comprehensive professional analysis of HRV via the server was done using the methods of spectral analysis of functions in different bases, including the maximum and

average values of heart rate (HRV), the analysis of time intervals (RR), and calculation of the following parameters: MHR - mean heart rate, mRR - mean RR-intervals, pNN50 - the number of pairs of successive NN-intervals that exceed 50 milliseconds. In determining the distribution of cardio intervals we defined: Mo - fashion, meaning the level of functioning of the cardiovascular system; the most frequently observed Amo - amplitude modes; power value influences of sympathetic part in autonomic nervous system (ANS), which are most frequently observed; and VAR - variational scale, a measure of power influences of neurohumoral regulation. SI is the regulatory systems tension index showing the degree of regulatory systems tension (a measure of the activity of the central benefits of autonomous regulatory mechanisms). In the process of Fourier spectral analysis we evaluated: ULF – the power over extremely low-frequency components for measuring very low power influence of neurohumoral control, it is associated with thermoregulation or other long-term control systems, such as renin-angiotensin system and the sympathetic part of ANS; VLF, LF - extremely low-power and low-frequency components for measuring low power influence of neurohumoral control, they are associated mainly with the sympathetic and parasympathetic parts of ANS. In the course of research, we also recorded HF - high-power components for measuring the power of high impact neurohumoral control (it is predominantly associated with parasympathetic part of ANS); TP - total power spectrum of HRV for measuring power influence of neurohumoral control; LFnorm - normalized low-power components; the relative level of low-level of neurohumoral control associated with impact of sympathetic part of ANS; HFnorm - normalized power high-frequency components for measuring the relative level of the high-level of neurohumoral control, associated with the relative level of the parasympathetic part of ANS; LF / HF - ratio of low capacity and high-frequency components determined by measuring the balance of low- and high-frequency parts of control to detect a disbalance in ANS control.

Statistical analysis of all data was done using the Statistica 10.0 (Statsoft, USA) statistical package.

RESULTS AND DISCUSSION

Main anthropometric data and normal range of BMI were found in 76% (35% - women and 41% - men) of students while the incidence in BMI changes reached 24%. The tendency of BWI being less than 18.5 was found in 22% (19% of women, 3% of men) of students and BMI > 24.9 in 2% of the subjects, which indicated the first grade of obesity. Forty-three percent of students of the 1 group, 50% of students of the 2 group, and 7% of students of the 3 group were physically active. The parameters of daily duration of computer work have shown that all students spend about 4 or more hours at their computers. In 68% of subjects out of the total study group, this indicator exceeded 6

hours, and in 32% it was less than 6 hours or about 4 hours, which confirmed a prolonged daily sitting time and the excessive influence of the “blue light”. The data from student sleeping diary records have shown that daily lack of sleep (6 hours and less) was present in 43% subjects; 6-7 hours of sleep - in 42%, and > 7 hours – in 16% of subjects. CD was recognized in about 65% of persons. The students’ academic performance, according to their grades was as follows: 26% of students had “A” grades, 56% - “B” grades, and 18% - “C” grades. The incidence of ARI that exceeded 4 times/year was found in 26% of subjects, and less that 4 times/year – in 74% of subjects. The incidence of ARI >4 times/year was highest in the 1st group (53%), i.e. the students with moderate and intensive physical activity fell ill 3-4 times a year. Students, who sleep less than 6 hours/day (16 %), had “C” grades, and all of them had ARI >4 times/year.

Inability to cope, helplessness, increased psychological pressure, mental tension ant too much workload were main self-estimated “stress factors” determined by “Your nervus” app. Self-estimation of stress in the study group was confirmed by 87% of female and 61% of male students. Analysis of HRV on the basis of the heart rate data and R-R intervals, which was done using the «Analysis of the HRV» by medical gadgets with built-in pulse sensors (on fitness bracelet MioFuse (Fig.2)) together with spectral analysis, has shown normal functioning of ANS or parasympathetic influence (vagotonic impact) in 25% of women and 48% of men that were included into the cohort study.



Fig. 2. The study of heart rate using MioFuse Fitness bracelet.

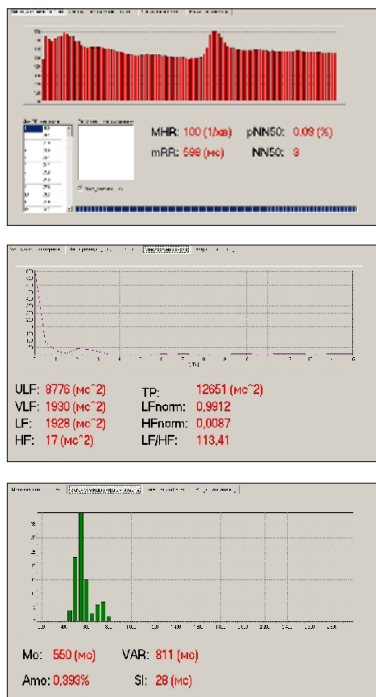


Fig. 3. HRV research by time intervals and spectral analysis.

Fig. 3 shows a case study of HRV in a 21-year-old male student with no stress according to his self-estimation and data of “Your nervous” app. In the course of testing, the program received the following indicators: MHR = 95 (1 / min); mRR = 628 ms; pNN50 = 0.036%; NN50 = 75; Mo = 650 ms; Amo = 0.124%; VAR = 2,967 ms; SI = 100,019 ms; ULF = 8,776 ms²; VLF = 1,930 ms²; LF = 1,928 ms²; HF = 17 ms²; TP = 12,651 ms²; LFnorm = 0.9912; HFnorm = 0.0087; LF / HF = 113.41. A formal diagnosis of moderate strength of HRV; the advantage of the high-level regulation; low risk of a fatal condition.

The results obtained by the “Analysis of the HRV” app reflected the disbalance in ANS with a shift to sympathicotonic hypertonus in 75% of female and 52% of male students.

There are several important limitations of this pilot study. Sharply increased degrees of stress perception and the rise of sympathetic influence in the female group can be explained by the impact of their hormonal sensitivity on HRV tracking during different phases of the menstrual cycle (menses, follicular phase, and luteal phase). Additionally, the current hostilities have a specific and novel kind of influence on human population, when human relationships and interpersonal communication in Ukraine have changed. These emotional changes in civilian population result from their unwillingness to accept different interpretations of political events or views, loss or creation of a new “common ground”, which causes the polarization in society. Moreover, the Ukrainian social life is characterized by the shift in everyday activity, departure from the relaxing family pastimes towards the anxious search for the latest news, often late at night, using very interactive technologies (the internet, social networks). The limitless and live-streamed information caused changes in circadian rhythm patterns, one of the main regulators of human physiology and homeostasis. Therefore, economic (decreased incomes, fear of insecure financial future of the Ukrainians) and civil instability, as well as wartime create chronic stress which promotes the development of health problems.

CONCLUSIONS

1. Early risk factors of student lifestyle seem to include circadian dysfunction and increased total daily sitting time combined with increased stress perception.
2. An integrative approach to biomedical sciences and IT sciences can help create a comprehensive specific time-bound multi-personalized mobile system with client-server architecture and adaptability to individual user requirements, which would help monitor the students' health and extend their involvement into prevention of diseases.
3. The specialized software SMART LION enables the increase of the mHealth systems efficiency in identification of early risk factors of stress among students and promotion of their interest in and preparedness to lead a healthy lifestyle.

БІБЛІОГРАФІЧНІ ПОСИЛАННЯ

1. Adibi, S. (Ed.), 2015. Mobile Health: A Technology Road Map (Vol. 5). Springer.
2. Assari, S., Lankarani, M. M., 2015. Association Between Stressful Life Events and Depression; Intersection of Race and Gender. *Journal of Racial and Ethnic Health Disparities*. 1-8.
3. Chang, A.M., Aeschbach, D., Duffy, J.F., Czeisler, C.A., 2015. Evening use of light-emitting eReaders negatively affects sleep, circadian timing, and next-morning alertness // *Proc Natl Acad Sci USA*. Vol. 27;112(4), 1232-1237.
4. De Berardis, D., Orsolini, L., Serroni, N., Girinelli, G., Iasevoli, F., Tomasetti, C., Mazza, M., Valchera, A., Fornaro, M., Perna, G., Piersanti, M., Di Nicola, M., Cavuto, M., Martinotti G., Di Giannantonio, M., 2015. The role of melatonin in mood disorders. *ChronoPhysiology and Therapy*. 5, 65-75.
5. Dorosh O., 2015. Medychnyi mobilnyi prystriy na bazi OS ANDROID [ANDROID mobile healthcare device]. *Visnyk Natsionalnoho tekhnichnoho universytetu "Kharkivskyy politekhnichnyy instytut"*. Zbirnyk naukovykh prats. Seriya: Informatyka ta modeliuвання. 32 (1141), 60-68 (In Ukrainian).
6. Dorosh O.I., 2015. Metody stvorennia indyvidualnykh interaktyvno-analitychnykh system dlia tryvaloho kontroliu ta analizu biomedychnykh pokaznykiv [Methods of creating individual interactive and analytical systems for long-term analysis of biomedical indicators]. *Visnyk NTU „Kharkivskyy politekhnichnyy instytut"*. Zbirnyk naukovykh prats. Seriya: Informatyka ta modeliuвання. No. 32 (1141), 60-68 (In Ukrainian).
7. Eysenbach, G., 2001. What is e-health? *Journal of medical Internet research*. 3(2).
8. Free, C., Phillips, G., Galli, L., Watson, L., Felix, L., Edwards, P. & Haines, A., 2013. The effectiveness of mobile-health technology-based health behaviour change or disease management interventions for health care consumers: a systematic review. *PLoS Med*, 10(1), e1001362.

9. Garrett, D.D., Grady, C.L., Hasher, L., 2010. Everyday Memory Compensation: The Impact of Cognitive Reserve, Subjective Memory, and Stress / *Psychology and Aging*. 25(1), 74–83.
10. Gouin, J.P., • Zhou, B., Fitzpatrick, S., 2015. Social Integration Prospectively Predicts Changes in Heart Rate Variability Among Individuals Undergoing Migration Stress. *Annals of Behavioral Medicine*. 49(2).
11. Karatsoreos, I.N., 2012. Effects of circadian disruption on mental and physical health. / *Curr Neurol Neurosci Rep*. 12(2), 218-225.
12. Kepka, M., Szwejsler, E., Pijanowski, L., Verburg-van Kemenade, BM, Chadzinska, M., 2015. A role for melatonin in maintaining the pro- and anti-inflammatory balance by influencing leukocyte migration and apoptosis in carp. *Developmental and comparative immunology*. 53(1).
13. Knopman, D. S., Petersen, R. C., 2014. Mild cognitive impairment and mild dementia: a clinical perspective. In *Mayo Clinic Proceedings*. 89(10), 1452-1459.
14. Mikal, J.P., Woodfield, B., 2015. Refugees, Post-Migration Stress, and Internet Use: A Qualitative Analysis of Intercultural Adjustment and Internet Use Among Iraqi and Sudanese Refugees to the United States. *Qualitative Health Research*. 25(10).
15. Proper, K.I., Singh, A.S., van Mechelen W., Chinapaw MJM, 2011. Sedentary behaviors and health outcomes among adults: A systematic review of prospective studies. *Am J Prev Med*. 40, 174-182.
16. Rickenbach, E.H., Condeelis, K.L., Haley, W.E., 2015. Daily stressors and emotional reactivity in individuals with mild cognitive impairment and cognitively healthy controls. *Psychol Aging*. 30(2), 420-431.
17. Robillard, J. M., Illes, J., Arcand, M., Beattie, B. L., Hayden, S., Lawrence, P., ... & Jacova, C., 2015. Scientific and ethical features of English-language online tests for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*. 1(3), 281-288.
18. Shaw, G., 2013. An 'F' for online dementia tests. *Neurology Now*. 9(6), 30-32.
19. Stevens, R.G., Zhu, Y., 2015. Electric light, particularly at night, disrupts human circadian rhythmicity: is that a problem? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 5;370 (1667)
20. Thosar, S.S., Bielko, S.L., Mather, K.J., Johnston, J.D., Wallace, J.P., 2015. Effect of prolonged sitting and breaks in sitting time on endothelial function. *Med Sci Sports Exerc*. 47(4), 843-849.
21. Yamanaka, Y., Hashimoto, S., Masubuchi, S., Natsubori, A., Nishide, S-Y., Honma, S., Honma, Ken-I., 2014. Differential regulation of circadian melatonin rhythm and sleep-wake cycle by bright lights and nonphotic time cues in humans. *AJP Regulatory Integrative and Comparative Physiology*. 307(5).

Стаття надійшла 20. 10. 2015
Після доопрацювання 28. 11. 2015
Прийнята до друку 15. 12. 2015

УДК: 611.716.11.4 – 018.04:612 – 053 – 055

Юліан КУХЛЕВСЬКИЙ^{1,2}, Мирон УГРИН^{1,2}, Зоряна МАСНА²

ВІКОВІ ТА ГЕНДЕРНІ ВІДМІННОСТІ ФАКТОРІВ РИЗИКУ ЗМІН КІСТКОЇ ЩІЛЬНОСТІ В ОСІБ З ДЕНТАЛЬНОЮ ІМПЛАНТАЦІЄЮ

¹Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,

²Центр стоматологічної імплантації та протезування „ММ“,
м. Львів, Україна; masna.zz@gmail.com; yuliank126@gmail.com

Серед хвороб пов'язаних зі стилем життя значна частина належить патології кісткової тканини (КТ), оскільки прояви остеопенії та остеопорозу часто з'являються завчасно, а у 90% ускладнення остеоінтеграції у разі дентальної імплантації можна пояснити неналежним рівнем обстеження при плануванні лікування. Контroversійні погляди на взаємозв'язок перебудови кістки відповідно до особливостей конституційних даних вказують на необхідність визначення факторів ризику порушення остеоінтеграції у аспекті вікових та гендерних відмінностей.

Метою дослідження було встановлення факторів ризику, пов'язаних з прогнозуванням порушень остеоінтеграції після дентального імплантаційного лікування у гендерному та вікових аспектах.

Матеріал та методи. Наше когортове дослідження базувалось на ретроспективному вивченні 45 (18 чоловіків та 27 жінок) історій хвороб та результатах аналізу комп'ютерних томограм пацієнтів з різним станом стоматологічного здоров'я, що отримували дентальне імплантаційне лікування у клініці „ММ“ (в період від 2010 до 2015 рр.) без та зі застосуванням пластики КТ коміркових ділянок щелеп. Проведено вимірювання щільності КТ у прикореневій та прикоронковій ділянках коміркових відростків верхньої щелепи та коміркової частини нижньої щелепи у місцях адентії та симетричних ділянках до лікування та через 1,5-2 роки після завершення остеоінтеграції дентальних імплантантів. Також було проаналізовано фактори ризику порушення остеоінтеграції з огляду на медико-демографічний, соціальний аспекти та кофактори і місцеві ризики, що залежать від системних захворювань.

Результати й обговорення. Кількість випадків остеопластики та синус-ліфтингу склала 27% випадків від загальної кількості. Результати вивчення комп'ютерних томограм дали змогу встановити відмінності щільності КТ у осіб одного віку у гендерному аспекті. Остеопенічні зміни КТ виявлено у 67% жінок, та 45% чоловіків у віці 45-55 років, остеопорозні - у 17 % пацієнтів жіночої статі та 9 % чоловічої статі. Структура змін щільності КТ у віковій категорії 50-72 рр., яка зумовлює продовження термінів остеоінтеграції, склала у жінок – 70%, а у чоловіків – 50%.

Факторами ризику, що сприяють виникненню ранніх змін у щільності КТ та адентії були жіноча стать, вік 50+, надвага та ожиріння, урбаністичний стиль життя, низька фізична активність за рахунок офісної роботи.

Висновки. Ретельне та адекватне обстеження пацієнтів для вибору тактики та планування хірургічного та ортопедичного лікування, повинно враховувати вікові, гендерні та мікросоціальні чинники. Порівняння щільності КТ у ділянці адентії та симетричній ділянці дозволяє прогнозувати необхідний діапазон і тактику оперативних втручань.

Ключові слова: кісткова тканини, комп'ютерна томографія, адентія, коміркова частина щелепи, зуб.

Yulian KUKHLEVSKYY^{1,2}, Myron UHRYN^{1,2}, Zoriana MASNA¹

AGE AND GENDER DIFFERENCES OF RISK FACTORS OF OSSEOINTEGRATION DEFECT IN PERSONS WITH DENTAL IMPLANTATION

¹*Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine*

²*MM Dental Implants and Prosthetics Center, Lviv, Ukraine;
masna.zz@gmail.com; yuliank126@gmail.com*

Of importance among the diseases related with a personal lifestyle is bone tissue (BT) pathology, for signs of osteopenia and osteoporosis often appear early, and in 90% of cases the complications of the osseointegration in case of dental implantation are explained by improper examination before the planning treatment. Controversial views on the interconnection of the bone transformation in accordance with the constitutional and anthropometric peculiarities indicate to the necessity to determine the risk factors of osseointegration defect taking into account age and gender differences.

The aim of this research was to determine the risk factors structure of complications connected with prognosis of osseointegration disorders after dental implantation considering gender and age aspects.

Material and methods. Our cohort study was based on the retrospective investigation of 45 (18 men and 27 women) patient histories and the results of analysis of computed tomograms of the patients with different dental health, who underwent dental implantation in "MM" clinic (in the period from 2010 to 2015) without and with bone augmentation alveolar part of maxilla and mandibula. We measured BT density in the periapical and pericoronal parts of alveolar processes in maxilla and alveolar part of mandibula in places of adentia and symmetrical areas during the treatment and in 1.5-2 years after the completion of osseointegration of dental implants. In addition, we analyzed the risk factors of osseointegration defect from the perspective of medical and demographic, and social aspects, as well as cofactors and local risks dependent on systemic diseases.

Results and discussion. Osteoplasty and sinus lift procedure were applied in 27% of total cases. We have analyzed 30 histories of diseases and determined the differences in BT density in persons of the same age but of different gender. Osteopenic changes in osseous tissue were found at the age in 67% of women and 45% of men in 45-55 years; osteoporotic changes were found in 17% of female patients and 9% of male patients. The

structure of changes in BT density in the 50-72-year-olds, which causes prolongation of the osseointegration period, reached 70% in women, and 50% in men. Risk factors facilitating early changes in BT density and adentia included the female sex, age 50+, excess weight and obesity, urban lifestyle, and low physical activity due to office work.

Conclusions: *A comprehensive and adequate examination of patients in order to plan the approaches to choose tactic and treatment should take into account the age, gender, and microsocial factors. The comparison of BT density in the area of adentia and a symmetrical area allows predicting the necessary range and technique of surgical intervention.*

Key words: *bone tissue, computed tomography, adentia, alveolar jaw part, tooth.*

ВСТУП

Відповідно до сучасних поглядів, здоров'я людини є багатограним поняттям, що включає соціальну, функціональну та психо-емоційну компоненти. З метою збереження здоров'я на сучасному рівні розвитку профілактики та діагностики значну увагу науковці приділяють превентивним заходам, що включають попередження виникнення, розвитку захворювання або його потенційних ускладнень. У 2012 році ВООЗ обрала темою всесвітнього Дня здоров'я “здорове старіння”, вказуючи на важливість проблеми попередження передчасного старіння, що пов'язане з глобальним характером поширеності хвороб способу життя (у англ. літературі - life-style diseases), розвиток яких можна уникнути, запобігаючи появі факторів ризику (Kuh D., et al., 2014). Аналіз наукової літератури пошукових баз PubMed, Google Scholar вказує, що раннє виявлення факторів ризику є мультидисциплінарною проблемою у XXI столітті, а дані досліджень більшості провідних світових наукових центрів підтвердили, що фізична активність, харчування та стиль життя є ключовими компонентами у розвитку кластерів хвороб, що сприяють передчасному старінню (Courties A., et al., 2010; Kanis J. A., et al., 2013; Lin T.-H., et al., 2015). Згідно даних літератури до таких хвороб відносять остеопенію та остеопороз, що характеризується структурною реорганізацією мікроархітекτονіки кісткової тканин за рахунок змін її фізико-хімічних властивостей та функціональної неспроможності (González-García R., Monje F., 2013; Kim Y. J., Henkin J., 2015). Сучасні знання про вплив екзо- та ендогенних чинників на стан кісток щелепно-лицевої ділянки людини є пріоритетними, оскільки допомагають розробити індивідуальний підхід у профілактичній тактиці збереження стоматологічного здоров'я або реалізувати ефективну персоніфіковану діагностично-лікувальну програму спостереження за пацієнтами (Megson E., et al., 2010; Ramalli LT, et al., 2015). Аналіз експериментальних досліджень та клінічних спостережень свідчить про те, що дентальна імплантація, як сучасний метод стоматологічного лікування є часто методом вибору для повноцінного функціональної відновлення стоматологічного здоров'я та естетичної

реабілітації, а інколи й єдиним методом повернення до повноцінного життя (наприк., після радикальних операцій з приводу онкологічної патології у щелепно-лицевій ділянці) (Sakka S., et al., 2012). Водночас для досягнення хорошого клінічного результату та зменшення затрат часу й вартості лікування пацієнтів, набуває значення раціональне прогностичне оцінювання результатів якості остеointegraції у разі застосування дентальної імплантації та виявлення факторів, що можуть призводити до ранніх та відтермінованих ускладнень. Аналіз літературних джерел засвідчує суперечливі погляди на морфо-функціональні особливості кістки в залежності від соматотипування, особливо у випадку ендоморфного типу. Попередні дані про швидкий розвиток остеопорозу в осіб з екоморфним соматотипом доповнилися спостереженнями за 2006-2014 рр. (Megson E., 2010; Kanis J. A., et al., 2013), коли у випадках ендоморфного типу збільшується маса тіла і pojawiaються надмірні жирові нагромадження з ліпотоксичною активністю та прискорені зміни мінеральної щільності кістки (Rosen C. J., Bouxsein, M. L., 2006; Courties A., et al., 2010). Досі існують протиріччя у трактуванні взаємозв'язку між перебудовою кістки, розвитком системного остеопорозу відповідно до конституційних антропометричних даних, проте згідно даних сучасної літератури відомо, що ожиріння зумовлює зміни у опорно-руховій системі (остеоартроз, переломи та асептичний некроз головки стегнової кістки тощо) (Бруско А.Т. та інш., 2009; Поворозюк В.В., 2014). Саме тому, вплив факторів ризику, вік, стать, присутність супутніх соматичних захворювань та урахування особливостей соматотипу індивідууму, може допомогти спрогнозувати терміни остеointegraції (Chai J., et al., 2013; Birchler FA, 2015).

Метою досліджень стало встановлення особливостей структури кісткової тканини верхньої та нижньої щелеп у гендерному та віковому аспектах та визначення предикторів виникнення порушень.

ПАЦІЄНТИ І МЕТОДИ

У основу роботи покладено ретроспективний аналіз матеріалів комп'ютерного томографічного обстеження (Dental Planmeca ProMax 3D) 30 пацієнтів з різним ступенем порушенням стоматологічного здоров'я, які лікувались у 2011-2015 рр. у Центрі стоматологічної імплантації та протезування "ММ" (м. Львів), віком від 32 до 72 років. Проведено морфометричне дослідження кісткової тканини (КТ) коміркового відростка верхньої щелепи і коміркової частини нижньої щелепи (дозвіл комітету біоетики ЛНМУ №3 від 16. 03. 2015 р. Усім пацієнтам з приводу адентії різного ступеня виконано дентальну імплантацію. Аналіз щільності кісткової тканини у приверхівковій та пришийковій ділянках у місцях адентії та симетричних до неї

ділянках здійснено на фронтальних панорамних томограмах за допомогою графічної дентальної комп'ютерної програми VixWin™ Platinum (Gendex, Gendex dental system, США) згідно загальноприйнятих стандартів (Lee, II J., et al., 2013; Aggarwal H., et al., 2015). Ступінь порозності кістки досліджували за ранжуванням Klemetti E., 1994, з виділенням C1 – норма; C2 – лакуарна резорбція; C3 – порозні зміни (Klemetti E., et al., 1994). Опрацьовано 60 комп'ютерних томограм і проведено 600 вимірів. Статистичне опрацювання результатів проводили за допомогою програми Statistica 7.0 (Stat Soft, USA).

РЕЗУЛЬТАТИ

Згідно вибірки вік пацієнтів чоловіків був – 32–72 рр., жінок – 46–62 рр. Загальне співвідношення чоловіки/жінки становило 2/3, осіб працездатного віку – 38 осіб. У групу дослідження було залучено 30 осіб, з них чоловіків – 15 (50%), жінок – 15 (50%). Показами для проведення дентальної імплантації були адентія від 2-ох до 16-ти зубів. Пластику кісткової тканини було застосовано у 18 осіб (6 чоловіків та 12 жінок). Результати морфометричного аналізу показали, що щільність кісткової тканини у осіб, яким застосовували її пластику була знижена у 87% осіб, тоді як у осіб у групі без застосування пластики – у 50%. При дослідженні повторних панорамних томограм, зниження щільності кістки у осіб з пластикою склала лише 37% порівняно до 55% у групі осіб без її застосування.

Тільки у пацієнтів з супутніми метаболічними порушеннями, що сприяли надвазі та ожирінню спостерігали зниження щільності КТ у 90% осіб віком 45-65 років обох статей. Проаналізовано фактори ризику розвитку післяопераційних ускладнень застосування дентального імплантологічного лікування, серед яких виділено такі: офісний характер роботи та застосування базисної терапії з приводу загальносоматичних хвороб (напр., антагоністи кальцію тощо).

ОБГОВОРЕННЯ

Згідно з даними вітчизняної та світової літератури важливою проблемою сучасної медицини є ожиріння - метаболічне захворювання, яке за трактуванням ВООЗ визнано новою неінфекційною «пандемією» нашого часу. В Україні, за найскромнішими підрахунками, від зайвої ваги страждає кожна четверта жінка і кожен шостий чоловік (в США, за даними Американської медичної асоціації, з надмірною вагою – кожен третій), а ожирінням страждає близько 15% населення нашої країни, що вказує на трансформацію індивідуального соматотипу до ендоморфічного, яке може стати передумовою появи супутніх захворювань (Kuh D., et al., 2014). Біль-

ше того, найчастіше на сьогоднішній час ожиріння зустрічається серед осіб 50–59 років – до 35%, коли розпочинаються вікові зміни кісткової тканини, що характеризуються як остеопенічні, остеопорозні та остеосклерозні. У свою чергу, кісткова тканина є високочутливою тканиною, яка постійно перебудовується залежно від механічного та функціонального навантаження, модулює функціональний стан фагоцитів та імунокомпетентних клітин, регенерацію та проліферацію. Низький рівень стоматологічного здоров'я в Україні негативно впливає на стан загального здоров'я впродовж усіх періодів життя людини, спричиняючи розвиток загальносоматичних захворювань (атеросклероз, серцево-судинні захворювання, артрити, неплідність тощо). Довготривалі спостереження за пацієнтами вказують на вікові та гендерні особливості структурно-функціонального стану кісткової тканини та вплив проявів захворювань пародонту, коли у разі їхнього поєднання збільшується ризик розвитку структурних змін кісткової тканини, які є однією з причин низького рівня стоматологічного здоров'я населення, передчасної втрати зубів та порушення структури, формування та регенерації кісткової тканини коміркових ділянок щелеп (Ling H., et al., 2014; Aggarwal H., et al., 2015; Birchler FA, 2015). Наші дослідження підтвердили важливість впровадження проведення морфометричних досліджень щільності коміркової ділянок кісткової тканини щелеп у діагностичний алгоритм для оптимізації стратегії лікування.

ВИСНОВОК

Результати проведеного ретроспективного аналізу вказують на особливості структурної перебудови у кістковій тканині коміркових ділянок щелеп, що можливо індукуються системними метаболічними порушеннями. У подальших дослідженнях необхідно проведення додаткових лабораторних обстежень, що асоційовані з функціональним станом організму для остаточно встановлення механізмів, залучених у формування вікових та гендерних відмінностей структурно-функціонального стану кісткової тканини.

БІБЛІОГРАФІЧНІ ПОСИЛАННЯ

1. Aggarwal H., et al, 2015. Three-dimensional Quantitative Analysis of the Bone Density of Mandibular Condyle in Dentulous and Edentulous Jaws: An In Vivo Study. *Journal of Clinical Densitometry*, 18.1, 50-53.
2. Birchler FA, Kiliaridis S, Combescure C, Vazquez L., 2015. Dental age assessment on panoramic radiographs in a Swiss population: a validation study of two prediction models. *Dentomaxillofacial Radiology*, 1, 45(1), 20150137.

3. Chai J., et al, 2013. Diagnostic performance of mandibular bone density measurements in assessing osteoporotic status. *The International journal of oral & maxillofacial implants*, 29.3, 667-674.
4. Courties A., Gualillo O., Berenbaum F., Sellam J., 2010. Metabolic stress-induced joint inflammation and osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage. International J Clinical Practice*, 64, 6, 817–820
5. Dagistan S., Bilge O.M., 2014. Comparison of antegonial index, mental index, panoramic mandibular index and mandibular cortical index values in the panoramic radiographs of normal males and male patients with osteoporosis. *Dentomaxillofacial Radiology*.
6. González-García R., Monje F., 2013. The reliability of cone-beam computed tomography to assess bone density at dental implant recipient sites: a histomorphometric analysis by micro-CT. *Clinical oral implants research*, 24.8, 871-879.
7. Kanis J. A., et al, 2013. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis international*, 24.1, 23-57.
8. Kim Y. J., Henkin J., 2015. Micro-computed tomography assessment of human alveolar bone: bone density and three-dimensional micro-architecture. *Clinical implant dentistry and related research*, 17(2), 307-313.
9. Klemetti E., Kolmakov S., Kröger, H., 1994. Pantomography in assessment of the osteoporosis risk group. *European Journal of Oral Sciences*, 102, 68–72, doi: 10.1111/j.1600-0722.1994.tb01156.x
10. Kuh D., et al, 2014. A life-course approach to healthy ageing: maintaining physical capability. *Proceedings of the Nutrition Society*, 73.02, 237-248.
11. Ling H., et al, 2014. Cross gender–age trabecular texture analysis in cone beam CT. *Dentomaxillofacial Radiology*, 43.4, 20130324.
12. Masna-Chala O., Masna Z.Z., Dakhno L.A., 2011. Investigation of anatomical features of Maxillofacial area in digital X-ray images. *The Ukrainian Morphological Almanac*, 9, № 3 (D), 118-119.
13. Megson E., Kapellas K., Bartold, P. M., 2010. Evidence synthesis: Relationship between periodontal disease and osteoporosis. *International Journal of Evidence-Based Healthcare*, 8, 129–139, doi: 10.1111/j.1744-1609.2010.00171.x
14. Parsa A., et al, 2015. Bone quality evaluation at dental implant site using multislice CT, micro-CT, and cone beam CT. *Clinical oral implants research*, 26.1, e1-e7.
15. Ramalli LT, Camargo AJ, Monteiro SA, Watanabe PC., 2015. Use of Panoramic Radiographs to Detect Signs of Osteoporosis in Edentulous. *Health*, 9, 7(12), 1671.
16. Rosen C.J., Bouxsein M.L., 2006. Mechanisms of disease: is osteoporosis the obesity of bone?. *Nature Clinical Practice Rheumatology*, 2.1, 35-43.
17. Sakka S., Baroudi K., Nassani, M. Z., 2012. Factors associated with early and late failure of dental implants. *Journal of investigative and clinical dentistry*, 3.4, 258-261.

18. Torres S.R., et al, 2015. Mandibular inferior cortical bone thickness on panoramic radiographs in patients using bisphosphonates. Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology, 31, 119 (5), 584-92.
19. Lin T.-H., et al, 2015. Association between periodontal disease and osteoporosis by gender: a nationwide population-based cohort study. Medicine, 94.7, e553.
20. Lee, Il J., et al, 2013. Significance of osteoporosis in facial bone density using computed tomography. Journal of Craniofacial Surgery, 24.2, 428-431.
21. Dakhno LO, et al, 2014. Peculiarities of the Alveolar Process of the Jaws Rebuilding and their Correlation with the Roots of Permanent Teeth in Age Aspect / Osoblyvosti perebudovy komirkovykh vidrostkiv shchelep ta yikh spivvidnoshennya z korennyamy postyinykh zubiv u vikovomu aspekti. Visnyk problem biolohiyi i medytsyny, 2 (1), 136-9 [Ukrainian].

Стаття надійшла 15. 11. 2015
Після доопрацювання 01. 12. 2015
Прийнята до друку 15. 12. 2015

таблетки 300 мг № 20, 500 мг № 20
капсули 300 мг № 20

Милосердие — это не просто слово.
 Это любовь, это доброта, это забота.
 Это умение слышать и понимать.
 Это умение прощать и помогать.

- **знимає** занепокоєння, тривогу, страх, внутрішню емоційну напругу, роздратованість
- **діє** швидко та ефективно (ефект першого застосування)
- **підвищує** психічну та фізичну стійкість в умовах стресу
- **покрощує** пам'ять, працездатність, сон
- **не викликає** звикання, та синдрому відміни
- **покрощує** переносимість бензодіазепінових, транквілізаторів, антидепресантів, та нейролептиків

OLFA
FARMACEUTYKALNŲŲ MARKETINGO
TARPAKTIVIS
TEL.: (044) 503 89 20
www.olfa.ua

Материалы принимаются для публикации в журнале, сборнике, конференции, симпозиуме на условиях:

П.С. №04/07/06/01/02 от 01.08.2015 г. до 01.08.2020 г., П.С. №04/07/06/01/02 от 01.08.2015 г. до 01.08.2020 г., П.С. №04/07/06/01/02 от 01.01.2015 г. до 01.01.2020 г.

СИЛА СПОКОЮ

УДК 616-07:362.12].001.37(477)

Оксана ЯСТРЕМСЬКА

ПРОБЛЕМИ ВПРОВАДЖЕННЯ СТАНДАРТИЗАЦІЇ У КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНИХ ЛАБОРАТОРІЯХ УКРАЇНИ

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
м. Львів, Україна; oksana_yastremska@ukr.net*

Вступ. У світі існують високі вимоги до результатів клінічних лабораторних досліджень і головними з них є достовірність (аналітична, біологічна та медична), співставність (незалежно від часу, місця і методики аналізу), оперативність (з врахуванням темпу патологічного процесу, термінів клінічних рішень та лікування), ефективність (співставлення витрат ресурсів та медичного ефекту). Клінічна інформативність та аналітична достовірність визначають якість лабораторних досліджень, яка досягається створенням у медичних лабораторіях системи гарантування якості за допомогою стандартизації. Відсутність стандартизації, яка тісно пов'язана з сертифікацією та акредитацією, на сучасному етапі гальмує розвиток лабораторної діагностики. В Україні є законодавча база, органи, які здійснюють технічне регулювання, стандартизацію та оцінку відповідності, але недостатність нормативно-правової бази в галузі лабораторної медицини викликає невизнання закордоном вітчизняних результатів лабораторних досліджень. Необхідною умовою успішної стандартизації є створення системи національних нормативних документів.

Мета. З'ясувати проблеми впровадження в Україні стандартизації та системи забезпечення якості досліджень у галузі лабораторної медицини згідно з міжнародними стандартами для створення системи акредитації медичних лабораторій.

Висновки. Прискорення темпів стандартизації забезпечить прогрес у створенні єдиного лабораторного простору в Україні, вирішить проблему впровадження стандартів, сертифікації та акредитації медичних лабораторій, покращить якість надання медичної допомоги населенню.

Ключові слова: стандарт, лабораторна медицина, акредитація, сертифікація.

PROBLEMS OF STANDARDIZATION IMPLEMENTATION IN CLINICODIAGNOSTIC LABORATORIES OF UKRAINE

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine
oksana_yastremska@ukr.net*

Introduction. *Clinical informational content and analytical reliability determine the quality of laboratory tests, which is achieved by creating a system to guarantee quality through standardization. The lack of standardization, which is closely linked to certification and accreditation, at this stage hampers the development of Laboratory Medicine in Ukraine.*

The standards are developed by international organizations in the field of medicine and standardization, such as WHO and the International Organization for Standardization. National standards are based on international practices and are adapted to the specifics and general conditions of the country. Ukraine has the legislative framework, the bodies that carry out technical regulation, standardization and conformity assessment, but because of the lack of legal framework in the field of laboratory medicine national laboratory results are not being recognized abroad.

Prerequisite of standardization is the national regulations system. The adoption of standards containing scientific and reasonable criteria for the proper implementation of certain technological operation will enhance the quality of laboratory research. Such ISO are important in connection with the organisation of the clinicodiagnostic laboratories activity in the field of laboratory medicine: 15189, 22869, 22,870.15190; to create the necessary reference system in Ukraine for cooperation with international institutions - ISO: 15193, 15194, 15195, 17511, 18153, 20776-1. ISO 15189 is the basic law for clinicodiagnostic laboratories. This standard is intended for use only by medical laboratories, it is based on ISO 17025 and ISO 9001 it embraces all areas of activity, laying down the principles and rules of action. In our country to regulate the market for Laboratory Medicine TC 166 in cooperation with the Association of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine in Ukraine developed 55 standards, 24 approved, the rest are in the proses of expertise.

Aim. *The goal is to find out the problem of implementing in Ukraine standardization and quality assurance system for research in the field of laboratory medicine in accordance with international standards to create a system of medical laboratories accreditation.*

Conclusions. *Solving the problem of standardization will improve the quality of medical care, i.e.: it will set the rules for the organization of medical laboratories, requirements to the reference system; will provide the reliable and comparable information, confirm the accuracy of metrological measurements; regulate the means of testing manufacturers the greatest accuracy of matching products characteristics with the requirements of sensitivity, specificity, accuracy and precision of research methods conducted by means of these.*

Key words: *standard, laboratory medicine, accreditation, certification.*

ВСТУП

Різноманіття проблем у лабораторній медицині є набагато ширшим, ніж в інших галузях, оскільки відсутній консенсус між всіма учасниками діагностики та лікування пацієнта в питаннях про значення лабораторної діагностики та її внесок в ефективність лікувально-діагностичного процесу (Campbell and Horvath, 2014).

Проблема співставності результатів лабораторних досліджень, які виконані в різних установах є надзвичайно актуальною для сучасної медицини. Гармонізація лабораторних досліджень – це процес, спрямований на покращення співставності результатів і вона тісно пов'язана з наукою про управління якістю та має кілька напрямів розвитку: стандартизація, сертифікація, акредитація (WHO, 2011; Plebani et al., 2013).

У галузі лабораторної медицини діє понад 300 міжнародних стандартів. В Україні ж досі не має достатньої нормативно-правової бази стандартизації клініко-лабораторних досліджень та лабораторних послуг, що заважає впровадити досягнення світової доказової медицини і викликає невизнання закордоном вітчизняних результатів лабораторних досліджень. Донедавна в Україні діяли тільки деякі важливі державні стандарти, які стосуються клінічної лабораторної діагностики, зокрема:

- ДСТУ ISO 9000-2001 Системи управління якістю. Основні положення та словник.
- ДСТУ ISO 9000-1-95 Стандарти з управління якістю та забезпечення якості. Частина 1. Вказівки щодо вибору та застосування.
- ДСТУ ISO 9001-2001 Системи управління якістю. Вимоги.
- ДСТУ ISO 9004-2-96 Управління якістю та елементи системи якості. Частина 1. Настанови.
- ДСТУ ISO 14001-97 Системи керування навколишнім середовищем. Склад і опис елементів, провідні вказівки по їхньому застосуванню.
- ДСТУ ISO 14004-97 Системи керування навколишнім середовищем. Загальні провідні вказівки по принципах керування, системах і засобах забезпечення.
- ДСТУ ISO/IEC 17011:2005 Оцінювання відповідності. Загальні вимоги до органів акредитації, що акредитують органи оцінювання відповідності.
- ДСТУ ISO/IEC 17024:2005 Оцінювання відповідності. Загальні вимоги до органів, що здійснюють сертифікацію персоналу.
- ДСТУ ISO/IEC 17025:2006 Загальні вимоги до компетентності випробувальних та калібрувальних лабораторій.
- ДСТУ ISO/IEC 17030:2005 Оцінювання відповідності. Загальні вимоги до знаку відповідності третьої сторони.
- ДСТУ ISO/IEC 17040:2007 Оцінювання відповідності. Загальні вимоги до рівноправного оцінювання органів оцінювання відповідності та органів акредитації.

- ДСТУ ISO 19011:2003 Настанови щодо здійснення аудитів систем управління якістю і (або) екологічного управління.
- ДСТУ ISO/IEC Guide 59 Кодекс усталених правил стандартизації.

Науково-технічний прогрес кількісно та якісно змінив клініко-діагностичні можливості медичних лабораторій і спричинив:

- безпрецедентне розширення спектру досліджуваних аналітів;
- різноманіття аналітичних технологій;
- застосування різних форм лабораторного забезпечення медичної допомоги (локальної, віддаленої, мобільної);
- ріст собівартості сучасних тестів (Men'shykov, 2009; Men'shykov, 2011).

Серед різних медичних дисциплін лабораторна медицина є найсприятливішим полем для проведення стандартизації — встановлення єдиних правил та оцінки відповідності їм при здійсненні практичної діяльності.

Основними принципами стандартизації в лабораторній медицині є:

- менеджмент якості;
- системний та процесний підхід до діяльності медичних лабораторій та виробників медичних виробів для діагностики *in vitro*;
- метрологічні вимоги до методик, засобі аналізу, результатів досліджень;
- облік біологічних і медичних особливостей середовища та об'єктів застосування вимог нормативних документів (Men'shykov, 2005).

Відомо, що процеси сертифікації та акредитації неможливі без впровадження стандартизації.

Мета — з'ясувати проблеми впровадження в Україні стандартизації та системи забезпечення якості досліджень у галузі лабораторної медицини згідно з міжнародними стандартами для створення системи акредитації медичних лабораторій.

Створена Всеукраїнська асоціація клінічної хімії та лабораторної медицини (ВАКХЛМ) і офіційно зареєстрована Міністерством юстиції України як громадська організація (посвідчення №2836) 17 січня 2008 року, має на меті впровадження стандартизації та системи забезпечення якості досліджень у клініко-діагностичних лабораторіях України згідно з міжнародними стандартами та створення системи акредитації медичних лабораторій спільно з державними органами влади. ВАКХЛМ обрала шлях розробки національних стандартів в області лабораторної медицини, використовуючи міжнародний досвід розробки стандартів, які регламентують вимоги до діяльності лабораторій.

Наказом Державного комітету України з питань технічного регулювання та споживчої політики №313 від 03.09.09 створено технічний комітет ТК 166 «Клінічні

лабораторні дослідження і системи для діагностики *in vitro*», стратегічною метою якого є розробка нових і перегляд чинних національних та міждержавних стандартів і нормативів, гармонізація їх з міжнародними стандартами в галузі клінічних лабораторних досліджень та систем для діагностики *in vitro*.

Мета стандартизації – досягнення такого рівня якості клінічних лабораторних досліджень, які б як найкраще задовольняли споживачів лабораторної інформації – лікарів-клініцистів та пацієнтів.

Стандарти містять науково-обґрунтовані індикатори правильного виконання певних технологічних операцій, які розроблені на підставі великої кількості контрольованих досліджень з певною проблемою (наприклад, вплив умов забору біологічного матеріалу на результат аналізу, вплив часу доставки проб крові чи гемолізу на результати тощо) (Plebani et al., 2013).

Міжнародний стандарт – це документ, який розроблений на підставі консенсусу та затверджений уповноваженим органом, в якому для всезагального і багатократного використання встановлюються правила, загальні принципи чи характеристики, які стосуються різних видів діяльності чи їх результатів, і який направлений на досягнення оптимального ступеня впорядкування у певній області.

Стандарти та вимоги щодо них розробляють та публікують найавторитетніші і найбільші міжнародні організації в області медицини і стандартизації, наприклад, ВОЗ (WHO) та Міжнародна організація зі стандартизації (ISO).

Стандарти ISO застосовуються також щодо діяльності клініко-діагностичних лабораторій системи охорони здоров'я. Робота з підготовки стандартів здійснюється технічними комітетами ISO. Проекти міжнародних стандартів, прийняті технічними комітетами, направляються у відповідні організації-члени для голосування. Публікація стандарту як міжнародного вимагає схвалення не менше 75% всіх організацій-членів, які брали участь у голосуванні.

Національні стандарти базуються на міжнародних стандартах та адаптовані до звичаїв та загальних умов конкретної країни.

В Україні є органи, які здійснюють технічне регулювання, стандартизацію та оцінку відповідності:

- Рада стандартизації та технічного регулювання при Кабінеті міністрів України.
- Державний комітет з питань технічного регулювання та споживчої політики.
- Технічні комітети зі стандартизації.
- Центральні органи виконавчої влади (Міністерство охорони здоров'я України).

ЗАКОНОДАВЧОЮ БАЗОЮ ТЕХНІЧНОГО РЕГУЛЮВАННЯ Є:

- Закон України «Про стандартизацію» № 124-VIII від 15.01.2015р.
- Закон України «Про метрологію та метрологічну діяльність» (Відомості Верховної Ради (ВВР), 2014, № 30, ст.1008).
- Закон України «Про акредитацію органів з оцінки відповідності».
- Закон України «Про технічні регламенти та оцінку відповідності» (Відомості Верховної Ради (ВВР), 2015, № 14, ст.96).

Процес стандартизації тісно пов'язаний з процесами сертифікації та акредитації.

Сертифікація – це процедура, в результаті якої незалежний орган дає письмове підтвердження того, що продукт, процес чи послуга відповідають певним вимогам.

В процесі сертифікації лабораторію відвідують представники органу сертифікації. Їх завдання – отримати підтвердження того, що лабораторія дотримується стандартів, правил, процедур, вимог та регламентів. Група інспекторів перевіряє наявність письмових матеріалів, процедур та документів.

Акредитація – це процедура, в результаті якої уповноважений орган дає офіційний висновок про те, що організація чи особа є компетентною для виконання поставлених завдань і формально це визнає.

Лабораторію відвідують представники акредитаційного органу (ISO/IEC 17011:2005). Їх завдання – отримати підтвердження того, що лабораторія дотримується стандартів, правил, процедур, вимог та регламентів, а також впевнитися в тому, що персонал виконує свої функції та обов'язки правильно та компетентно (Campbell, 2014; ISO/IEC 17043:2010).

Акредитація надає користувачам лабораторії більшої впевненості в тому, що дослідження, які виконуються, є надійними та правильними, оскільки вона включає оцінку компетенції.

Акредитація підтверджує п'ять важливих умов:

1. компетентність та досвід персоналу,
2. справність та метрологічну простежуваність приладів і матеріалів,
3. технічну валідність методів,
4. достовірність результатів та їх придатність для використання,
5. відповідність системи управління стандартам ISO (Men'shykov, 2011; ISO 21748:2010).

Цінність акредитації, проведеної зовнішніми експертами, полягає в тому, що клієнти лабораторії можуть бути впевнені, що якщо щось виміряно, відкалібровано, перевірено, випробувано чи сертифіковано, то це зроблено компетентно. Суттєвою

перевагою акредитації є те, що вона сприяє встановленню довіри до результатів та послуг, оскільки є ефективною перевіркою заяв про якість та надійність. Використання визнаних на міжнародному рівні стандартів як критеріїв для акредитації лабораторій є ключем до поширення передового досвіду у світі (Men'shykov, 2009; Men'shykov, 2011).

Стандарти, які використовуються для акредитації та сертифікації, можуть також бути регуляторними. До числа важливих прикладів стандартів акредитації лабораторій належать міжнародні стандарти ISO 17025 та ISO 15189, які широко застосовуються у світі (ISO/IEC 17025:2006; ISO 15189:2012).

Медичні лабораторії використовують ISO 15189 для розробки адміністративних та технічних систем, а також систем якості, які регламентують їх діяльність. Також цей стандарт використовують організації, які бажають отримати визнання компетенції чи підтвердити компетенцію медичних лабораторій.

В галузі лабораторної медицини важливими щодо організації діяльності клініко-діагностичних лабораторій є ISO: 15189, 1593, 22869, 22870, 15190 (ISO 15190:2003); щодо створення необхідної в Україні референтної системи для взаємодії з міжнародними структурами — ISO: 15194, 15195, 17511, 18153, 20776-1 (ISO 15194: 2009).

Стандарт ISO 15189 охоплює всі сфери діяльності медичної лабораторії і як елемента системи охорони здоров'я, і як аналітико-дослідницького підрозділу, і як суб'єкта взаємин з установами інших систем, а також з субконтрактними лабораторіями; встановлює принципи і правила дій як в звичайній повсякденній практиці, так і в особливих ситуаціях. Це основний закон діяльності клініко-діагностичної лабораторії, виконання вимог якого забезпечить повноцінне виконання лабораторією свого призначення (Abdy and Luneva, 2014).

Стандарт ISO 15189 розроблено та призначено для використання тільки медичними лабораторіями, незалежно від того, які аналізи у них виконуються і він базується на стандартах ISO 17025 та ISO 9001.

Необхідною умовою успішної стандартизації є створення система національних нормативних документів. Прийняття стандартів, які містять науково-обґрунтовані критерії правильного виконання тої чи іншої технологічної операції покращить рівень якості лабораторних досліджень, забезпечить біобезпеку медичних лабораторій (WHO, 2012).

В нашій країні для регулювання ринку послуг лабораторної медицини, не зважаючи на неймовірні зусилля, на жаль, затверджено тільки 24 стандарти, розроблені ТК 166 у співпраці з ВАКХЛМ; ще 31 – проходить експертизу.

ЗОКРЕМА, ЦЕ:

1. ДСТУ EN ISO 15189:2015 Медичні лабораторії. Вимоги до якості та компетентності. Затверджено наказом ДП «УкрНДНЦ» № 61 від 22.06.2015 р. Набуває чинності з 01.01.2016 р.
2. ДСТУ-Н ISO/TR 22869:2014 Лабораторії медичні. Настанова щодо впровадження ISO 15189:2003 (ISO/TR 22869:2005, IDT) Затверджено наказом Мінекономрозвитку №1435 від 02.12.2014 р. Набув чинності 01.07.2015 р.
3. ДСТУ EN ISO 15195:2015 Лабораторна медицина. Вимоги до референтних вимірювальних лабораторій. Затверджено наказом ДП «УКРНДНЦ» №118 від 28.09.2015 р. Набуває чинності 01.01.2016 р.
4. ДСТУ ISO 13528:2014 Статистичні методи для застосування під час перевірки професійного рівня за допомогою міжлабораторних порівнянь. Затверджено наказом Мінекономрозвитку №1429 від 02.12.2014 р. Набуває чинності 01.05.2015 р.
5. ДСТУ EN ISO 18153:2014 Медичні вироби для діагностики in vitro. Вимірювання величин в біологічних пробах. Метрологічна простежуваність значень каталітичної концентрації ферментів, приписаних калібраторам і контрольним матеріалам. Затверджено наказом Мінекономрозвитку №1435 від 02.12.2014 р. Набув чинності 01.07.2015 р.
6. ДСТУ EN ISO 17511:2015 Медичні вироби для діагностики in vitro. Вимірювання величин в біологічних пробах. Метрологічна простежуваність значень, приписаних калібраторам і контрольним матеріалам. Затверджено наказом ДП «УКРНДНЦ» №118 від 28.09.2015 р. Набуває чинності 01.01.2016 р.
7. ДСТУ EN ISO 14155:2015 Клінічні дослідження медичних виробів для людей. Належна клінічна практика. Затверджено наказом ДП «УКРНДНЦ» №45 від 28.05.2015 р. Набуває чинності 01.01.2016 р.
8. ДСТУ EN ISO 13532:2015 Загальні вимоги до медичних виробів для діагностики in vitro для самоконтролю. Затверджено наказом ДП «УКРНДНЦ» №101 від 28.05.2015 р. Набуває чинності 01.01.2016 р.
9. ДСТУ-Н GHTF-SG4-(00)3:2015 Настанови щодо регуляторного аудиту систем якості виробників медичних виробів: Загальні вимоги. Додаток №3: Вимоги до підготовки аудиторів. Затверджено наказом ДП «УКРНДНЦ» №61 від 22.06.2015 р. Набуває чинності 01.04.2016 р.
10. ДСТУ EN ISO 14820:2014 Контейнери одноразового використання для відбирання зразків венозної крові людини. Затверджено наказом Мінекономрозвитку №1432 від 02.12.2014 р. Набув чинності 01.05.2015 р.

11. ДСТУ-Н IAF MD 8:2015 Обов'язковий документ Міжнародного Форуму з Акредитації для застосування стандарту ISO/IEC 17011 в системах менеджменту якості щодо медичних виробів (ISO 13485). Затверджено наказом ДП «УКРНДНЦ» №61 від 22.06.2015 р. Набуває чинності 01.04.2016 р.
12. ДСТУ-Н IAF MD 9:2015 Обов'язковий документ Міжнародного Форуму з Акредитації для застосування стандарту ISO/IEC 17021 в системах менеджменту якості щодо медичних виробів. Затверджено наказом ДП «УКРНДНЦ» №61 від 22.06.2015 р. Набуває чинності 01.04.2016 р.
13. ДСТУ ISO 12322:2015 Медичні вироби для діагностики in vitro. Поживні середовища для мікробіології. Вимоги до поживних середовищ. Затверджено наказом ДП «УКРНДНЦ» №118 від 28.09.2015 р. Набуває чинності 01.01.2016 р.
14. ДСТУ EN ISO 20776-1:2014 Клінічні лабораторні дослідження та тест-системи для діагностики in vitro. Випробування чутливості інфекційних агентів та оцінювання характеристик засобів для випробування антимікробної чутливості. Частина 1: Референтний метод випробування in vitro активності антимікробних агентів щодо аеробних мікроорганізмів, які швидко ростуть, збудників інфекційних захворювань. Затверджено наказом Мінекономрозвитку №1435 від 02.12.2014 р. Набув чинності 01.07.2015 р.
15. ДСТУ EN ISO 20776-2:2014 Клінічні лабораторні дослідження та тест-системи для діагностики in vitro. Випробування чутливості інфекційних агентів та оцінювання характеристик засобів для випробування антимікробної чутливості. Частина 2: Оцінювання характеристик засобів для випробування антимікробної чутливості. Затверджено наказом Мінекономрозвитку №1435 від 02.12.2014 р. Набув чинності 01.07.2015 р.
16. ДСТУ EN ISO 61010-2-101:2014 Вимоги щодо безпеки електричного обладнання для вимірювання, керування та лабораторного застосування. Частина 2-101. Особливі вимоги до медичного обладнання для діагностики in vitro. Затверджено наказом Мінекономрозвитку №1367 від 21.11.2014 р. Набув чинності 01.04.2015 р.
17. ДСТУ EN ISO 61326-2-6:2014 Електричне устаткування для вимірювання, керування та лабораторного застосування. Вимоги до електромагнітної сумісності. Частина 2-6. Особливі вимоги до медичного обладнання для діагностики in vitro. Затверджено наказом Мінекономрозвитку №1432 від 02.12.2014 р. Набув чинності 01.05.2015 р.
18. ДСТУ-Н MEDDEV 2.10-2:2015 Медичні вироби. Настанова щодо призначення і моніторингу уповноважених органів у рамках Директиви ЄС щодо медичних виробів. Додаток 1. Кваліфікація персоналу. Затверджено наказом ДП

- «УКРНДНЦ» №61 від 22.06.2015 р. Набуває чинності 01.04.2016 р.
19. ДСТУ-Н ISO/TR 16142:2014 Медичні вироби. Настанова з вибору стандартів для підтвердження визнаних основних принципів щодо безпеки та функціональних характеристик медичних виробів. Затверджено наказом Мінекономрозвитку №1429 від 02.12.2014 р. Набув чинності 01.05.2015 р.
 20. ДСТУ-Н GHTF-SG1/N045:2014 Медичні вироби. Принципи класифікації медичних виробів для діагностики *in vitro*. Затверджено наказом Мінекономрозвитку №1367 від 21.11.2014 р. Набув чинності 01.04.2015 р.
 21. ДСТУ-Н GHTF-SG1/N046:2014 Медичні вироби. Принципи оцінки відповідності медичних виробів для діагностики *in vitro*. Затверджено наказом Мінекономрозвитку №1367 від 21.11.2014 р. Набув чинності 01.04.2015 р.
 22. ДСТУ EN ISO 14937:2014 Стерилізація виробів медичного призначення. Загальні вимоги до характеристик агента, що стерилізує, а також до розроблення, валідації та поточного контролювання процесу стерилізації медичних виробів. Затверджено наказом Мінекономрозвитку №1435 від 02.12.2014 р. Набув чинності 01.07.2015 р.
 23. ДСТУ EN ISO 556-1:2014 Стерилізація медичних виробів. Вимоги до медичних виробів з позначенням «Стерильні». Частина 1. Вимоги до кінцевої стерилізації медичних виробів. Затверджено наказом Мінекономрозвитку №886 від 28.07.2014 р. Набув чинності 01.11.2014 р.
 24. ДСТУ EN ISO 556-2:2014 Стерилізація медичних виробів. Вимоги до медичних виробів з позначенням «Стерильні». Частина 2. Вимоги до медичних виробів, які підлягають асептичному обробленню. Затверджено наказом Мінекономрозвитку №886 від 28.07.2014 р. Набув чинності 01.11.2014 р.

Особливо важливим здобутком для розвитку лабораторної медицини є впровадження ДСТУ EN ISO 15189:2015 «Медичні лабораторії. Вимоги до якості та компетентності» та ДСТУ EN ISO 15195:2015 «Лабораторна медицина. Вимоги до референтних вимірювальних лабораторій», які набувають чинності 01.01.2016 р., а також ДСТУ-Н ISO/TR 22869:2014 «Лабораторії медичні. Настанова щодо впровадження ISO 15189:2003», який вже набув чинності 01.07.2015 р. Очевидно, що прийняття окремих стандартів не змінить стан галузі, але комплексний підхід до проблеми гармонізації лабораторних досліджень забезпечить прогрес розвитку сучасної медичної науки.

ВИСНОВКИ

Вирішення проблеми впровадження стандартизації, сертифікації та акредитації покращить якість надання медичної допомоги населенню, сприятиме реформуванню системи охорони здоров'я, зокрема:

- встановить:
 - о чіткі правила організації роботи будь-яких клініко-діагностичних лабораторій,
 - о вимоги до референтної системи в лабораторній медицині, які забезпечать найвищу точність вимірів, на яку зможуть орієнтуватися клініко-діагностичні лабораторії, застосовуючи методики та стандартні зразки, атестовані в референтній системі;
- забезпечить:
 - о безпечні умови роботи клініко-діагностичних лабораторій,
 - о отримання достовірної та співставної інформації,
 - о метрологічне підтвердження правильності вимірів всього різноманіття досліджуваних біологічних аналітів;
- обґрунтує вибір та точне виконання методик лабораторних досліджень, які є оптимально правильними та прецизійними;
- регламентує дотримання виробниками засобів аналізу при їх розробці, виробництві, транспортуванні найбільшої відповідності властивостей виробів вимогам чутливості, специфічності, правильності та прецизійності виконаних з їх застосуванням методик дослідження.

Прискорення темпів стандартизації забезпечить створення єдиного лабораторного простору в Україні, забезпечить визнання результатів клініко-лабораторного обстеження пацієнтів закордоном.

БІБЛІОГРАФІЧНІ ПОСИЛАННЯ

1. Abdy, M.Sh., Luneva, A.G., 2014. Standartyzacyja kak instrument sozdanyja garantyy kachestva laboratornyh yssledovanyj [Standardization as a tool to create laboratory studies quality assurance]. *Zb. nauk. prac' spivrobit. NMAPO imeni P.L.Shupyka* 23 (1), 514-521 (in Ukrainian).
2. Campbell, C.A., Horvath, A.R., 2014. Harmonization of critical result management in laboratory medicine. *Clinica Chimica Acta* 432, 135–147.
3. International Organization for Standardization, 2003. ISO 15190:2003 Medical laboratories. Requirements for safety, Geneva.
4. International Organization for Standardization (ISO), International Electrotechnical

- Commission (IEC), 2005. ISO/IEC 17011:2005 Conformity assessment - General requirements for accreditation bodies accrediting conformity assessment bodies, Geneva.
5. International Organization for Standardization (ISO), International Electrotechnical Commission (IEC), 2006. ISO/IEC 17025:2006 General requirements for the competence of testing and calibration laboratories, Geneva.
 6. International Organization for Standardization, 2009. ISO 15194: 2009 In vitro diagnostic medical devices - Measurement of quantities in samples of biological origin - Requirements for certified reference materials and the content of supporting documentation, Geneva.
 7. International Organization for Standardization, 2010. ISO 21748:2010. Guidance for the use of repeatability, reproducibility and trueness estimates in measurement uncertainty estimation, Geneva.
 8. International Organization for Standardization (ISO), International Electrotechnical Commission (IEC), 2010. ISO/IEC 17043:2010 Conformity assessment - General requirements for proficiency testing, Geneva.
 9. International Organization for Standardization, 2012. ISO 15189:2012. Medical laboratories. Requirements for quality and competence, Geneva.
 10. Men'shykov, V.V., 2011. Kryteryy ocenky metodyk y rezul'tatov klynycheskyh laboratornyh yssledovanyj [Criteria for evaluation of methods and results of clinical laboratory tests]. Labora, Moskva (in Russian).
 11. Men'shykov, V. V., 2009. Standartyzacyja v laboratornoj medycyne Rossyy: pervye ytohy y dal'nejshye plany: nauchnoe yzdanye [Standardization in Laboratory Medicine in Russia: first results and future plans: a scientific edition]. Problemy standartyzacyi v zdavoohranenyy. Upravlenye kachestvom. 1, 20-28 (in Russian).
 12. Men'shykov, V.V., 2005. Standartyzacyja v klynycheskoj laboratornoj medycyne. Organizatsionnye y metrologicheskiye aspekty [Standardization in clinical laboratory medicine. Organizational and methodological aspects]. Mezhdunarodnyj obshhestvennyj blagotvorytel'nyj fond myloserdyja y zdorov'ja, Moskva (in Russian).
 13. Plebani, M., Chiozza, M. L., Sciacovelli, L., 2013 Towards harmonization of quality indicators in laboratory medicine. Clin. Chem. Lab. Med. 51 (1), 187-195.
 14. World Health Organization, 2011. Development of national health laboratory policy and plan.
 15. World Health Organization, 2012. European guidance on standards for infectious diseases laboratories. .

Стаття надійшла 30. 10. 2015
Після доопрацювання 09. 11. 2015
Прийнята до друку 15. 12. 2015

УДК 614.23:25](477)

Любомир ГУЗАР

МІСІЯ МЕДИКІВ У СУЧАСНИХ РЕАЛІЯХ УКРАЇНИ

Представлено, записаний Оленою Адамович, об'єднаний запис зустрічей Верховного Архієпископа Української Греко-Католицької Церкви, Кардинала, Блаженнішого Любомира Гузара з науковцями, студентами-медиками, представниками лікарської громади Львова, членами Наукового товариства імені Шевченка (м. Львів) та Українського Лікарського Товариства у Львові, що були присвячені 150-річчю від дня народження Митрополита Андрея Шептицького. Було обговорені актуальні проблеми сучасної України та окреслено роль медиків у створенні громадського суспільства, а також важливість наукових засад для розв'язання проблем і залучення компетентних фахівців, відповідних наукових установ для здійснення мрій і сподівань українського народу.

Ключові слова: Любомир Гузар, медицина, громадське здоров'я, культура, вища освіта

Liubomyr HUZAR

THE MISSION OF HEALTH PROFESSIONALS IN PRESENT-DAY UKRAINIAN REALITY

The paper prepared by Olena Adamovich represents a consolidated recording of meetings of His Beatitude Liubomyr Huzar, Cardinal, the Major Archbishop of the Ukrainian Greek-Catholic Church, with researchers, medical students, and representatives of medical community of Lviv, members of the Shevchenko Scientific Society (Lviv) and Ukrainian Medical Association in Lviv on the occasion of the 150th birth anniversary of the Metropolitan Andrey Sheptytskyi. Pressing problems of Ukraine were discussed, and the role of health professionals in the establishment of civil society was defined along with the importance of scientific principles of problem-solving, and involvement of qualified experts of the respective research institutions to fulfill the dreams and hopes of the Ukrainian people.

Key words: Lubomyr Hudzar, Medicine, Public Health, Culture, High Education

**«Мудрість життя полягає в тому,
щоб любити те,
що на правду є добром»**

Митрополит Андрей Шептицький

26 вересня 2015 р. Актова зала Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького була переповнена. Присутні оплесками вітали Верховного Архієпископа Української Греко-Католицької Церкви, Кардинала, Блаженнішого



го Любомира (Гузара). Поважні науковці та студенти-медики, представники лікарської громади Львова, численні гості, члени Наукового товариства імені Шевченка та Українського Лікарського Товариства прийшли на зустріч, присвячену 150-річчю від дня народження Митрополита Андрея Шептицького. Тема зустрічі — «Послання Митрополита Андрея Шептицького: місія медиків у сучасних реаліях України».

Модератором зустрічі з Блаженнішим Любомиром Гузаром була Лікарська комісія (ЛК) НТШ. Ідею підтримав ректор університету, дійсний член НТШ, член-кореспондент НАМН України, професор, доктор фармацевтичних наук Борис Зіменковський. Півторагодинна щира розмова відбувалася у форматі відповідей на запитання, які подавали присутні, і торкалися трактування послань Митрополита Андрея та сучасних реалій життя, формування національних ідей у молодого покоління, прогнозів щодо майбутнього України, об'єднання української нації і, зокрема — як у такий скрутний час пересічному громадянину не втратити віру в свій народ і свою Батьківщину? Впродовж розмови із зали постійно надходили нові записки, не всі з яких були озвучені за браком часу. Українці з довірою ставляться до Блаженнішого Любомира, бо він вміє говорити про активні питання сьогодення простою мовою, водночас мовою європейського інтелекту. На прохання ЛК НТШ Блаженніший ще раз погодився зустрітись з нами під час чергового приїзду до Львова, незважаючи на інтенсивний розклад зустрічей і виступів. Аудієнція з Верховним Архієпископом Української Греко-Католицької Церкви, Блаженнішим Любомиром Гузаром відбулась 30 жовтня 2015 р. у реклекційно-відпочинковому центрі Львівської архієпархії УГКЦ у Брюховичах, де Його Блаженство зупинився на час візиту до Львова.

(Пропонуємо об'єднаний запис наших розмов з Блаженнішим під час обох зустрічей)

— Ваше Блаженство, що, на Вашу думку, очікує Україну в найближчому майбутньому та що Ви думаєте з приводу об'єднання Української нації?

— Хоча ці теми і не дуже медичні, і не надто церковні, проте є для нас надзвичайно важливими. Проблема сучасної України — те, що в фактично незалежній державі народ ще не достатньо незалежний у своїх серцях. Адже протягом багатьох років бездушний державний апарат радянської влади намагався зробити з нас невольників, безініціативних рабів, за яких думають партія чи уряд. Як не парадоксально, але усвідомити свою єдність, згуртуватись, українцям допомогли саме останні трагічні події: Революція Гідності та російська агресія. Початок зроблено, і тепер все залежить від нас: зможемо ми зберегти цей Божий Дар — почуття духовної і національної єдності,

чи ні. Так що в найближчий час нам треба буде добре над цим попрацювати.

— **В світлі подій на сході України, чи вважається захисник вітчизни вбивцею, якщо в ході збройного протистояння він убив супротивника, чи не є це порушенням п'ятої заповіді Господньої «Не вбий!»?**

— Агресія, сама по собі, суперечить Божому Закону. Нападати і вбивати — не можна, а от боронитися від ворога треба обов'язково. Є велика різниця між вбивством з метою захоплення нових територій чи поширення свого впливу, і самообороною. Коли бачимо несправедливість, маємо захищати себе, свою родину, свій народ. Тільки так збережемо своє право на існування і залишимося людьми.

— **Ваше Блаженство, чи не могли б Ви дати кілька порад, як в такі скрутні часи не втратити віру в свій народ, в свою країну?**

— Важкі моменти спонукають людей до руху, пробуджують в них найкраще. Подивіться на добровольців, завдяки яким, не зважаючи на те, що військова агресія заскочила нас зненацька, Україна в короткі терміни змогла накопичити військову силу та відповісти на удар. На волонтерів, які допомагають армії, не шкодуючи сил. Але не можна зупинятись на досягнутому, треба розвиватись духовно, плекати національну культуру та не забувати своєї історії. Дуже добре, що проводяться заходи приурочені до 150-річчя з дня народження Митрополита Шептицького, 200-річчя з дня народження Шевченка... Це люди, чий приклад допомагає нам пам'ятати, хто ми є.

— **Чи не могли б Ви прокоментувати впровадження Міністерством освіти, під виглядом реформ, суттєвого зменшення годин на вивчення українознавчих предметів: української мови, літератури, історії?**

— Така політика спрямована на обмеження духовного світу, культури людей. Неприпустимо, ні для юриста, ні для інженера, а особливо — для лікаря, який тісно співпрацює з людьми, не знати нічого, крім свого ремесла, адже той, хто забув про духовні надбання свого народу, перестає бути собою. Такі «вузькі спеціалісти», без розуміння людської природи, лікарі, які бачать пацієнта в числовому еквіваленті, нам не потрібні.

— **Як сформувати національну ідею у молодого покоління?**

— Дітей, починаючи від колиски, треба виховувати в любові до рідного народу! Мене дуже дивує ця нова норматива міністерства освіти, про яку ми говорили — зменшення в навчальних закладах годин для вивчення україноз-



навчих предметів: мови, літератури, історії... Знання своїх традицій, культури, навіть географії, є головною передумовою національної свідомості. Дитині треба показати наші море і гори, поля і степи, викликати в її душі захоплення і гордість своїм, рідним. Адже якщо ми не прищепимо цього їм, то звідки взятися національній ідеї?

— **Які, на Вашу думку, науковці потрібні, а які не потрібні зараз Україні?**

— Всі потрібні. Україна має дуже поважні наукові школи і традиції. І хороші спеціалісти потрібні в усіх галузях. На жаль, найбільше їх бракує в нашій владі, адже багато питань, зокрема, економічних, потребують не політичного, а саме наукового підходу. Я якраз приготував допис для “Української правди” на цю тему. Настав найвищий час, щоб люди при владі почали з допомогою фахівців шукати наукових



розв’язків і взагалі — щоб почали шанувати науку. Україна має дуже компетентних науковців, відповідні наукові установи. Науковці українського походження здобули і продовжують здобувати велике визнання також поза межами України. Тому звертаємося до відповідальних осіб: цінуйте науку, шануйте науковців, через них, їхнє знання та їхню працю можемо надіятися на справжнє здійснення мрій і сподівань нашого народу! Після Майдану ми задекларували: «Йдемо до Європи!». Але мало хто задумується про справжній зміст цієї фрази. Люди повинні розуміти — не достатньо сліпо повторювати за Європою, треба шукати наукове розв’язання наших проблем. А в нас натомість члени Національної Академії Наук демонструють під парламентом, що не мають за що працювати. Та ніде в світі такого немає! Так що раджу нашій владі звертати більше уваги на важливість науки.

— **Сьогодні вища влада декларує декомунізацію суспільства. Університет — частина суспільства. То як позбутись пострадянських настроїв, традицій, та яким має бути ставлення до осіб, мораль яких далека від образу науковця, за яким вони ховаються?**

— Сьогоднішнє старше покоління народилось і виховувалось в Радянському Союзі, в радянській ментальності. Хоча ті сумні часи давно минули, але залишили

глибокі рани, які не зарубцювались досі. Люди бояться говорити, бояться діяти, не довіряють один одному. До речі, корупція теж належить до «радянського спадку». На мою думку, влада, науковці, історики, кожен член суспільства має аналізувати, що у нас було радянського, що ще залишилось, і нещадно викорінювати ці погані залишки. Не так давно відбулась вельми значна подія — Революція Гідності. Ми прозріли. Ми бачимо більше, як бачили. Але це — лише початок. Ми стоїмо на порозі великих змін і повинні до них підготуватися, позбуваючись того злого, що зберглося до сьогодні.

— Чи потрібні у медичних університетах спеціалісти, які співпрацювали зі спецслужбами колишніх режимів, коли будуть опубліковані дані про це, як було зроблено в Чехії в ході люстрації? Під час Революції Гідності було анонсовано відкриття таких списків.

— Завжди і серед медиків, і серед духовенства, і серед представників інших професій знаходились люди, які співпрацювали зі спецслужбами. Хтось з власного бажання, когось примушували, така була дійсність. Немає сумніву, що цього потрібно позбуватись. Але діяти з великою обережністю, тільки тоді, коли є вагомі докази й абсолютна впевненість, що та людина співпрацювала. Тоді, звичайно, вона мусить понести покарання. І, найголовніше, не дай Боже виховувати в такому дусі молодих людей.



— Ваше Блаженство, ми маємо «професорів» і «професорів», проте часто натрапляємо на такі приклади: професор, котрий впродовж року не прочитав жодної лекції, не мав жодної публікації. Як трактувати таких осіб, як від них рятуватися?

— Бачите, всюди, чи то в США, чи в Європі, чи в Гарварді, чи в Оксфорді, для того, щоб отримати науковий ступінь, а тим більше звання, треба наполегливо працювати, зарекомендувати себе здібною людиною, яка не лише багато знає, а й може передати свої знання майбутнім поколінням. І з призначенням на певну посаду, ця

праця не припиняється: за такими людьми здійснюється контроль — скільки вони мають публікацій, скільки конференцій відвідали за поточний рік, та ще багато моментів. Це обов'язок держави, або керівника вищого навчального закладу, якщо мається на увазі приватний інститут.



— Підкажіть, будь ласка, як мотивувати молодих людей, які, закінчуючи медичний університет, мусять працювати лікарями загальної практики на мізерні зарплати, а при вступі мріяли зовсім про інше?

— Для молоді потрібно створити умови, в яких вона зможе виявити себе, де кожен зможе безперешкодно розвивати свій талант. У цьому зацікавлена найперше держава. Згадайте Японію після Другої світової війни, коли саме високоосвічені молоді люди, які здобували знання у різних країнах світу, створили сьогоднішню високорозвинену Японію. Треба заохочувати: і майбутній лікар, і майбутній інженер мають бути впевнені в завтрашньому дні. Водночас потрібно привити їм відповідальність перед суспільством, потребу творити нове діюче середовище, в якому будуть виховуватись наступні творчі покоління.

— Ваше Блаженство, серед запитань, відповіді на які хотіли б почути учасники нашої зустрічі, багато таких, що торкаються проблем Церкви і релігії. Зокрема, за яких обставин, на Вашу думку, може відбутися об'єднання церков в Україні?

— Відбудеться лише тоді, коли виникне бажання в народі. Як не буде бажання, то не буде й об'єднання, адже немає такої сили, яка примусила б людей до цього. Спочатку церква в Україні була тільки одна, не згадуючи вже про те, що Ісус Христос установив одну церкву, говорячи «Вірую в єдину, соборну...», а вже люди, з різних причин, «подбали», щоб її розколоти. Хоча все-таки говорити про чотири

церкви Київської традиції не зовсім правильно, це чотири гілки однієї церкви, розділені під впливом політичних чинників, амбіцій, під тиском наших «добрих сусідів» і т.д. А в світі тих гілок ще більше. Щоб об'єднати ці відламки, мусимо знайти дорогу одне до одного, не сподіватись лише на те, що єпископи домовляться між собою. Без щирого прагнення вірян це все пусті балачки, якщо народ захоче, то об'єднання відбудеться.

— **Як Ви вважаєте, чи висловить колись УГКЦ протест проти того, що написано й опубліковано російськими світськими та церковними істориками стосовно Собору 1946 року?**

— Ми вже давно це робимо. Пригадую, я сам писав листи ще до попереднього Патріарха Олексія, намагаючись отримати признання, що московський патріархат чи по добрій волі, чи під тиском, брав участь у насильній ліквідації нашої церкви, та відповідні вибачення. На жаль, позиція російської церкви незмінна: їм нема за що виправдовуватись, бо на їхню думку той псевдо-синод 1946 р., на якому проголосувало понад 200 священників, був абсолютно легальним. На їхню думку, люди самі хотіли перейти в московський патріархат. Не знаю, чи є якийсь спосіб донести до них правду, але ми роботи не припиняємо.

— **Чому церква московського патріархату, навіть зараз, за умов військової агресії Росії, так вільно почуває себе в Галичині?**

— Бо ми дуже добрі люди.

— **Наскільки буквально можна трактувати Біблію?**

— Біблія — це Боже слово, яке розповідає нам про певні події у формі, яку ми можемо зрозуміти і прийняти, часто образно. До прикладу, Біблія каже, що Бог створив світ за шість днів, а науковці — що під впливом еволюції світ утворився сам-собою за тисячі років. Це не правда, не міг він утворитись з нічого, його сотворив Господь, тому все в руках Божих. Саме в цьому і полягає глибинний зміст.

— **Як УГКЦ ставиться до капеланства в медичних університетах?**

— Ми працюємо над тим, щоб свій капелан був у кожній вищій школі. Здебільшого це не штатний працівник, а священник, який приходить три-чотири рази на тиждень, на кілька годин, до якого молоді люди звертаються зі своїми релігійними проблемами, просять поради. Знову ж таки, ця посада, як і будь-яка інша, має певні критерії. Капелан має цікавитись медициною та біоетикою, мати життєвий досвід, який допоможе знайти спільну мову зі студентом та з професором, кожному дати саме те, чого він потребує.

— **Ваше Блаженство, як сучасній молодій людині в епоху бурхливого розвитку техніки, Інтернету і віянь заходу щодо сексуальної свободи все ж таки не втратити віру і залишитись істинним християнином?**

— Передусім дитину, як я вже казав, потрібно виховувати. Молоду людину по-

трібно виховувати. Від тієї самої миті, коли вона відкриває очі та вперше бачить обличчя матері і батька. Це завдання батьків, вчителів, викладачів. Жоден професор не має права сказати: «Я передав знання про свій предмет, а інше — не моя справа». Ні! Кожен викладач має продовжувати, завершувати процес виховання, щоб молода людина не збилась з дороги за будь-яких обставин. Від цього залежить не лише розвиток однієї людини, а й майбутнє суспільства.

— Зараз все частіше обговорюється можливість переходу до Григоріанського календаря, щоб ми всі, римо та греко-католики могли в один день святкувати найбільші релігійні свята християнського світу — Великдень і Різдво. Яка Ваша думка з цього приводу?

— Це було б дуже добре, і, на мою думку, є справою часу. Митрополит Шептицький ще в 1927 р. пропонував запровадити Григоріанський календар, але тоді народ був проти. Можливо, тепер настрої змінилися. На прикладі своєї сім'ї можу сказати, що, коли моя мати, після смерті батька, переїхала до Детройта, де Різдво і Великдень святкували за новим стилем, то сказала, що не відчуває жодного дискомфорту. Але важливо, щоб таке рішення підтримали також інші християнські конфесії, щоб не творити нового поділу: тепер уже на основі календаря.

— Як Ви прокоментуєте те, що в деяких церквах монахині Святого Духу збирають гроші на радіо «Марія», а водночас ходять чутки, що воно належить левевристам, засновник руху яких в Україні, священник Василь Ковпак, був позбавлений сану?

— Треба бути надзвичайно пильними. По церквах часто збирають гроші для місіонерів, для тих, хто опинився в скрутному становищі, але трапляються і зловживання. В цьому випадку гроші збирали на потреби людей, для яких більшість присутніх, знаючи, куди піде їхня пожертва, не дали би і копійки. Відповідальним за все, що діється в церкві, є отець-парох, якщо він знав про це — то вина лежить на ньому, якщо не знав — має вживати заходи.

— Як відрізнити добру церкву від поганой, замаскованої?

— Найперше, якщо у вас виникли якісь сумніви, можна звернутись в Єпископську канцелярію, вони мають досить повну інформацію. Здебільшого люди відчувають такі речі інтуїтивно, з перших своїх відвідин храму. Чи там хороша атмосфера, чи добре там почуваються, чи навпаки, відчувають дискомфорт. Коли починались оті ковпаківці, догналівці, до мене приходили люди і говорили: «Знаєте, Владико, був я в тій церкві, і так там гарно отець проповідував, але щось там не так, не в порядку. І було не в порядку. Рано чи пізно будь-який обман вилазить назовні.

— Чи потрібні Богові людські страждання, зокрема, страждання невиліковно хворої людини? Як греко-католицька церква ставиться до евтаназії?

— Чи потрібні Богові наші страждання? Напевне, ні. Не Бог нам їх посиляє, а

ми самі спричиняємо їх своєю нерозважливістю, гріховністю, коли не слідуємо Божому Закону. Господь створив десять заповідей не для того, щоб помучити й обмежити людину, а щоб допомогти їй іти правильним шляхом. Евтаназію церква відкидає категорично — оскільки це не що інше, як самогубство. Людина приходить у цей світ не сама, а одержує рідкісний дар — життя від Господа Бога через своїх батьків, а отже, не має права розпоряджатись ним на власний розсуд. Альтернативою для невиліковно хворих людей може слугувати паліативна медицина, яка полегшує їхні страждання, допомагає віруючій людині підготуватись до переходу у потойбічне життя. А евтаназія — це брак віри, брак надії.

— Як УГКЦ ставиться до абортів за медичними показами? Чи можливий вибір між життям матері та дитини? Як у такій ситуації має поводитись лікар?

— Це дуже болюче питання. Бувають різні ситуації, та життя і матері, і дитини цінне однаково. Не можна жертвувати одним заради іншого, не можна легковажити життям дитини, хоча іноді, яких би зусиль не докладали лікарі, врятувати її неможливо. Кожен окремий випадок треба розглядати індивідуально.

— Чи допустимо з погляду церкви, трансплантувати органи?

— Чому ні? Рятувати життя у такий спосіб цілком припустимо, якщо немає шкоди для іншої людини. Я пам'ятаю випадок, коли в родині моїх знайомих для порятунку доньки мати віддала частину своєї печінки. Обидві живі і добре почувались.

— Чи доцільною є реклама ліків?

— Фатальна справа. Сучасні фармакологічні фірми, хоч і додають у кінці фразу «Самолікування може бути шкідливе для вашого здоров'я», — але все ж таки ставлять на перший план свої комерційні інтереси. В цій сфері не завадив би додатковий контроль.

— Як на Вашу думку, чи актуальна в наш час клятва Гіпократата, може, варто замінити її присягою на Біблії?

— Оскільки в житті пересічної людини дуже багато залежить від лікарів, то, на мою думку, в якій би формі не була висловлена клятва, головне — усвідомлювати, що медицина — не просто фах, а покликання, розуміти всю важливість того, що робиш, і робити це якнайліпше.

— Наука та фармацевтична індустрія рухаються вперед, проводиться багато досліджень, експериментів на тваринах. Наскільки це гуманно?

— Не можна забувати, що тварина — Боже сотворіння, завдавати їй біль без поважної причини, змушувати терпіти страждання — це гріх, а водночас наукові дослідження несуть прогрес, тому причини та підстави для використання експериментальних тварин мусять бути дуже вагомими, а ставлення до них — максимально гуманним.

— **Ваше Блаженство, наскільки доречно в медичних університетах поєднувати біоетику та філософію в єдину дисципліну?**

— Біоетика у медичному університеті — це важливий предмет для лікарів, адже вони можуть зрозуміти як треба поводитись і співпрацювати з колегами у тій чи іншій медичній проблемі. Сьогодні наука розвивається дуже швидко, але часто відходить від моральних принципів. Завдання біоетики — не дати лікарю забути, що він передусім, людина, і лікує таких самих людей. Філософія не може замінити біоетики.



— **Кого Ви могли б назвати «Лікарем з великої літери»?**

— Я зустрічав багато хороших лікарів, які дуже мені допомагали. Як приклад «Лікаря з великої літери» можу навести професора Мар'яна Панчишина, не лише великого фахівця, а й Велику Людину, який організував таємний медичний університет у Львові і впродовж тривалого часу лікував Митрополита Андрея Шептицького, який останні п'ятнадцять років свого життя був прикутим до інвалідного візка.

— **На завершення нашої розмови, чи не могли б Ви поділитися рецептом Вашого оптимізму та позитивної енергетики?**

— Потрібно мати віру в Господа, плекати її. Пам'ятати, що ми не є володарями Всесвіту, а лише його жителями. Кожного разу, коли читаємо молитви, звертаємось до Бога «Отче наш...», як заповів нам Ісус Христос, адже Господь, на правду, для кожного з нас є Отець, який хоче своїм дітям лише добра.

Матеріал підготувала Олена АДАМОВИЧ

Стаття надійшла 27. 11. 2015

Після доопрацювання 09. 12. 2015

Прийнята до друку 15. 12. 2015

УДК 615+547):[001:378](092)

РОМАН ЛЕСИК

**НАУКОВА ШКОЛА
ЧЛЕНА-КОРЕСПОНДЕНТА НАМН УКРАЇНИ,
ПРОФЕСОРА БОРИСА СЕМЕНОВИЧА ЗІМЕНКОВСЬКОГО
У СВІТЛІ СУЧАСНИХ ТЕНДЕНЦІЙ ЄВРОПЕЙСЬКОГО
АКАДЕМІЧНОГО ПРОСТОРУ: ВЧОРА, СЬОГОДНІ, ЗАВТРА**

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
м. Львів, Україна; dr_r_lesyk@org.lviv.net*

На кафедрі фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького під керівництвом чл.-кор. НАМНУ Б.С. Зіменковського успішно розвивається наукова школа з хімії біологічно активних азолідинів, тіазанів та споріднених гетероциклічних систем як потенційних лікарських засобів. Засновником наукової школи з хімії тіазолідинів і 1,3-тіазанів був проф. М.М. Туркевич.

Враховуючи революційні зміни у процесах створення інноваційних лікарських засобів наукова стратегія досліджень, які виконуються під керівництвом проф. Б.С. Зіменковського, починаючи з 2000 року, зазнала певного переосмислення в контексті впровадження новітніх технологій спрямованого синтезу біологічно активних сполук. Так, на сучасному етапі ідеологія наукової школи базується на трьох фундаментальних векторах: органічний синтез, фармакологічні дослідження та раціональні підходи до проектування “лікоподібних” молекул (віртуальний скринінг, QSAR-аналіз, молекулярний докінг, методи математичного моделювання). Синтетичні дослідження 4-азолідинів та споріднених гетероциклічних систем дозволили одержати бібліотеку, яка нараховує понад 6000 сполук. На теперішній час проведено більше 2000 досліджень біологічної активності, які дозволили ідентифікувати 148 сполук з протираковим ефектом, 40 сполук з суттєвою протитуберкульозною, 25 з протитрипаносомною та 30 з високою противірусною активностями. За останні 5 років учні школи чл.-кор. НАМНУ Зіменковського Б.С. опублікували понад 50 статей у виданнях з імпакт-фактором, досягнувши сумарного показника імпакт-фактору 90,9. Рівень цитувань наукової школи свідчить про суттєвий рівень зацікавленості академічної спільноти результатами її досліджень. Станом на 2015 рік згідно науково-метричної бази даних SciVerseScopus статті Б.С. Зіменковського та його учнів процитовані понад 1200 разів, а індекс Гірша становить 18. Ключовим завданням наукової школи є створення і впровадження інноваційного лікарського засобу з оригінальним механізмом дії для поглиблених доклінічних та клінічних досліджень.

Ключові слова: наукові школи, хімія біологічно активних сполук, пошук лікарських засобів, гетеро цикли.

Roman LESYK

PROFESSOR BORYS ZIMENKOVSKY'S SCIENTIFIC SCHOOL IN THE LIGHT OF MODERN EUROPEAN SCIENTIFIC TRENDS: YESTERDAY, TODAY, TOMORROW

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University,
Lviv, Ukraine; dr_r_lesyk@org.lviv.net*

Scientific school investigating chemistry and pharmacological profile of azolidinones, thiazanes and related heterocycles had been developed and successfully led by prof. B. Zimenkovsky at the department of pharmaceutical, organic and bioorganic chemistry of Danylo Halytsky Lviv National Medical University. This scientific project involving several generations of chemists, biologists, pharmacologists and drug technologists has more than 50 years traditions and its development has been always in the scope of European and global trends of pharmaceutical and medical science. The founder of scientific school of thiazolidone's and 1,3-thiazane's chemistry was prof. M.M. Turkevych.

Continuing the work of his teacher, prof. B. Zimenkovsky has not only saved the traditions but also had achieved significant progress and a new level in the field of directed synthesis of sulfur and nitrogen containing hetrocycles as potential drugs. Given the revolutionary changes in the process of novel drugs creation the scientific research strategy carried out under the supervision of prof. Zimenkovsky B.S., since 2000, has undergone some rethinking in the context of introduction of new approaches to the biologically active compounds directed synthesis. Thus, at the present stage the ideology of scientific school is based on three fundamental vectors: organic synthesis, pharmaceutical research and rational approaches to "drug-like" molecules design (virtual screening, QSAR-analysis, molecular docking, mathematical modeling techniques). Synthetic studies of 4-azolidinones and related heterocyclic systems allowed obtaining the library that includes more than 6000 compounds. To date there were carried out more than 2000 biological activity assays that allowed to identify 148 compounds with anticancer activity, 40 compounds showing significant anti-tuberculosis activity, 25 compounds showing antitrypanosomal activity and 30 compounds with high antiviral activity. During last 5 years the disciples of Zimenkovsky's scientific school have published more than 50 articles in a peer-reviewed journals with impact factors, having achieved total impact factor indicator of 90,9. The level of scientific school's citations demonstrates significant interest showed by the academic community in the results of its research. So, in 2015 according to science metric database SciVerse Scopus articles of prof. Zimenkovsky B.S. and his disciples were cited more than 1,200 times, and the Hirsh index is 18. The key task of scientific school is the creation and implementation of innovative medicine with an original mechanism of action for enhanced pre-clinical and clinical studies.

Key words: *scientific schools, chemistry of biologically active compounds, drug design, heterocycles.*

На кафедрі фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького під керівництвом чл.-кор. НАМНУ, проф. Бориса Зіменковського успішно розвивається наукова школа з хімії біологічно активних азолідинів, тіазанів та споріднених гетероциклічних систем як потенційних лікарських засобів. Зазначений науковий проект, об'єднаний декількома поколіннями хіміків-синтетиків, біологів, фармакологів та фахівців

з технології лікарських ліків, має понад 50-річні традиції і його розвиток завжди відбувався у контексті європейських та світових трендів фармацевтичної та медичної науки (Zimkovskyi et al., 2007; Zimkovskyi et al., 2009).

Засновником наукової школи з хімії тіазолідинів і 1,3-тіазанів був проф. Микола Туркевич (Vladimirskaya et al., 1992; Zimkovskyi et al., 2012). Під його керівництвом на кафедрі виконано та захищено 75 кандидатських та 20 докторських дисертацій, серед них: Олена Владзімірська. Синтез похідних тіазану і тіазолідину (1965 р.); Микола Яворський. Качественное и количественное определение лекарственных препаратов с помощью органических реагентов (1965 р.); Любов Ладна-Роговська. Синтез тиазолидонов-4 на основе биологически активных аминов (1972 р.); Борис Зіменковський. Синтез и изучение гетероциклических соединений, содержащих в молекуле два 1,3-тиазановых цикла и обладающих физиологической активностью (1978 р.) та інші (Zimkovskyi et al., 2009; Zimkovskyi et al., 2006). У цей період сформовано фундаментальні основи стратегії досліджень, які дозволили не лише реалізувати оригінальні підходи до дизайну структури потенційних ліків, а й закласти базу конкурентоздатності школи в європейському та світовому наукових просторах. До вагомих успіхів в хімії сірко- та нітрогенвмісних гетероциклів кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії відносять розробку ефективних методів синтезу сполук нових класів, які стали базовими у наведеній проблематиці. Так, опрацьовано оригінальні способи синтезу 5-ариліденопохідних тіазандітіону-2,4 (О.В. Владзімірська, 1964), 4-тіоксо-2-тіазанону (М.М. Туркевич, І.М. Борняк, 1965, 1967), 4-похідних 2-тіо-



Колектив кафедри фармацевтичної хімії. 1977 р.

1,3-тіазану (О.В. Владзімірська, М.М. Туркевич, 1966), похідних 4-іміно-1,3-тіазану (М.М. Туркевич, Б.С. Зіменковський, 1969), 4-оксо і 4-тіопохідних 1,3-тіазану (М.М. Туркевич, О.В. Владзімірська, Л.М. Венгринович, 1969), 5-ариліденпохідних 2-тіон-1,3-тіазанону-4 (О.Г. Демчук, О.В. Владзімірська, Л.М. Венгринович, М.М. Туркевич, 1970), макроциклічних гетеросполук з конденсованими тіазолідиновими і 1,3-тіазановими циклами (Б.С. Зіменковський, М.М. Туркевич,

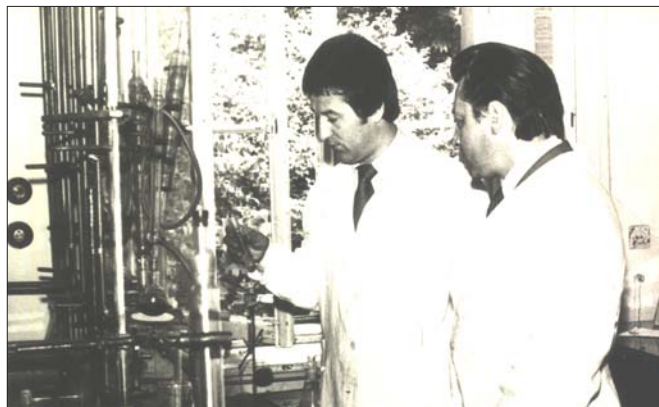


Колектив кафедри органічної і біоорганічної хімії. 1982 р.

1979), 1,3-тіазан-2,4-дитіонів і їх 5-ариліденпохідних (Б.С. Зіменковський, М.М. Туркевич, 1971), 3-заміщених похідних 1,3-тіазандіону-2,4 (О.В. Владзімірська, С.М. Ярошук, 1971), 3-заміщених похідних тіазолідиндіону-2,4 (С.О. Юрченко, 1968, О.Г. Демчук, 1973), похідних тіазолідину і дифенілацетатної кислоти, біциклічних похідних тіазолідину (В.Я. Горішній, 1985, 1997), біциклічних неконденсованих похідних тіазолідину (І.І. Соронович, 1975; В.А. Здоренко, 1979; Б.М. Кириченко, 1975), похідних 3-амінороданіну (Л.І. Петлична, 1971), 5-ариліденпохідних-3-(5'-нітрофуриліден)-роданіну (М.М. Туркевич, Е.Д. Тарасявічюс, 1967), похідних тіазолідиндіону-2,4-гідразону-2 (О.Л. Гром, 1971), 4-тіазолідонів на основі біологічно активних амінів (Л.Я. Ладна, 1975), тетраазамакрозанів і їх похідних (Б.С. Зіменковський, М.М. Туркевич, І.Й. Хома, 1977), похідних 1,4-тіазану і оксатіолану (О.В. Владзімірська, О.Т. Новікевич, 1971), похідних тіазолідину і бензазепіну (М.М. Туркевич, Г.М. Семенців, 1983), 3,3'-дизаміщених 5-(2'-тіонтіазолідон-4'-іліден-5')-2-тіонтіазолідонів-4 (В.Я. Горішній, О.В. Владзімірська, М.М. Туркевич, 1985), 1,3-тіазанів, незаміщених в положенні 3 (С.М. Ярошук, М.М. Туркевич, О.В. Владзімірська, О.Г. Демчук, 1991), біциклічних 1,3-тіазанів (Б.С. Зіменковський, 1978; З.Я. Парашук, Б.С. Зіменковський, 1987; Г.В. Казьмірчук, Зіменковський Б.С.,

1991), тощо. Крім того, за цей період було впроваджено в медичну практику низку лікарських засобів, серед яких пентабісмор, трихлоретилен для наркозу, діаміфен та димексид (Vladimirskaya et al., 1992; Zimenkovskiy et al., 2012).

Продовжуючи справу свого вчителя, чл.-кор. НАМНУ Б.С. Зіменковський не тільки зберіг традиції, а й досягнув суттєвого прогресу і якісно нового рівня в контексті спрямованого синтезу сірка- та нітрогенвмісних гетероциклів як



У синтетичній лабораторії кафедри органічної і біоорганічної хімії

потенційних лікарських засобів (Gzhegotsky et al., 2010; Zimenkovskiy et al., 2006). Під його керівництвом виконано 15 кандидатських і 5-докторських дисертацій, зокрема докторські: Ганіткевич М.Й. (1988), Комариця Й.Д. (1989), Маслова (Петрух) Л.І. (1990), Музиченко В.А. (1991), Лесик Р.Б. (2004). Ключовою стала експериментальна реалізація ідеї проф. Б.С. Зіменковського щодо поєднання традиційного органічного синтезу, високоефективного біологічного скринінгу та інноваційних методів проектування хімічної структури нових «лікоподібних» молекул, серед яких комп'ютерне моделювання і раціональні підходи до аналізу взаємозв'язку «структура – дія» (QSAR-аналіз, молекулярний докінг, віртуальний скринінг) (Lesyk et al., 2011; Zimenkovsky, 2015).

Починаючи з 1990-х років науковці школи проф. Б.С. Зіменковського опрацювали низку оригінальних підходів до синтезу гетероциклічних сполук складної структури, в тому числі α, ω -біс-(1,3-тіазан-2,4-діон-3-іл)алканів (М.М. Орлинський, Б.С. Зіменковський, 1987), 5-ізонітрозо-4-тіазолідонів і продуктів їх електрохімічного відновлення - похідних 5-аміно-4-тіазолідонів (В.П. Музиченко, 1992), тіазоло[4,5-b]піридинів (І.Г. Чабан, Й.Д. Комариця, 1991), макроциклічних похідних на основі біс-тіосемікарбазидів (М.М. Лозюк, Б.С. Зіменковський, 1993) та діамінів (Я.Б. Шпаргала,

В.П. Музиченко, 1997), 2-R-азино-4-тіазолідонів і їх полі – і макроциклічних похідних (П.В. Грабовий, Б.С. Зіменковський, 1993; Н.М. Дутка, В.П. Музиченко, 1994), 3,3'-дизаміщених 5-(2'-тіонтіазолідон-4'-іліден-5')-2-тіонтіазолідонів-4 (В.Я. Горішній, О.В. Владзімірська, 1990-1993), α,ω -біс-(тіазолідин-2,4-діон-3-іл)алканів (О.В. Гаврилюк, М.М. Орлинський, Б.С. Зіменковський, 1987), гетероциклічних аналогів глюкозамінілмураміддипептиду з імунотропними властивостями (В.Я. Горішній, І. Чикайло, Р. Рудий, М. Бідюк, 1995-1996), N-заміщених 4-окосо-2-тіок-



Засідання кафедри органічної і біоорганічної хімії. 1987 р.

сотіазолідин-3-ілалканагідів, що виявляють антиексудативну та протипухлинну активність (В.Я. Горішній, І.Л. Демчук, Б.С. Зіменковський, Р.Б. Лесик, 2007-2008), 5-похідних-3-аліл-2-гетериліміно-4-тіазолідонів та 2-гетериліден-4-тіазолідон-5-ацетатних кислот (С.М. Голота, О.В. Владзімірська, Р.Б. Лесик, 2006), тіопірано[2,3-d] тіазолів та поліконденсованих похідних (Б.С. Зіменковський, Р.Б. Лесик, Н.І. Зеліско, Д.В. Атаманюк, А.П. Кришишин, А.В. Лозинський, 2007-2015), тощо (Zimenkovsky, 2015).

Щодо формальних показників, то упродовж останніх 15 років на кафедрі захищено 18 кандидатських дисертацій (Шпаргала Я.Б. (Shpargala, 1999), Казьмірчук Л.В. (Kazmirchuk, 1997), Кленіна О.В. (Klenina, 2003), Роман О.М. (Roman, 2003), Голота С.М. (Holota, 2006), Штойко Н.Є. (Shtojko, 2005), Гаврилюк Д.Я. (Havrylyuk, 2007), Атаманюк Д.В. (Atamanyuk, 2008), Драпак І.В. (Drapak, 2008), Камінський Д.В. (Kaminsky, 2009), Мосула Л.М. (Mosula, 2010), Кришишин А.П. (Kryshchysyn, 2011), Субтельна І.Ю. (Subtelna, 2012), Демчук І.Л. (Demchuk, 2010), Зеліско Н.І. (Zelisko, 2012), Девіняк О.Т. (Devinyak, 2014), Хирков С.В. (Harkov,

2014), Лозинський А.В. (Lozynskyi, 2015) та одну докторську (Р. Лесик (Lesyk, 2004).

На сучасному етапі ідеологія наукової школи проф. Б.С. Зіменковського базується на трьох фундаментальних векторах: а) органічний синтез, б) фармакологічні дослідження, с) раціональні підходи до проектування “лікоподібних” молекул (віртуальний скринінг, QSAR-аналіз, молекулярний докінг і т.д.). Синтетичні дослідження 4-азолідонів та споріднених гетероциклічних систем дозволили одержати бібліотеку, яка нараховує понад 6000 сполук, серед яких 3,5-дизаміщені



Обговорення результатів синтетичних досліджень на кафедрі
органічної і біоорганічної хімії. 1990 р.

4-тіазолідони (О.М. Роман), азолідони на основі ізонікотинової кислоти (Н.С. Штойко), біциклічні, спіро- та піразолінзаміщені тіазолідони (Д.Я. Гаврилук), функціональозаміщені та поліциклічні тіопірано[2,3-d]тіазоли (Д.В. Атаманюк), іміно(аміно)азолідинони (І.Ю. Субтельна), похідні 4-азолідон-3-алканкарбонових кислот (Д.В. Камінський), хромено[4',3':4,5]тіопірано[2,3-d]тіазоли та ізо-тіохромено[4a,4-d]тіазоли (А.П. Кришишин, Н.І. Зеліско, А.В. Лозинський). Новою сторінкою у синтетичних дослідженнях азолідонів став науковий проект, проведений у співпраці з кафедрою органічної хімії Познанського медичного університету імені Кароля Марцінковського (д-р Б. Беднарчик-Цвинар, проф. Л. Запрукто) та присвячений модифікації структури природних тритерпеноїдів (похідні 3-оксоолеан-12-ен-28-ової кислоти) фрагментами 4-тіазолідон-алканкарбонових кислот (Kaminsky et al., 2012). Дизайн молекул полягає у моделюванні структур, що вміщують фармакофорний тритерпеновий олеанановий каркас, лінкерну оксимну групу та гетероциклічне ядро з потенційним афінітетом до тіазолідонспоріднених біомішеней (Д.В. Камінський, Р.Б. Лесик, Б.С. Зіменковський). На зазначені сполуки одержано

патент Республіки Польща PL 217864 B1 та подано заявку на європейський патент (Bednarczyk-Cwynar et al., 2014).

Фармакологічний вектор наукової групи сфокусований на протиракову, протитуберкульозну та противірусну активності. Враховуючи глобалізаційні процеси у світовій науці, а також необхідність опрацювання тактики стратегічного розвитку вузькоспеціалізованих груп дослідників в умовах конкуренції на ринку



Колектив кафедри фармацевтичної,
органічної і біоорганічної хімії (органічна і біоорганічна хімія). 2009 р.

біологічно активних молекул скринінгові дослідження синтезованих сполук проводяться в рамках наукових програм Національного інституту здоров'я (Бетезда, США): а) програма DTP Національного інституту раку (NCI) для протиракової дії, б) програми TAACF для протитуберкульозної та с) AACF для противірусної активностей Національного інституту інфекційних та алергічних захворювань (NIAID). Крім того, у співпраці з науковою групою професора Філіпа Грельє (Philippe Grellier) вивчається протитрипаносомна активність синтезованих сполук (Національний музей природної історії, UMR 7245 CNRS, команда BAMEE). На теперішній час проведено більше 2000 досліджень біологічної активності, які дозволили ідентифікувати 148 сполук з протираковим ефектом, 40 сполук з суттєвою протитуберкульозною, 25 з протитрипаносомною та 30 з високою противірусною активностями. Із протиракової тематики 7 сполук проходять поглиблені дослідження *in vivo* на основі висновку фахівців Біологічного Комітету NCI. Ідентифіковано груповий ефект 4-азолідонів стосовно вірусів HBV, HCV, FluA&B, а також виділено по одній високоактивній сполуці проти SARS та штаму Tacaribe (вірус біологічної зброї) (Lesyk et al., 2015).

Для одержання сполук з оптимізованими «лікоподібними» характеристиками та ідентифікації можливого механізму біологічної дії на кафедрі проводяться дослідження кореляції «структура-дія» методами квантової хімії, QSAR-аналіз і докінгові дослідження, які в загальному є піонерськими для сучасної української фармацевтичної науки. Підґрунтям інноваційного розвитку школи чл.-кор. НАМНУ Зіменковського Б.С. стали дослідження О.В. Кленіної (Klenina, 2003), яка вперше



Колектив кафедри фармацевтичної,
органічної і біоорганічної хімії (фармацевтична хімія). 2009 р.

провела вивчення кореляції «структура – фармакологічна активність» нестероїдних протизапальних засобів методами квантової хімії. Як розвиток тематики та теоретичної платформи раціонального дизайну «лікоподібних молекул» стали QSAR-аналіз і докінгові дослідження з використанням комп'ютерних пакетів Openeyes та Schrödinger (Д.В. Агаманюк, Д.Я. Гаврилюк, Д.В. Камінський, Девіняк О.Т.), які дозволили виділити тубулін, ЦОГ-2 та Bcl-XL-BH3 протеїновий комплекс як можливі біомішені синтезованих на кафедрі протиракових 4-азолідонів та їх похідних (Lesyk et al., 2015). Першим завершеним і успішним для наукової групи проф. Зіменковського Б.С. прикладом реалізації сучасної тріади наукових досліджень у фармації «розрахунки in silico – органічний синтез і фармакологічний скринінг – de novo design» стала робота Драпак І.В., в якій не тільки теоретично змодельовано структури потенційних протитуберкульозних агентів, а й спрямовано синтезовано та експериментально підтверджено фармакологічний потенціал нових «лікоподібних молекул», які за рівнем активності та токсикометричним профілем переважають еталонний препарат ізоніазид (Drapak, 2008). За останні роки працівники кафедри у співпраці з колективом кафедри фармацевтичної хімії Запорізького державного

медичного університету створили та впровадили в медичну практику ряд нових лікарських засобів, серед яких флуренізид, тіотріазолін, тіоцетам, тощо (Zimenkovsky, 2015).

На основі узагальнення результатів наукових досліджень у 2004 році опубліковано монографію «4-Тіазолідони. Хімія, фізіологічна дія, перспективи» (автори: Б.С. Зіменковський, Р.Б. Лесик) (Zimenkovskyi and Lesyk, 2004) та фундаментальний огляд “4-Thiazolidones: Centenarian History, Current Status and Perspective for Modern Organic and Medicinal Chemistry” у журналі “Current Organic Chemistry” (імпакт-фактор видання за 2003 становив 2.52) (Lesyk and Zimenkovsky, 2004). У науковому доробку кафедри понад 100 патентів та авторських свідоцтв на винаходи

Результати наукових розробок провідних науковців кафедри опубліковані у найбільш рейтингових міжнародних періодичних виданнях, серед яких *Scientia Pharmaceutica* (Atamanyuk et al., 2013; Kaminsky et al., 2011; Kryshchysyn et al., 2012; Lozynskyi et al., 2014), *Bolletino Chimico Farmaceutico* (Lesyk et al., 1998), *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research* (Lesyk et al., 2003), *Bioorganic and Medicinal Chemistry* (Lesyk et al., 2006; Subtelna et al., 2010), *European Journal of Medicinal Chemistry* (Havrylyuk et al., 2010; Havrylyuk et al., 2014; Havrylyuk et al., 2009; Havrylyuk et al., 2013; Lesyk et al., 2007), *Journal of Sulfur Chemistry* (Atamanyuk et al., 2008), *Tetrahedron Letters* (Kaminsky et al., 2012; Matychuk et al., 2008), *Phosphorus, Sulfur, and Silicon* (Havrylyuk et al., 2009), *QSAR & Combinatorial Science* (Artemenko et al., 2009), *Synthetic Communications* (Atamanyuk et al., 2014; Kaminsky et al., 2014; Lozynskyi et al., 2015), *Current Topics in Medicinal Chemistry* (Devinyak et al., 2012), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* (Zelisko et al., 2012), *Journal of Heterocyclic Chemistry* (Havrylyuk et al., 2013), *Tetrahedron* (Zelisko et al., 2014), *Molecular Informatics* (Devinyak et al., 2014), *Mini-Reviews in Organic Chemistry* (Havrylyuk et al., 2015), *Journal of Medicinal Chemistry* (Havrylyuk et al., 2012), *Heterocyclic Communications* (Lozynskyi et al., 2014), *Medicinal Chemistry* (Kaminsky et al., 2015) тощо.

За останні 5 років учні школи чл.-кор. НАМНУ Зіменковського Б.С. опублікували понад 50 статей у виданнях з імпакт-фактором, досягнувши сумарного показника імпакт-фактору 90,9. Рівень цитувань наукової школи свідчить про суттєвий рівень зацікавленості академічної спільноти результатами її досліджень. Так, станом на 2015 рік згідно науково-метричної бази даних *SciVerseScopus* статті Б.С. Зіменковського та його учнів процитовані понад 1200 разів, а індекс Гірша становить 18.

Ключовим завданням наукової школи є створення і впровадження інноваційного лікарського засобу з оригінальним механізмом дії для поглиблених доклінічних та

клінічних досліджень. Враховуючи наведене поряд з продовженням синтетичних та фармакологічних досліджень, на сучасному етапі ключовими науковими завданнями учнів Б.С. Зіменковського є оптимізація біофармацевтичних характеристик сполук-лідерів, експериментальне підтвердження та ідентифікація біомішеней протипухлинних, противірусних, протизапальних та протитрипаносомних «лікоподібних молекул», а також використання сучасних систем доставки, так званих drug delivery system, для кандидатів у лікарські засоби, як сучасного підходу у технології ліків та біофармації.

БІБЛІОГРАФІЧНІ ПОСИЛАННЯ

1. Artemenko A.G., Muratov E.N., Atamanyuk D.V., Kuz'min V.E., Hromov A.I., Kutsyk R.V., Lesyk R.B., 2009. QSAR analysis of antimicrobial activity of 4-thiazolidone derivatives // *QSAR & Combinatorial Science*, 28, 2, 194-205.
2. Atamanyuk D.V., 2008. Syntez, peretvorenja ta biologichna actyvnist' politsiklichnyh condensovanyh system na osnovi 4-thiazolidinoniv [Synthesis, transformations and biological activity of polycyclic condensed from 4-thiazolidones] *Lvivskiy natsionalnyi medychnyi universytet*, Lviv (in Ukrainian).
3. Atamanyuk D., Zimenkovsky B., Atamanyuk V., Nektgayev I., Lesyk R., 2013. Synthesis and Biological Activity of New Thiopyrano[2,3-d]thiazoles Containing a Naphthoquinone Moiety // *Scientia Pharmaceutica*, 2, 423-436.
4. Atamanyuk D., Zimenkovsky B., Atamanyuk V., Lesyk R., 2014. 5-Ethoxymethylidene-4-thioxo-2-thiazolidinone as versatile building block for novel bio-relevant small molecules with thiopyrano[2,3-d][1,3]thiazole core // *Synthetic Communications*, 44, 02, 237-244.
5. Atamanyuk D., Zimenkovsky B., Lesyk R. 2008. Synthesis and anticancer activity of novel thiopyrano[2,3-d]thiazole-based compounds containing norbornane moiety // *Journal of Sulfur Chemistry*, 29, 2, 151-162.
6. Bednarczyk-Cwynar B., Zaprutko L., Atamanyuk D., Kaminsky D., Lesyk R., Zimenkovsky B., Kazakova O. Nowe O-acylowane oksymy pochodnykh kwasu oleanolowego oraz sposob otrzymywania acylowanych oksymow pochodnykh kwasu oleanolowego // *Opis patentowy PL 217864 B1. Numer zgloszenia 394260. Data zgloszenia 21.03.2011. Zgloszenie ogłoszono 24.09.2012 BUP 20/12. O udzieleniu patentu ogłoszono 29.08.2014 WUP 08/14.*
7. Demchuk I.L., 2010. Syntez, peretvorenja i biologichna actyvnist' esteriv ta amidiv rhodanin-3-carbonovyh kyslot [Synthesis, transformations and biological activity esters and amides rhodanine-3-carboxylic acids]. *Lvivskiy natsionalnyi medychnyi universytet*, Lviv (in Ukrainian).
8. Devinyak O.T., 2014. Sprjamovanyi syntez ta vyvchenja coreljaciji "structura – protypuchlynnja actyvnist'" pohidnyh 4-thiazolidynoniv [Directed synthesis and

- study of correlations “structure - antitumor activity” of 4-thiazolidinones]. Lvivskyi natsionalnyi medychnyi universytet, Lviv (in Ukrainian).
9. Devinyak O., Zimenkovsky B., Lesyk R., 2012. Biologically Active 4-Thiazolidinones: a Review of QSAR Studies and QSAR Modeling of Antitumor Activity // *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 12, 14, 2763-2784.
 10. Devinyak O., Havrylyuk D., Zimenkovsky B., Lesyk R., 2014. Computational Search for Possible Mechanisms of 4-Thiazolidinones Anticancer Activity: The Power of Visualization // *Molecular Informatics*, 33(3), 216-229.
 11. Drapak I.V., 2008. Vyvchenia зв'язku “structura - dija” protytuberculoznych zasobiv – pohidnyh α -, β -, γ -pyrydyncarbonovyh kyslot methodamy kvantovoji chimii [The study of communication “structure - action” anti-TB drugs - derivatives of α -, β -, γ -pyridyncarboxylic acids with quantum chemistry methods]. Lvivskyi natsionalnyi medychnyi universytet, Lviv (in Ukrainian).
 12. Gzhegotsky M.R., Mahlovanyi A.V., Lukavetskyi O.V., Lesyk R.B., Slabyi M.V., Hrynovets V.S., 2010. Borys Zimenkovskyi – rector Lvivskogo natsionalnogo medychnogo universytetu imeni Danyla Halytskogo (do 70-richnogo juvileju) [Borys Zimenkovsky – rector of the Danylo Halytsky Lviv National Medical University (the 70th anniversary)] // *Acta Medica Leopolsia*. –Vol.16, №3. -2010. -P.7-11(in Ukrainian).
 13. Harkov S.V., 2014. Syntez ta biologichna actyvnist' pohidnyh thiazolu z 2-okso-1,3-dyhidroindolnym fragmenom u molekulah [Synthesis and biological activity of thiazolidine derivatives of 2-oxo-1,3-dyhydroindole fragment in molecules]. Lvivskyi natsionalnyi medychnyi universytet, Lviv (in Ukrainian).
 14. Havrylyuk D., Mosula L., Zimenkovsky B., Vasylenko O., Gzella A., Lesyk, R., 2010. Synthesis and anticancer activity evaluation of 4-thiazolidinones containing benzothiazole moiety // *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(11), 5012-5021.
 15. Havrylyuk D., Zimenkovsky B., Karpenko O., Grellier P., Lesyk R., 2014. Synthesis of pyrazoline-thiazolidinone hybrids with trypanocidal activity // *European Journal of Medicinal Chemistry*, 85, 245-254.
 16. Havrylyuk D., Zimenkovsky B., Vasylenko O., Zaprutko L., Gzella A., Lesyk R., 2009. Synthesis of novel thiazolone-based compounds containing pyrazoline moiety and evaluation of their anticancer activity // *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44(4), 1396-1404.
 17. Havrylyuk D., Zimenkovsky B., Vasylenko O., Day C.W., Smee D.F., Grellier P., Lesyk R., 2013. Synthesis and biological activity evaluation of 5-pyrazoline substituted 4-thiazolidinones // *European Journal of Medicinal Chemistry*, 66, 228-237.
 18. Havrylyuk D., Zimenkovsky B., Lesyk R., 2015. Synthesis, biological activity of thiazolidinone bearing indoline moiety and isatin based hybrids // *Mini-Rewiews in Organic Chemistry*, 12, 1, 66-87.
 19. Havrylyuk D.Ya., 2007. Syntez, peretvorenja ta biologichna actyvnist' novykh spiranovyh ta nekondensovanyh bicyclichnyh pohidnyh na osnovi 4-thiazolidoniv

- [Synthesis, transformations and biological activity of new spiro- and non-fused bicyclic derivatives based on 4-thiazolidones]. Lvivskyi natsionalnyi medychnyi universytet, Lviv (in Ukrainian).
20. Havrylyuk D., Zimenkovsky B., Lesyk R., 2009. Synthesis and anticancer activity of novel nonfused bicyclic thiazolidinone derivatives // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, 184, 638-650.
 21. Havrylyuk D., Zimenkovsky B., Vasylenko O., Lesyk R., 2013. Synthesis and Anticancer and Antiviral Activities of New 2-Pyrazoline-Substituted 4-Thiazolidinones // *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 50(S1), E55-E62.
 22. Havrylyuk D., Zimenkovsky B., Vasylenko O., Gzella A., Lesyk R., 2012. Synthesis of New 4-Thiazolidinone-, Pyrazoline-, and Isatin-Based Conjugates with Promising Antitumor Activity // *Journal of Medicinal Chemistry*, 55, 8630-8641.
 23. Holota S.M., 2006. Syntez aryl- ta heteryl zamichenykh 4-thiazolidoniv ta biologichna actyvnist' [The synthesis of substituted aryl and heteryl 4 thiazolidones and their biological activity]. Lvivskyi natsionalnyi medychnyi universytet, Lviv (in Ukrainian).
 24. Kaminsky D., Bednarczyk-Cwynar B. Vasylenko O., Kazakova O., Zimenkovsky B., Zaprutko L., Lesyk R., 2012. Synthesis of new potential anticancer agents based on 4-thiazolidinone and oleanane scaffolds // *Medicinal Chemistry Research*, 21(11), 3568-3580.
 25. Kaminsky D., Gzella A., Lesyk R., 2014. The cyclocondensation of thioamides and haloacetic acid derivatives provides only 4-thiazolidinones; isomeric 5-thiazolidinones were not observed // *Synthetic Communications*, 44, 02, 231-236.
 26. Kaminsky D., Subtel'na I., Zimenkovsky B., Karpenko O., Gzella A. and Lesyk, R., 2015. Synthesis and evaluation of anticancer activity of 5-ylidene-4-aminothiazol-2(5H)-one derivatives // *Medicinal Chemistry*, 11, 6, 517-530.
 27. Kaminsky D.V, 2009. Syntez, peretvorenja ta biologichna actyvnist' 4-azolidon-3-alkankarbonovykh kyslot [Synthesis, transformations and biological activity of 4-azolidon-3-alkanecarboxylic acids]. Lvivskyi natsionalnyi medychnyi universytet, Lviv (in Ukrainian).
 28. Kaminsky D., Khyluk D., Vasylenko O., Zaprutko L., Lesyk R., 2011. A facile synthesis and anticancer activity evaluation of spiro[thiazolidinone-isatin] conjugates // *Scientia Pharmaceutica*, 4, 763-777.
 29. Kaminsky D., Khyluk D., Vasylenko O., Lesyk R., 2012. An efficient method for the transformation of 5-ylidenerhodanines into 2,3,5-trisubstituted-4-thiazolidinones // *Tetrahedron Letters*, 53(5), 557-559.
 30. Kazmirchuk L.V, 1997. Suchasni metody analizu likarskikh preparativ – pohidnykh purynu za dopomogou ICz-spektroskopiji [Modern methods of analysis of drugs - purine derivatives using IR spectroscopy]. Lvivskyi derzavnyi medychnyi universytet, Lviv (in Ukrainian).
 31. Klenina O.V, 2003. Vyvchenia зв'язky "stuctura - dija" nesteroidnykh protyzapalnykh zasobiv methodamy kvantovoji chimii [The study of relation "structure - action"

- NSAIDs using quantum chemistry methods]. Lvivskyi, natsionalnyi medychnyi universytet, Lviv (in Ukrainian).
32. Kryshchysyn A.P., 2011. Syntez ta biologichna actyvnist' pohidnyh chromeno [4',3':4,5] thiopyrano[2,3-d]thiazoliv ta isothiochromeno[4a,4-d]thiazoliv [Synthesis and biological activity of derivatives of chromeno[4',3':4,5]thiopyrano[2,3-d]thiazole and izothiochromeno[4a,4-d] thiazoles]. Lvivskyi natsionalnyi medychnyi universytet, Lviv (in Ukrainian).
 33. Kryshchysyn, A., Atamanyuk, D., Lesyk, R., 2012. Fused thiopyrano[2,3-d]thiazole derivatives as potential anticancer agents // *Scientia Pharmaceutica*, 3, 509-529.
 34. Lesyk R.B., 2004. Syntez ta biologichna actyvnist'condensovanih i nekondensovanih heterocychlichnyh system na osnovi 4-azolidoniv [Synthesis and biological activity of condensed and non-condensed heterocyclic systems based on 4-azolidinones]. Lvivskyi natsionalnyi medychnyi universytet, Lviv (in Ukrainian).
 35. Lesyk R., Vladzimirska O., Holota S., Zaprutko L., Gzella A., 2007. New 5-substituted thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-6-ones: Synthesis and anticancer evaluation // *European Journal of Medicinal Chemistry*, 42, 641-648.
 36. Lesyk R., Vladzimirska O., Zimenkovsky B., Horishny V., Nektgayev I., Solyanyk V., Vovk O., 1998. New thiazolidones-4 with pyrazolone-5 substituent as the potential NSAIDs // *Bolletino Chimico Pharmaceutico*, 137, 6, 210-217.
 37. Lesyk R.B., Zimenkovsky B.S., Kaminsky D.V., Kryshchysyn A.P., Havrylyuk D. Ya., Atamanyuk D.V., Subtel'na I.Yu., Khylyuk D.V., 2011. Thiazolidinone motif in anticancer drug discovery. Experience of DH LNMU medicinal chemistry scientific group // *Biopolymers and Cell*, 27(2), 107-117.
 38. Lesyk R., Zimenkovsky B., Kaminsky D., Kryshchysyn A., Havrylyuk D., Zelisko N., Devinyak O., Khylyuk D., Roman O., Lozynskyi A., Lelukh M., Woityra, M.N., 2015. 4-Thiazolidinone-based Michael acceptors as tool for anticancer agents design // in "Modern Directions in Chemistry, Biology, Pharmacy and Biotechnology" ed. Volodymyr Novikov, Lviv.: Lviv Polytechnic Publishing House, 102-109.
 39. Lesyk R., Zimenkovsky B., 2004. 4-Thiazolidones: Centenarian History, Current Status and Perspectives for Modern Organic and Medicinal Chemistry // *Current Organic Chemistry*, 8, 16, 1547-1578.
 40. Lesyk R., Zimenkovsky B., Subtelna I., Nektgayev I., Kazmirchuk G., 2003. Synthesis and antinflammatory activity of some 2-arylamino-2-thiazoline-4-ones // *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research*, 6, 457-466.
 41. Lesyk R., Zimenkovsky B., Atamanyuk D., Jensen F., Kiec-Kononowicz K., Gzella A., 2006. Anticancer thiopyrano[2,3-d]thiazol-2-ones with norbornane moiety. Synthesis, cytotoxicity, physico-chemical properties, and computational studies // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14, 5230-5240.
 42. Lozynskyi A.V., 2015. Syntez ta biologichna actyvnist' polyfunktionalnyh pohidnyh na osnovi thiopyrano[2,3-d]thiazolnoji heterocychlichnoji systemy [Synthesis and biological activity polyfunctional derivatives based thiopyrano[2,3-d]thiazole

- heterocyclic system]. Lvivskiy natsionalnyi medychnyi universytet, Lviv (in Ukrainian).
43. Lozynskiy, A., Zimenkovsky, B., Gzella, A.K. and Lesyk, R., 2015. Arylidene pyruvic acids motif in the synthesis of new 2H,5H-chromeno[4',3':4,5]thiopyrano[2,3-d]thiazoles via tandem hetero-Diels-Alder-hemiacetal reaction // *Synthetic Communications*, 45, 19, 2266-2270.
 44. Lozynskij, A., Zimenkovsky, B., Nektgayev, I., Lesyk, R., 2015. Arylidene pyruvic acids motif in the synthesis of new thiopyrano[2,3-d]thiazoles as potential biologically active compounds // *Heterocyclic Communications*, 21, 1, 55-59.
 45. Lozynskiy, A., Zimenkovsky, B., Lesyk R., 2014. Synthesis and Anticancer Activity of New Thiopyrano[2,3-d]thiazoles Based on Cinnamic Acid Amides // *Scientia Pharmaceutica*, 82, 4, 723-733.
 46. Matychuk V.S., Lesyk R.B., Obushak M.D., Gzella A., Atamanyuk D.V., Ostapiuk Y.V., Kryshchysyn A.P., 2008. A new domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder reaction // *Tetrahedron Letters*, 49, 4648-4651.
 47. Mosula L.M., 2010. Syntez ta biologichna actyvnist' pohidnyh thiazolidynu z benzthiazolnym fragmentom u moleculach [Synthesis and biological activity of derivatives with thiazolidine and benzothiazole moiety]. Lvivskiy natsionalnyi medychnyi universytet, Lviv (in Ukrainian).
 48. Roman O.M., 2003. Syntez, peretvorenia ta vlastyvoli 3,5-dyzamicheny 4-thiazolidoniv [Synthesis, transformation and properties of 3,5-disubstituted 4-thiazolidones]. Lvivskiy natsionalnyi medychnyi universytet, Lviv (in Ukrainian).
 49. Schpargala Y.B., 1999. Syntez, peretvorennia ta biologichna aktyvnist' makrogeterotsiklichnyh spoluk na osnovi thiazolidony-4 [Synthesis, transformation and macro biological activity of heterocyclic compounds based on 4-thiazolidones]. Lvivskiy derzavnyi medychnyi universytet, Lviv (in Ukrainian).
 50. Shtojko N.J., 2005. Syntez novy spoluk z protytuberkuloznoju dijeju na osnovi rjadu pohidnyh azolidoniv ta izonikotynovoji kysloty [The synthesis of new compounds with anti-TB action based on a number of derivatives of isonicotinic acid and azolidonones]. Lvivskiy natsionalnyi medychnyi universytet, Lviv (in Ukrainian).
 51. Subtelna, I., 2012. Syntez, peretvorenja ta biologichna actyvnist' funkcionalno-zamishcheny 2-thiazolin-4-oniv ta 2(4)-imino-4(2)-thiazolidynoniv [Synthesis, transformations and biological activity functionally substituted 2-thiazolin-4-ones and 2(4)-imino-4(2)-thiazolidonones]. Lvivskiy natsionalnyi medychnyi universytet, Lviv (in Ukrainian).
 52. Subtelna I., Atamanyuk D., Szymańska E., Kieć-Kononowicz K., Zimenkovsky B., Vasylenko O., Gzella, A., Lesyk, R., 2010. Synthesis of 5-arylidene-2-amino-4-azolones and evaluation of their anticancer activity // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 18(14), 5089-5101.
 53. Vladzimirskaja O., Horishny V., Tyrkevych M., 1992. Bibliographichyi pokazchyk [Bibliographic index]. Lviv (in Ukrainian).

54. Zelisko N.I, 2012. Synteza, peretvorenja ta biologichna actyvnist' thiopyrano[2,3-d] thiazol-carbonovyh kyslot [Synthesis, transformations and biological activity thiopyrano[2,3-d]thiazole-carboxylic acids]. Lvivskyi natsionalnyi medychnyi universytet, Lviv (in Ukrainian).
55. Zelisko N., Atamanyuk D., Vasylenko O., Bryhas A., Matychuk V., Gzella A., Lesyk R., 2014. Crotonic, cinnamic and propiolic acids motifs in the synthesis of thiopyrano[2,3-d][1,3]thiazoles via hetero-Diels-Alder reaction and related tandem processes // *Tetrahedron*, 70, 3, 720-729.
56. Zelisko N., Atamanyuk D., Vasylenko O., Grellier P., Lesyk R., 2012. Synthesis and antitrypanosomal activity of new 6,6,7-trisubstituted thiopyrano[2,3-d][1,3]thiazoles // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 22(23), 7071-7074.
57. Zimenkovskyi B.S., Vladzimirskaja O.V., Lesyk R.B., Kalynyuk T.G., Riznychok S.V., 2007. Istorychni ta naukovi etapy stvorennya kafedry farmacevtychnoji, organichnoji i bioorganichnoji chimiji Lvivskogo natsionalnogo medychnogo universytetu imeni Danyla Halytskogo [Historical and scientific steps in creation of the department of pharmaceutical, organic and bioorganic chemistry of Danylo Halytsky Lviv National Medical University]. *Pharmaceutical Journal*, 5, 3-11 (in Ukrainian).
58. Zimenkovskyi B.S., Gzhegotsky M.R., Lytsyk O.D., 2006. Professory Lvivskogo natsionalnogo medychnogo universytetu imeni Danyla Halytskogo [Professors of the Danylo Halytsky Lviv National Medical University]. Lviv (in Ukrainian).
59. Zimenkovskyi B.S., Kalynyuk T.G., Lesyk R.B., Riznychok S.V., Terestchuk S.I., Terestchuk T.O., 2009. Syv'jaz pokolin' Pharmacevtychnyi fakyltet Lvivskogo natsionalnogo medychnogo universytetu imeni Danyla Halytskogo [Full range of generations. Pharmaceutical faculty Danylo Halytsky Lviv National Medical University]. *Nautilus*, Lviv (in Ukrainian).
60. Zimenkovskyi B.S., Vladzimirskaja O.V., Lesyk R.B., 2012. Doktor technichnyh i farmacevtychnykh nauk, profesor Mykola Turkevych – vydatnyi vchenyj v galyzi farmacevtychnoi chimii. Do 100 richa z dnia narodzennia [Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor Mykola Turkevych – a prominent scientist in the field of pharmaceutical chemistry. The 100th anniversary of his birth]. Lviv (in Ukrainian).
61. Zimenkovskyi Borys Semenovykh. Biobibliographija vchenykh Ukrainy. Lvivskyi natsionalnyi medychnyi universytet imeni Danyla Halytskogo, 2015. [Zimenkovsky Borys Semenovykh. Bibliography of Ukrainian Scientists. Danylo Halytsky Lviv National Medical University]. Lviv (in Ukrainian).
62. Zimenkovskyi B.S., Lesyk R.B., 2004. 4-Thiazolidony, fiziologichna dija, perspektivy [4-Thiazolidones. Chemistry, activity and perspectives]. Nova Knyha, Vinnytsja (in Ukrainian).

Стаття надійшла 20. 11. 2015

Після доопрацювання 01. 12. 2015

Прийнята до друку 15. 12. 2015

УДК 612+612.8)(091)(092)

Anton M. L. COENEN

INTRODUCTION TO THE INAUGURAL LECTURE OF PROFESSOR ADOLF BECK GIVEN AT THE PHYSIOLOGY DEPARTMENT OF UNIVERSITY OF LEMBERG-LWÓW IN 1895

*Radboud University Nijmegen, The Netherlands
a.coenen@donders.ru.nl*

Exactly 120 years ago, Professor Adolf Beck (1863-1942), the founder of Physiology Department of the Lviv National Medical University who stood at the cradle of studies of the manifestation of the electrical brain activity, fought political discrimination and racism (anti-Semitism) on his way to becoming one of the 20th century's leading thinkers, delivered an inaugural lecture at the Physiology Department of the University of Lemberg-Lwów (nowadays Lviv National Medical University in Lviv, Ukraine). Unfortunately, it remains unknown to a wide medical audience in the 21st century.

Adolf Beck was a pioneer in the development and use of neurophysiological and psychophysiological methods for investigation of the cerebral cortex. Beck's fate was closely tied to the turbulent political and war history of Galicia, a region of the Austrian-Hungarian empire, and its two capitals, Krakau (nowadays Cracow) and Lemberg. He performed his influential electrophysiological work at the Jagiellonian University in Cracow and was invited to organize Physiology Department at the Medical Faculty in Lviv, where Dr. Beck became a professor of the Jan Kazimierz University in 1895. As professor of the Medical Faculty, he produced 180 publications and was nominated for the Nobel Prize in Physiology. Dr. Beck's initial interest was in the electrophysiology of the nervous system. In 1890, his article about the spontaneous and evoked electrical activity in the brain was published in the 'Centralblatt für Physiologie', a leading European Physiology magazine. Beck accurately localized sensory modalities of the cerebral cortex using electrical and sensory stimulation while recording electrical activities. In doing this, Beck also found the spontaneous oscillations of the brain potentials, and showed that these fluctuations were not related to heart and breathing rhythms, but had to be regarded as genuine electrical brain activities. In the 1890s Beck studied parts of the cerebral cortex that reacted to stimulation with electro-negativity, and was the first to record 'evoked potentials'. Moreover, Beck discovered a new element: a decrease in the amplitude of the potentials upon sensory stimulation. Thus, he was the first to describe the phenomenon, which is now known as the desynchronization of the EEG. It is important to note that Beck's research was not limited to neurophysiology, he also worked in the field of general Physiology, such as study of visceral and sensory functions, and laboratory medicine. However, Beck's groundbreaking work and ideas were

unknown to the wide scientific community for a long time due to various factors, including wars, political and ideological, grounds and restricted international contacts between different scientific groups. After the WWII, Adolf Beck was mainly disregarded until M.A.B. Brazier (1904–1995), neuroscientist, electroencephalographer, computer analyst, author and editor par excellence, international organizer, and a prominent expert in the history of neuroscience, translated Beck's dissertation into English (1973). Scientific views and perspectives of the great mind of Beck are again brought to the attention of contemporary scientists in the field of Physiology and Neuroscience. Thus, in this light, the publication of an English version of Beck's impressive inaugural lecture from 1895 "Life phenomena and their methods of investigation" (1895), which was first published in Polish, should be considered.

Key words:: *Adolf Beck; History of Medicine, Physiology, Neurophysiology, EGG.*

Антон М. Л. КОЕНЕН

ВСТУП ДО ІНАВГУРАЦІЙНОЇ ПРОМОВИ ПРОФЕСОРА АДОЛЬФА БЕКА НА КАФЕДРІ ФІЗІОЛОГІЇ ЛЬВІВСЬКОГО УНІВЕРСИТЕТУ В 1895 Р.

*Радбоуд університет Неймеген, Нідерланди
a.coenen@donders.ru.nl*

Рівно 120 років тому професор Адольф Бек (1863-1942), засновник кафедри фізіології Львівського національного медичного університету, який стояв біля витоків дослідження проявів електричної активності мозку, боровся з політичною дискримінацією і расизмом (антисемітизмом), і який став одним із провідних мислителів ХХ ст., виголосив свою інавгураційну промову на кафедрі фізіології Львівського університету (тепер – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів). Втім, він залишається невідомим серед широких медичних кіл ХХІ ст.

Адольф Бек був зачинателем розробки та використання нейрофізіологічних та психофізіологічних методів дослідження кори головного мозку. Доля А. Бека тісно пов'язана із буремними політичними та воєнними подіями в Галичині, регіоні Австро-Угорської імперії, та з її двома столицями – Краковом і Львовом. Він займався своїми впливовими електрофізіологічними дослідженнями в Ягелонському університеті в Кракові, потім його запросили відкрити кафедру фізіології на медичному факультеті Львівського університету, де д-ра Бека призначили на посаду професора Університету імені Яна Казимира у 1895 р. Як професор медичного факультету він написав 180 розвідок, його навіть номінували на Нобелівську премію з фізіології. Спочатку д-р Бек зацікавився електрофізіологією нервової системи. У 1890 р. його статтю про спонтанну та індуковану електричну активність мозку опублікувало видання «Centralblatt für Physiologie» - провідний європейський журнал з питань фізіології. А. Бек точно локалізував сенсорні модальності кори головного мозку шляхом електричного та сенсорного подразнення та записав електричну активність. Таким чином А. Бек також виявив спонтанні коливання біопотенціалу головного мозку та показав, що вони не пов'язані з частотою серцебиття та дихання, натомість їх варто вважати власною електричною активністю мозку. У 1890-х А. Бек вивчав частини кори головного мозку, які реагували на стимуляцію електронегативністю і першим зареєстрував «викликаний потенціал». Щобільше, А. Бек відкрив новий фактор: зменшення амплітуди потенціалів після сенсорної стимуляції. Таким чином, він був пер-

шим, хто описав явище, відоме зараз як десинхронізація ЕЕГ. Важливо зауважити, що дослідження А. Бека не обмежувалися нейрофізіологією, він також працював і у галузі загальної фізіології, досліджуючи вісцеральні й сенсорні функції, а також у лабораторній медицині. На жаль, інноваційні дослідження та ідеї А. Бека довгий час не були відомі широким науковим колам з різних причин, в т. ч. через війни, політичні та ідеологічні мотиви, а також обмежені міжнародні контакти між різними науковими групами. Після Другої світової війни дослідження Адольфа Бека залишались забутими, поки нейробіолог, спеціаліст з електроенцефалографії, провідний автор та редактор, організатор міжнародних заходів та видатний експерт в галузі історії нейробіології М. А. Б. Бразієр (1904–1995), не переклала дисертацію А. Бека англійською мовою (1973). Тож погляди і переконання великого мислителя А. Бека знову потрапити в поле зацікавлення сучасних науковців – фахівців з фізіології та нейробіології. Саме тому варто розглянути публікацію англійської версії вражаючої інавгураційної лекції А. Бека «Життєві явища та способи їх дослідження», яку він виголосив у 1895 р., і яка вперше була опублікована польською мовою.

Ключові слова: Адольф Бек; історія медицини, фізіологія, нейрофізіологія, ЕЕГ.

INTRODUCTION

In May 1895, at the age of 32, Dr. Adolf Beck from Kraków accepted the offer to be appointed professor of physiology at the University of Lemberg in Lwów (now Lviv, Ukraine), at that time the capital of Galicia in the Austro-Hungarian Empire (former Poland

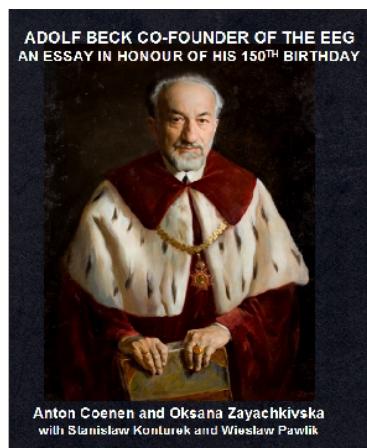


Fig. 1. Cover page of book dedicated 150 anniversary of A. Beck. Professor Adolf Beck in rectoral robes wearing the ring presented to him in honor of 40 years of service to the University of Lwów.

Beck holds the textbook written together with professor Napoleon Cybulski in his hands.

The was done by Stanisław Kaczór-Batowski in 1935 (from the National Museum in Kraków).

from 1919 to 1939). Who was this young professor? Born in Kraków on 1 January 1863 in a Yiddish-speaking sober living family of a Jewish baker, Adolf Beck graduated from

the gymnasium of Św. Jacek in his birthplace in 1884. Then he enrolled as a student in the Jagiellonian University where he studied medicine from 1884 to 1889. Under supervision of the famous professor Napoleon Cybulski, he graduated cum laude to become a medical doctor in 1890. In his influential dissertation and interest-evoking papers, Beck described as one of his first researchers the recordings of the electrical brain activity of animals. This work led to the view that understanding the functioning of the brain can be obtained by studying its electrical activity. The research of Beck was regarded so valuable that nowadays he is still recognized as one of the co-founders of the electroencephalogram (EEG). The scientific activity of Beck was not limited to electrophysiology but had wide ranges in the fields of general physiology. In 1894 he got his 'venia legendi' ('Habilitation') in Physiology at the Jagiellonian University with a thesis titled 'Changes in blood pressure in vessels'. Given all his important achievements at the University of Kraków it was not surprising that a professorate was soon offered!



Fig. 2. In the archives of the Kraków administration, the birth of a certain Abraham Chaim Beck was registered on January 1, 1863 at the address: District VI, No. 45. The change of his first name Abraham into Adolf is mentioned in an additional note, undersigned by father Szaja Dawid Beck and mother Gustawa Müller.

After his appointment to the position of a Professor at the University of Lemberg, Beck started building up the new Department of Physiology at the Medical Faculty with energy and enthusiasm. He organized this department in a similar style as in his Alma Mater. Beck started to equip a physiological laboratory with the newest devices for registration of brain activity. Except the main direction of electrophysiology and neuroscience, his interests included many other aspects of physiology. Creating the department of physiology with a wide expertise, Beck succeeded to form a staff specializing in different aspects of physiology. Moreover, teaching and education were important issues for Beck and he appreciated direct contacts with his students. He promoted teaching of physiology by experimental demonstrations. For this purpose, he equipped the lecture hall with an expensive multifunctional time projector, ensuring that he could demonstrate the dynamics of physiological processes live. In his role of a teacher and researcher, Beck created

the famous School of Physiology at the University of Lemberg, which has delivered many prominent physiologists.



Fig. 3. Adolf Beck as a young man at the time when he was appointed to the position of a professor at the University of Lemberg. 1894.

In October 1895, Beck gave his inaugural lecture, translated later into English, ‘The phenomena of life and the ways of investigating them’. In his maiden speech, he announced his plans with respect to the research topics, strategies, innovations, and teaching approaches. He did this by starting from a philosophical-historical perspective, but then translated his views into pragmatic and feasible approaches. Years later, he revealed to his second daughter Jadwiga Beck-Zakrzewska how important this first lecture as a Professor was for him, and how long he had worked on it. His success at the University of Lwów demonstrated his visionary views. He performed and published multiple experiments and gave many lectures in front of a full lecture hall. It was nevertheless unavoidable that this intelligent, wise and visionary man soon was offered the position of the Dean of the Medical Faculty. That was in the period of

1904-1905; his appointment to the position of the Rector of the University followed years later, in 1912-1913.

The turbulent history of Lemberg-Lwów-Lviv is reflected in the life of Adolf Beck. The relative peace in Galicia disappeared with the start of the World War I when its capital, Lwów, was occupied by Russian troops. That was in 1914, during Beck’s second term as a Rector. Beck did everything in his power to preserve all possessions of the university in order to continue scientific work and education. However, this came to an end when Professor Beck, together with many other leading scientists and representatives of the city, was arrested by the Russian army and imprisoned in a camp in Kyiv. Due to the efforts of the Russian Nobel laureate Ivan Pavlov, a friend of Beck’s teacher Cybulsky, Beck was released in August 1915 and arrived back in Lwów after a long travel in 1916. He became the Dean of the Medical Faculty again, from 1916 to 1917. World War I ended with a collapse of the Habsburg, the German and the Russian empires and the consequence was that an independent Poland came into



Fig. 4. Adolf Beck as the Dean of the Medical Faculty of the University of Lwów in 1904.

being. This happened in 1919. In this glorious year for Poland, Beck lost his mentor and friend Napoleon Cybulski, with whom he had performed many valuable experiments and written an important textbook on human physiology.



Fig. 5. *Left photo:* Adolf Beck (*on the left*) and Napoleon Cybulski (*on the right*) writing the textbook „Fizjologia człowieka“ („Human Physiology“). This book appeared in 1915 and was a popular must-read among medical students. The photo was made in 1911 at Beck’s old department at the Jagiellonian University in Kraków. *Right:* Adolf Beck (*front row left*) and his closest colleague Gustav Bikeles (*front row middle*) photographed around 1918 during their electrical brain recordings of a rabbit at the Department of Physiology of the University of Lemberg.

A period of intensive research and delivering lectures followed along with the leadership at the Department of Physiology. Beck was deeply involved into scientific life and conducted many interesting practical courses. Beck was an enthusiastic teacher and his students liked him. All the time he lived in Asnyka street, 4 (presently Bohomoltsia St., 4) in the shadow of the university. He did his scientific writings mostly at home. Despite all his scientific endeavors, Beck had a strong family and social life. He was interested in music and played violin and was accompanied by his wife playing the piano. In 1932, Beck retired and gave the leadership of the Department to his former student Wiktor Ty-chowsky. In 1935, he received an honorary degree for his high merits during his 40-year long affiliation with the University of Lwów. Moreover, he received several titles and awards from scientific societies and institutions. Dramatic were the deaths of his oldest daughter Zofia and his wife Regina Mandelbaum in 1939. Despite these tragic incidents, at 76, Adolf Beck was in a good mental spirit and a brilliant speaker, often at work for his previous department.

Then came the World War II. Life for Beck became even more troubled and dangerous than during the World War I. The dramas of the Beck family started with the arrest professor Kazimierz Zakrzewski, the husband of Beck’s second daughter Jadwiga, by the Gestapo, and his subsequent execution in Palmiry at the beginning of 1941. In Lwów, Beck himself was in great danger. Nazis occupied the city and Beck, who was of Jewish origin, suffered much humiliation. When the extermination of the Jews started and it be-



Fig. 6. This photo shows Adolf Beck (the second person on the left in the second row), together with other hostages of the Russian Army 10 years after their release from their imprisonment in Kyiv. 1925.

came too dangerous, Beck was brought by his son Henryk and former colleague Zdzisław Bieliński to a hiding place at the Aryan side of the city. However, just before his 80th birthday, Beck was betrayed and Henryk could just hand his father a capsule with cyanide giving him the opportunity to commit suicide before the Nazis could send him to the gas chamber. In the chaos of Beck's arrest, eyewitnesses Henryk and Bielinski could escape but died shortly thereafter. Bieliński was killed by an explosion and Henryk Beck died of a heart failure in 1946, after his life threatening struggle in the Warsaw Uprising. Hence, the exact day of Beck's death in August 1942 got lost and it is not known where he is buried or where his grave is. Jadwiga finished her daughter's memoirs to her father as follows:



Fig. 7. This picture of the grave of Adolf Beck's son Henryk who is buried together with his wife Jadwiga z Trepków Beckowa is a tribute to the unknown graveyard of Adolf Beck. The only survivor of the Beck's family was his daughter Jadwiga Beck-Zakrzewska (born 1901), who died at an old age in Kraków. Her son, Bogusław Zakrzewski, Beck's only grandson, passed away being childless.

‘His death was painfully tragic: in 1942, in Lwów, when this magnificent, strong man had reached the age of 80, after a beautiful and dedicated life, he took poison at the moment when the Germans came for him’.

This year 2015 marks 120 years of Adolf Beck’s appointment to the position of professor at the University of Lemberg-Lwów and beginning of his impressive career with his inaugural lecture. In fact, he had already developed a methodology for brain research in his graduation work in Kraków. In Lwów, he made some new findings with the help of EEG technique, a technique that is presently still one of the most applied methodologies for brain investigation. However, Beck has not obtained full credits for his research, although he was nominated for the Nobel Prize three times. After World War II, the eastern part of Galicia with Lwów, now Lviv, was annexed by the Soviet Union. Unfortunately, the regime in Moscow shut down the electrophysiological research, a type of research that earlier had blossomed in Eastern Europe with leading researchers such as Beck in Lwów, Cybulski in Kraków, Práwdicz-Neminsky in Kyiv, and Danilewsky in Kharkiv. The Soviet regime, however, opted for Pavlov’s concept, better fitting its concepts and ideas. This led to an ongoing neglect of physiologists studying electrical brain functions, while West-European scientists working in these fields could no longer have direct contacts with their East-European colleagues, implicating that their research slowly fell into oblivion, not only in Western Europe but also in the countries where they worked. This oblivion happened also to Beck and his work.

Nowadays, Adolf Beck attracts more and more attention as a great scientist. Interest began to rise when the expert in the history of electrical brain recordings, the late English professor Mary A.B. Brazier (1904-1995), translated Beck’s dissertation from Polish into the English language. However, this result was not yet too impressive. When I began electrophysiological research in the beginning of the sixties (in 1963, I performed my first electrical recordings on cockroaches, and later on cats and rats using self-made microelectrodes), I was highly interested in brain recording methodologies and techniques. From Mary Brazier, I learned more about these techniques and so I came to the trace of Beck. When I got a Polish student from Kraków, Jan Kaiser, who later became a professor at the Jagiellonian University, I started my frequent visits to the Jagiellonian University, where I later became a visiting professor. To my surprise, work and personality of Adolf Beck was not more than a footnote in electroencephalography. In order to collect more information on Beck, I travelled to Lviv in October 1996, a little more than 100 years later than Beck. At the university there, I met Professor Oksana Zayachkivska, who appeared to be a Beck-expert, with a ready collection of relevant information. This meeting launched an additional search for new historic and documentary material about the outstanding person-

ality of Adolf Beck. The result was that several publications by us have already shed some light on scientific and daily life, as well as on the character, of this great scientist, teacher and man (Coenen & Zayachkivska, 1998-2013). It is in this light that the publication of an English version of Beck's impressive inaugural lecture from 1895 prepared by Prof. O. Zayachkivska must be considered. Scientific views and perspectives of the great mind of Beck are again brought to the attention of contemporary scientists in the field of Physiology and Neuroscience.

REFERENCES

1. Coenen A, Fine E, Zayachkivska O., 2014. Adolf Beck: A Forgotten Pioneer in Electroencephalography. *Journal of the History of the Neurosciences*. 3, 23(3), 276–86.
2. Coenen A, Zayachkivsky O, Bilski R., 1998. In the footsteps of Beck: the desynchronization of the electroencephalogram. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*. 30, 106(4), 330–5.
3. Coenen A, Zayachkivska O., 2013. Adolf Beck: A pioneer in electroencephalography in between Richard Caton and Hans Berger. *Advances in Cognitive Psychology*. 9(4), 216.
4. Coenen AM, Zayachkivska O., 2013. Adolf Beck, Co-Founder of the EEG: An Essay in Honour of his 150th Birthday. Gaj K, editor. Department of Physiology of the Jagiellonian University Medical College.
5. Zayachkivska O, Gzhegotsky M, Coenen A., 2012. Impact on electroencephalography of Adolf Beck, a prominent Polish scientist and founder of the Lviv School of Physiology. *International Journal of Psychophysiology*. 31, 85(1), 3–6.
6. Zayachkivska O, Gzhegotsky M, Coenen A., 2013. The contribution of Adolf Beck to Physiology (to 150-anniversary from his birth). In *Proceedings of The Physiological Society*. The Physiological Society.
7. Zayachkivska O., 2013. The world of Adolf Beck by eyes of Henryk Beck: total unofficial, Lviv, BaK.

Стаття надійшла 25. 10. 2015
Після доопрацювання 06. 11. 2015
Прийнята до друку 15. 12. 2015

УДК 612+612.8)(091)(092)

Adolf BECK

LIFE PHENOMENA AND THEIR METHODS OF INVESTIGATION

The inaugural lecture of Dr. Adolf Beck, Professor of Physiology Department
of University of Lwów given at the 29th of October 1895*

Dear Gentlemen!

The first year of doctor education in our local department gives you a possibility to study the phenomena that take place in the human organism. The profound knowledge of descriptive anatomy, shape and structure of organs constituting organism is crucial for the understanding of connections between the functions of different organs and the general picture they provide which is called „life“.

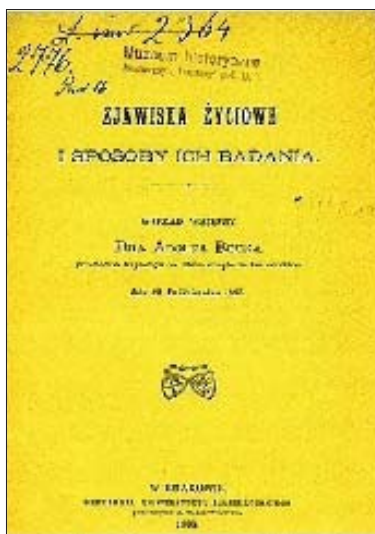
On the one hand, information obtained from the complementary sciences, especially such disciplines as physics and chemistry will help you, at least partially, understand conditions, rules and actions of life functioning.

Equipped with such information, you will proceed to study one of the most important branches of Medical Science, which is the subject of my lectures.

A Physiologist is the name nature explorers have born since antiquity. The difference between physiology and physics had not established at that time. Moreover, the meaning of the word “physiology” was coined just in the last century, therefore splitting those two, leaving exploration of inorganic world to physics whereas research of living, organic matters to physiology.

* Translation into English and comments by Oksana Zayachkivska: Beck A. Zjawiska życiowe i sposoby ich badania. Wykład wstępny D^{ra} Adolfa Becka profesora fizjologii w Uniwersytecie Lwowskim dnia 29 Października 1895 / Adolf Beck. – Kraków: Drukarnia Uniwersytetu Jagiellońskiego, 1895. – 17 s.

By now, we may encounter many connections between those two disciplines as if two streams were coming from one source coming closer and closer to each other and creating an impression that one day these two streams will merge into one single river.



This is the cover page of the booklet with the first Beck's lecture delivered in 1895 at the University of Lwów.

From now on, it is not sufficient to consider physics and chemistry to be complementary sciences. We will say that physiology is, in fact, applied physics and chemistry.

During my lectures, you will see that chemical and physical principles are referring to the inorganic world and can be also applied to see phenomena that take part in living organisms, the exploration of which will henceforth be our main task.

The belief of Plato¹, Aristotle² and others that phenomena taking place in living creatures are the influence of some higher stimulus which appears to be immaterial and influences the matter of the organism in a mysterious way prevailed since antiquity, throughout the Middle Ages and until the beginning of the present century. That concept received a

¹ Plato, (424/423 BC–348/347 BC) was a Classical Greek philosopher, mathematician, writer of philosophical dialogues, and founder of the Academy in Athens, the first institution of higher learning in the Western world.

² Aristotle (384 BC–322 BC) was a Greek philosopher and polymath, his writings cover many subjects, including physics, metaphysics, biology, and zoology. Aristotle's classification of living things contains some elements that still existed in the 19th century. What the modern zoologist would call vertebrates and invertebrates, Aristotle called 'animals with blood' and 'animals without blood' (he was not to know that complex invertebrates do make use of hemoglobin, but of a different kind from vertebrates).

scientific form at the beginning of the century from Stahl³, who named it vitalism and animalism.

Stahl, nonetheless a great chemist, was against the thoughts of the so-called iatrochemists, who were trying to explain every aspect of life with the chemical notions. He claimed, that not only forces, whose outcome is life, are different from chemistry and physics, but they are also poles apart, antagonistic. Moreover he speculated that the force of life is in constant fight with chemical and physical forces, which aim to destroy the organism.

According to Stahl, life is apparently a set of victories of life forces over the powers ruling the inanimate world, whereas death comes when life faces failure and loses the fight. Then the inanimate world power starts their process of destruction (decay, decomposition, rotting, which were considered strictly chemical).

The theory of forces was unsettled when Lavoisier⁴ and Laplace⁵ proved that heat

³ Stahl Georg Ernst (1659–1734) was a German chemist and physician. Having graduated in medicine at the University of Jena in 1683, he became court physician to Duke Johann Ernst of Sachsen Weimar in 1687; from 1694 to 1716 he held the chair of medicine at Halle, and was then appointed physician to King Friedrich Wilhelm I of Prussia in Berlin. He hypothesized that all matter had a vital force, or a soul of sorts and also propounded a view of fermentation. He burned wood, and crediting the lower mass of the ashes compared to the original wood to the leaving of the vital force, because the wood had been killed in the process of burning. Moreover, he professed an animistic system, in opposition to the materialism of Hermann Boerhaave and Friedrich Hoffmann.

⁴ Lavoisier Antoine (1743–1794), the «father of modern chemistry,» was a French nobleman prominent in the histories of chemistry and biology. He named both oxygen (1778) and hydrogen (1783) and predicted silicon (1787). He helped construct the metric system, put together the first extensive list of elements, and helped to reform chemical nomenclature. He was also the first to establish that sulfur was an element (1777) rather than a compound. He discovered that, although matter may change its form or shape, its mass always remains the same. Lavoisier demonstrated the role of oxygen in the rusting of metal, as well as oxygen's role in animal and plant respiration. Working with Pierre-Simon Laplace, Lavoisier conducted experiments that showed that respiration was essentially a slow combustion of organic material using inhaled oxygen. Lavoisier's explanation of combustion disproved the phlogiston theory, which postulated that materials released a substance called phlogiston when they burned. Lavoisier investigated the composition of water and air, which at the time were considered elements. He determined that the components of water were oxygen and hydrogen, and that air was a mixture of gases, primarily nitrogen and oxygen. Lavoisier used careful measurement and thoughtful experiments to turn chemistry into a science. He also explained the experiments of others, such as Joseph Priestley's discovery of oxygen and Henry Cavendish's production of water from hydrogen and oxygen. Lavoisier used the results of other chemists and his own experiments to create the modern theory of fire and to explain the role of air in combustion and respiration.

⁵ Laplace Pierre-Simon, marquis de Laplace (1749–1827) was a French mathematician and astronomer whose work was pivotal to the development of mathematical astronomy and statistics. He summarized and extended the work of his predecessors in his five-volume *Mécanique Céleste* (Celestial Mechanics) (1799–1825). This work translated the geometric study of classical mechanics to one based on calculus, opening up a broader range of problems. In statistics, the so-called Bayesian interpretation of probability was developed mainly by Laplace. Laplace formulated Laplace's

production in a human happened due to the process of burning something similar to oxidation, therefore, oxygen coming from respiration is to burn carbon and hydrogen out of which an organism consists. Hence, the two separate processes for the organic and inorganic aspects are in fact just one.

Thenceforth, thanks to discoveries in the field of life processes taking place due to laws of physics and chemistry, such as blood circulation and chemistry of digestion, the idea appeared that both organic and inorganic processes were driven, in fact, by the same force.

The importance of energy conservation issue for functions of organic world gives us, without any doubt, the right to claim that all processes taking place in living organisms may be explained on physicochemical grounds.

It is striking that the name of brilliant physiologist and physicist Helmholtz⁶ is strongly connected with the energy conservation law, which drove physics and physiology to a different path. It is almost certain that his experience of heat production during muscle activity and rotting and fermentation, a purely biological research, led the abovementioned scientist to his famous work on energy conservation.

Currently, we are aware that the processes taking place in living organisms and in the entire nature are related to energy transformation.

As you know, according to Thompson⁷, energy gathered in constant amount is in an endless dissipation process relying on ceaseless transformation, completed with heat production. Such process is to be finalised after some time with the balance of temperature.

Therefore the entire complex of life phenomena of both humans and animals relies on energy transformation. Such alteration takes place in all organisms regardless of species, starting from unicellular organisms. Constant motion, mechanical work, and, therefore, constant heat production make animals called warm blooded and maintain constant body temperature regardless of the ambient temperature.

equation, and pioneered the Laplace transform that appears in many branches of mathematical physics, a field that he took a leading role in forming. The Laplacian differential operator, widely used in mathematics, is also named after him. He restated and developed the nebular hypothesis of the origin of the solar system and was one of the first scientists to postulate the existence of black holes and the notion of gravitational collapse.

⁶ von Helmholtz Hermann Ludwig Ferdinand (1821–1894) was a German physician and physicist who made significant contributions to several widely varied areas of modern science. In physiology and psychology, he is known for his mathematics of the eye, theories of vision, ideas on the visual perception of space, color vision research, and on the sensation of tone, perception of sound, and empiricism. In physics, he is known for his theories on the conservation of energy, work in electrodynamics, chemical thermodynamics, and on a mechanical foundation of thermodynamics.

⁷ Thompson - Sir Benjamin Thompson (1753–1814) was an American-born British physicist and inventor who developed the idea that heat is a form of kinetic energy that was the part of the 19th century revolution in thermodynamics.

The abovementioned metamorphosis in organisms, however, progresses under different conditions than in the inorganic world, where it is usually a consequence of chemical issue. That is the cause why the issue of those changes, and hence the issue of life itself, could not be acknowledged. These conditions remain unknown.

The issue of burning in the organism is different than in the case of burning of inorganic objects. Oxidation, as all chemical processes in an organism, takes place at a relatively low temperature, at which the objects with high oxygen content are usually burnt. As you know, objects burn faster in pure oxygen than in the atmospheric air, however, Lavoisier⁸ and Seguin⁹ showed, that organisms, regardless of whether they breathe air or pure oxygen, have the same burning capacity. In addition, a living cell accepts the amount of oxygen needed, not more, not less, regardless of the supply. Therefore, if we deliver less oxygen, it will be compensated for by a higher respiration rate.

Current researchers do not clarify the difference between chemical and physical processes occurring in the organisms and will not explain them soon despite numerous theories and hypotheses.

What seems rational is the fact that we face the state of shaky balance of particles constituting the organism, both of physical and chemical nature. We have reached such conclusion basing on the fact that little is demanded to trigger some processes.

Muscle prick with a needle evokes contraction of the mentioned muscle, hence motion, mechanical work, heat production, CO₂ release, and finally electric motion in the form of current. Therefore, even a small stimulus triggers a sequence of physical and chemical events whose sum of energy is much bigger than the one contained in the stimulus itself.

In the rifle prepared to shoot, the energy is already gathered and needs just a spark to give a bullet certain speed. Energy in the gunpowder is dormant. Therefore, we may, in a similar manner, imagine life processes, which are also the result of some forms of energy release.

In fact, together with the development of our research we increasingly come to the conclusion that in order to trigger each and every organism activity, a stimulus of some sort is needed. The stimulus may be of endogenous and exogenous nature although in our research we encountered stimuli considered as automatic, being evoked spontaneously.

That, however, does not explain to you, Gentlemen, the nature of life processes, does not give a reason why we classify the processes into chemical and physical, neither does it

⁸ Lavoisier - Antoine-Laurent de Lavoisier (1743–1794) was a French nobleman and chemist central to the 18th-century chemical revolution and had a large influence on Chemistry and Biology, discovering of the role oxygen plays in vital processes.

⁹ Seguin - Armand Séguin (1767–1835) was a French chemist and physiologist, experimental partner of Lavoisier in study thermodynamic laws in body weight control.

explain why those processes occur. Hence, even though we may examine almost precisely the work of the stimulated muscle, measure amount of heat and indicate which processes are physical and which ones are chemical, and describe the electric current changes, we are not capable of pointing out the reason for all those changes.

This is the hurdle that we hope to overcome in future with the use of new methods.

Maybe in future we will find out that there are some other types of energy in the organisms, and not the mysterious Stahl's life power.

Now, I would like to speak about the methodology that we use in the current physiological research.

The first and the simplest method is direct observation with the use of senses, where we use all of them, mainly sight, hearing and touch. Proper observation is a crucial condition of examination for both physiological and generally physical research. That is so, because in future you, Gentlemen, will observe deviations in those functions and diagnose diseases on grounds of proper observations. Therefore you have to practice a lot in order not to allow any single change in normal function escape your attention!

Observation of the organism allows us to get acquainted with functions of organs and their correlation with the outside world. A mere observation, however, is not sufficient. Most of the organs that are crucial for life are hidden in the cavities and opening those cavities is the only way to get access to them. For that purpose, we use animals; examining their guts we observe their functions, hence, coming to conclusions about functions of human organs.

Examination of some organs might be most comfortable after their removal from the organism. That is, however, a simplification because the phenomena under analysis are separated from other phenomena that might or might not affect it simultaneously. It is to be noted that the examined organ or tissue should be alive. Therefore, the organs extracted from cold-blooded animals are most useful for that purpose, since they preserve their functions in a certain environment for a certain time after extraction. Such observation, whether of entire organism or single organs, does not bring us to our goal due to the inaccuracy of our sensory systems. The required level of accuracy may only be achieved by using specialized equipment. Microscope, which was found very useful in morphology, seems to be perfect for physiological observations, for example in observing microcirculation.

Unreachable for our senses are the current electric changes that take place in some tissues and organs. We can get acquainted with them by means of a galvanometer, electrometer or telephone. Similarly, we do not have the ability to estimate absolute temperature, though, however, we have thermometers, both mercury and electric ones.

We use equipment for graphic representation and recording of certain phenomena, which gives us the possibility to analyse them more closely.

You will learn more facts about those methods during your detailed physiology lectures. Those methods are not very different from those used in chemistry or physics, however, small modifications will allow us to dwell on the knowledge of physiology.

All I was talking about referring to physiological examination is not sufficient for complete explanation of life phenomena. A profound knowledge of as many properties of the organism, as is only possible is necessary to understand the underlying causes of life functions. We need to answer many questions addressed to nature: How will a certain organ act if we introduce a certain change?

The art of experiment lies in modification of conditions, in asking many questions, and forcing the nature to answer them.

Gentlemen, you have got acquainted with the paths that physiology takes to get to the truths hidden in nature, as well as with the methods it uses to determine the laws of life functions.

With the development of ours science, more and more facts are being gathered simultaneously multiplying the amount of examination methods aimed at revealing mysteries. The amount of research instruments is increasing and the instruments themselves are constantly being modified for the use of this facility.

Such modern and beautiful facility is now given to the Faculty of Medicine thanks to the generosity of the lovingly ruling Monarch¹⁰.

The constructed and furnished facility is now amongst the top facilities around the world and it is here to help achieve two goals: facilitation of education process and research work. Both of these aims were taken into account, and I hope that this facility will allow us to fulfil them. You are welcome to take advantage of such opportunities to make your work fruitful.

To sum up, I would like to use the words by du Bois-Reymond¹¹: “Physiology is mostly a way of thinking. You will come to know the phenomena of nature, explain them, and connect their details”.

Whoever will walk through lectures, laboratory classes and seminars will surely be, in future, as a doctor, deprived of thoughtlessness, routine and slow speculative philosophy.

¹⁰ Monarch - Franz Joseph I or Francis Joseph I (1830–1916) was Emperor of Austria, King of Hungary, Croatia and Bohemia.

¹¹ Emil du Bois-Reymond (1818–1896) was a German physician and physiologist, the discoverer of nerve action potential, and the father of experimental electrophysiology.

МІЖНАРОДНІ ПУБЛІКАЦІЇ УКРАЇНСЬКИХ АВТОРІВ

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

[et al] (2015)

Biomed. Chromatogr. 29: 328–332 (IF=1.723)

The characteristics of gallium selenide with a ferroelectric liquid crystal in between its layers are studied. The liquid crystal consists of an achiral smectic (a derivative of phenyl benzoate) and a chiral component. The frequency behavior of the specific impedance, permittivity, and loss tangent at different temperatures, in a magnetic field, and under illumination are found.

Bilyy R.

Glycopolymers as Antiadhesives of *E. coli* Strains Inducing Inflammatory Bowel Diseases

[et al] (2015)

Biomacromolecules. 16: 1827–1836. (IF=5.750)

n-Heptyl α -D-mannose (HM) is a nanomolar antagonist of FimH, a virulence factor of *E. coli*. Herein we report on the construction of multivalent HM-based glycopolymers as potent anti-adhesives of type 1 piliated *E. coli*. We investigate glycopolymer/FimH and glycopolymer/bacteria interactions and show that HM-based glycopolymers efficiently inhibit bacterial adhesion and disrupt established cell-bacteria interactions in vitro at very low concentration (0.1 μ M on a mannose unit basis). On a valency-corrected basis, HM-based glycopolymers are respectively one hundred and one million times more potent than HM and D-mannose for their capacity to disrupt the binding of adherent-invasive *E. coli* to T84 intestinal epithelial cells. Finally we demonstrate that the anti-adhesive capacities of HM-based glycopolymers are preserved ex vivo in the colonic loop of a transgenic mouse model of CD. All together, these results underline the promising scope of HM-based macromolecular ligands for the anti-adhesive treatment of *E. coli* induced inflammatory bowel diseases.

Bilyy R.

The Pathogenicity of Anti- β 2GP1-IgG Autoantibodies Depends on Fc Glycosylation

*[et al] (2015)**Journal of Immunology Research, Article ID 638129, 1–12 (IF=2.934)*

To analyze the glycosylation of anti- β 2GP1, we investigated purified IgG from healthy children, patients with APS, and asymptomatic adult carriers of antiphospholipid antibodies. We observed that in the sera of healthy children and of patients with APS, IgG3 and IgG2 were predominant, respectively. The potentially protective anti- β 2GP1-IgM was lower in the sera of healthy children. Although anti- β 2GP1-associated C1q did not differ between children and patients with antiphospholipid syndrome, the associated C3c was significantly higher in the sera of healthy children. This indicates a more efficient clearance of anti- β 2GP1 immune complexes in the healthy children. This clearance is not accompanied by inflammation or coagulatory events. It is likely that the most important pathogenic factor of the anti- β 2GP1-IgG is related to the different glycosylation observed in healthy and diseased individuals. We detected a significantly higher sialylation of anti- β 2GP1-IgG isolated from the sera of healthy children and asymptomatic adults when compared with that of patients with clinically apparent antiphospholipid syndrome. Low sialylated IgG reportedly ameliorates inflammation and inflammation promotes hyposialylation. Thus, both reactions create a vicious circle that precipitates the pathology of the antiphospholipid syndrome including thrombus-formation. We conclude that the increased sialylation of anti- β 2GP1-IgG of sera of healthy individuals limits their pathogenicity.

Bilyy R.

Surface Plasmon Resonance (SPR) for the Evaluation of Shear-Force-Dependent Bacterial Adhesion

*[et al] (2015)**Biosensors. 5(2):276–287*

The colonization of *Escherichia coli* (*E. coli*) to host cell surfaces is known to be a glycan-specific process that can be modulated by shear stress. In this work we investigate whether flow rate changes in microchannels integrated on surface plasmon resonance (SPR) surfaces would allow for investigating such processes in an easy and high-throughput manner. We demonstrate that adhesion of uropathogenic *E. coli* UTI89 on heptyl α -d-mannopyranoside-modified gold SPR substrates is minimal under almost static conditions (flow rates of $10 \mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$), and reaches a maximum at flow rates of $30 \mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ ($\approx 30 \text{ mPa}$). This concept is applicable to the investigation of any ligand-pathogen interactions, offering a robust, easy, and fast method for screening adhesion characteristics of pathogens to ligand-modified interfaces.

Key words: *surface plasmon resonance (SPR), shear force enhancement, flow rate, Escherichia coli (E. coli), carbohydrates.*

Bilyy R.

**Can we use rare-earth nanocrystals
to target glycans for the visualization of melanoma?**

[et al] (2015)

Nanomedicine 10(13), 1997–2000. (IF=5.413)

Neutrophil extracellular trap (NET) formation contributes to gout, autoimmune vasculitis, thrombosis, and atherosclerosis. The outside-in signaling pathway triggering NET formation is unknown. Here we show that the receptor-interacting protein kinase (RIPK)-1-stabilizers necrostatin-1 or necrostatin-1s and the mixed lineage kinase domain-like (MLKL)-inhibitor necrosulfonamide prevent monosodium urate crystal- or PMA-induced NET formation in human and mouse neutrophils. These compounds do not affect PMA- or urate crystal-induced production of reactive oxygen species (ROS). Moreover, neutrophils of chronic granulomatous disease patients are shown to lack PMA-induced MLKL phosphorylation. Genetic deficiency of RIPK3 in mice prevents MSU-crystal-induced NET formation in vitro and in vivo. Thus, neutrophil death and NET formation may involve the signaling pathway defining necroptosis downstream of ROS production. These data imply that RIPK1, RIPK3, and MLKL could represent molecular targets in gout or other crystallopathies. This article is protected by copyright. All rights reserved.

Bolshakova S., Belyaev M., Bulavin V., Brudnyi V., Chekanov V.

**Experimental Evaluation of Stable Long Term Operation of Semiconductor
Magnetic Sensors at ITER Relevant Environment**

[et al] (2015)

Nuclear Fusion. 55.(8): P. 083006–083014. (IF=3.062)

The paper deals with radiation resistant sensors and their associated measuring instrumentation developed in the course of R and D activities carried out in the framework of an international collaboration. The first trial tests of three-dimensional (3D) probes with Hall sensors have been performed in European tokamaks TORE SUPRA (2004) and JET (2005). Later in 2009 six sets of 3D probes were installed in JET and now continue to operate. The statistical analysis performed in 2014 on the basis of the JET database have demonstrated stable long term operation of all 18 sensors of 3D probes. The results of measurements conducted at the neutron fluxes of nuclear reactors have demonstrated the operability of the sensors up to high neutron fluences of $F > 10^{18} \text{ n} \cdot \text{cm}^{-2}$ that exceeds the maximum one for the locations of steady state sensors in ITER over its total lifetime.

*Cherkas A.***Targeted 25-Hydroxyvitamin D3 1 α Hydroxylase Adoptive Gene Therapy Ameliorates DSS-induced Colitis without Causing Hypercalcemia in Mice***[et al] (2015)**Molecular Therapy. 23(2): 339–351 (IF=6.227)*

Systemic 1,25(OH)₂D₃ treatment ameliorating murine IBD could not be applied to patients because of hypercalcemia. We tested the hypothesis that increasing 1,25(OH)₂D₃ synthesis locally by targeting deletion of the 1 α -hydroxylase gene (CYP27B1) to the inflamed bowel would ameliorate IBD without causing hypercalcemia. Our targeting strategy is the use of CD11b(+)/Gr1(+) monocytes as the cell vehicle and a macrophage-specific promoter (Mac1) to control CYP27B1 expression. The CD11b(+)/Gr1(+) monocytes migrated initially to inflamed colon and some healthy tissues in DSS colitis mice; however, only the migration of monocytes to the inflamed colon was sustained. Adoptive transfer of Gr1(+) monocytes did not cause hepatic injury. Infusion of Mac1-CYP27B1-modified monocytes increased body weight gain, survival, and colon length, and expedited mucosal regeneration. Expression of pathogenic Th17 and Th1 cytokines (IL-17a and IFN- γ) was decreased, while expression of protective Th2 cytokines (IL-5 and IL-13) was increased, by the treatment. This therapy also enhanced tight junction gene expression in the colon. No hypercalcemia occurred following this therapy. In conclusion, we have for the first time obtained proof-of-principle evidence for a novel monocyte-based adoptive CYP27B1 gene therapy using a mouse IBD model. This strategy could be developed into a novel therapy for IBD and other autoimmune diseases. *Molecular Therapy* (2014); doi:10.1038/mt.2014.201.

*Chopyak V., Stoika R.***Calf thymus histone-conjugated magnetic poly(2-oxoethyl methacrylate) microspheres for affinity isolation of anti-histone IgGs from the blood serum of patients with systemic lupus erythematosus.***[et al] (2015)**RSC Advances. 5: 63050–63055 (IF=3.84)*

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a heterogeneous, inflammatory and multisystem autoimmune disease in which antinuclear antibodies are present in blood often years before clinical symptoms occur. Isolating the antibodies is thus of crucial importance to confirm the diagnosis and prognosis of patients with some autoimmune diseases. Isolation can be performed advantageously using magnetic microspheres, which offer easy and quick manipulation with a magnet and avoid sample dilution. Here, we developed calf thymus histone-conjugated magnetic poly(2-oxoethyl methacrylate) (POEMA-His) microspheres using a multiple-stage swelling technique followed by His immobilization. Magnetic POEMA-His microspheres were characterized using scanning and transmission electron microscopy, SQUID, ATR FT-IR spectroscopy, elemental analysis and atomic absorption spectrometry. The microspheres were successfully used for rapid purification of the anti-histone immunoglobulins (IgGs) from blood serum samples of a cohort of systemic lupus erythematosus patients.

Fedorov V.

**Characteristics of leukocyte profile of blood and criteria sirs
in patients with abdominal sepsis**

[et al] (2015)

The Pharma Innovation. 3: 68–70

Results of surgical treatment of 284 patients with acute appendicitis, cholecystitis, infected pancreatic necrosis and perforation of the stomach ulcer or duodenal ulcer were analyzed. All patients were divided into two groups: I - 100 patients with abdominal sepsis (35.2%) and II - 184 - without it. The study found that abdominal sepsis developed significantly more often in elderly and senile patients Postoperative complications and mortality are significantly more frequently encountered in patients with AS, respectively, 8.6% versus 2.8% and 10% versus 1.6% Abdominal sepsis resulted in a high level of LII and reduction of the absolute number of lymphocytes, which can be considered an objective evidence of potentiated endogenous intoxication and immunosuppression..

Key words: *acute abdominal surgical pathology, abdominal sepsis, the criteria for SIRS, leukocyte profile. 1.*

Iefremova U., Lychkovska N., Fafula R., Vorobets Z.

**Characteristic of NO-synthase of peripheral blood lymphocytes
of patients with rheumatic pathology**

[et al] (2015)

Journal of Medical Science. 84(1): 46-54

It is known that NO is a ubiquitous mediator which acts as a universal modulator of various functions in organism and is produced by three isoforms of NO synthase. Nowadays the role of NO in the development of autoimmune diseases is actively studied. However, it remains unclear the biochemical and biophysical mechanisms of disturbances of NOS activity in blood lymphocytes at autoimmune process. The aim of present work is to study the kinetic properties of NO-synthase of peripheral blood lymphocytes of patients with rheumatic pathology. The study was carried out on peripheral blood lymphocytes isolated from patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. NOS activity was determined on the saponin-permeabilized blood lymphocytes. The difference between the values of NADPH oxidation with L-Arg and with inhibitor L-NAME reflects the value of the NADPH oxidation, ie total NOS activity. The kinetic properties of NO-synthase in peripheral blood lymphocytes of patients with rheumatic pathology were studied. It was found that the development of rheumatic pathology is associated with an imbalance in the NO synthesis and changes of kinetic parameters of NOS. It was shown that reduction in eNOS activity is accompanied by a sharp increase in activity of its inducible form. It was established that inhibition of eNOS occurs by noncompetitive type. NO production in lymphocytes of patients with rheumatic diseases is mainly realized by iNOS, whereas under normal physiological conditions endothelial form of the enzyme is being involved.

Key words: *NO-synthase, nitric oxide, lymphocytes, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis.*

Shatynska-Mytsyk I.

**Anticancer Activity of Essential Oils:
Targeting of Protein Networks in Cancer Cells**

[et al] (2015)

Asian Pac. J. Cancer Prev., 15/DOI 10.7314/APJCP.2014.15. (IF= 2.51)

Cancer is a multifaceted and genomically complex disease and research over decades has gradually and sequentially shown that essential biological mechanisms including cell cycle arrest and apoptosis are deregulated. The benefits of essential oils from different plants have started to gain appreciation as evidenced by data obtained from cancer cell lines and xenografted mice. Encouraging results obtained from preclinical studies have attracted considerable attention and various phytochemicals have entered into clinical trials.

Key words: *essential oils, cancer, apoptosis, signaling.*

Shatynska-Mytsyk I.

The Impact of thyroid hormone replacement therapy on left ventricular diastolic function in patients with subclinical hypothyroidism

[et al] (2015)

J. Endocrinol. Invest., 40618 DOI 10.1007/s40618-015-0262-2. (IF=1.448)

OBJECTIVE: Subclinical hypothyroidism (SH) is associated with a moderately elevated risk of heart failure events among older adults. The objective of our prospective study was to assess the impact of thyroid hormone replacement therapy (HRT) with low doses of L-thyroxine (6.25-25 µg/day) on left ventricular diastolic function in patients with SH.

MATERIALS AND METHODS: 33 patients with SH and 25 healthy controls were involved. All participants underwent standard echocardiography and Doppler imaging at baseline and, the patient group, also after a course of HRT.

RESULTS: At baseline, patients with SH showed significantly lower E (0.79 ± 0.22 vs. 0.93 ± 0.19 , $p < 0.001$), E/A ratio (1.19 ± 0.29 vs. 1.31 ± 0.25 , $p < 0.003$), and higher intraventricular septum thickness (IVST) (0.99 ± 0.14 vs. 0.89 ± 0.18 , $p < 0.001$) in comparison with healthy controls. After 6 months of therapy, the E/A ratio underwent significant increase (1.28 ± 0.21 vs. 1.19 ± 0.29 , $p < 0.001$), while the IVS displayed a robust reduction (0.92 ± 0.16 vs. 0.99 ± 0.14 , $p < 0.001$).

CONCLUSIONS: HRT with low-dosed L-thyroxine may improve left ventricular diastolic function in patients with SH.

Tkach I.R., Sosnina K.O., Huleyuk N.L., Terpylyak O.I., Zastavna D.V., Akopyan H., Weise A., Kosyakova N., Liehr T.

Contribution of chromosomal abnormalities and genes of the major histocompatibility complex to early pregnancy losses

[et al] (2015)

Biopolymers and Cell. 31(1): 38–45

Aim. The determination of chromosomal abnormalities in samples from early pregnancy losses and allelic polymorphism of HLA-DRB1 and DQA1 genes in couples with recurrent miscarriage. **Methods.** Banding cytogenetic and interphase mFISH analysis, DNA extraction by salting method, PCR, agarose gel electrophoresis. **Results.** Cytogenetic and molecular-cytogenetic investigations of SA material identified karyotype anomalies in 32.4% of cases with prevalence of autosomal trisomy – 42.65%, triploidy – 30.38% and monosomy X – 19.11%. Complex analysis of frequency and distribution of allelic variants of genes HLA-DRB1 and HLA-DQA1 allowed establishing the alleles DRB1*0301, DRB1*1101-1104 and DQA1*0501 to be aggressor alleles in women with recurrent pregnancy loss (RPL). The cumulative homology of allelic polymorphism of more than 50% of HLA-DRB1 and HLA-DQA1 loci between partners increases the risk of RPL by almost four times. **Conclusion.** The detected chromosome aneuploidies in the samples from products of conception and the changes in the major histocompatibility complex genes can cause the failure of a couples reproductive function and can lead to an early fetal loss.

Tolstyak Y., Kril I., Mahorivska I., Bila E., Stoika R., Herrmann M., Kit Y. and Bilyy R.

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

[et al] (2015)

Clinical and Experimental Immunology. Jan;179(1):17-23. doi: 10.1111/cei.12312. (IF=3.037)

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. In this study we assessed the possibility to facilitate dying cell clearance with the use of F(ab)₂ fragments of sialidase abzymes. Two sources of sialidase abzymes were used: (i) those isolated from sera of patients with SLE after preliminary screening of a cohort of patients for sialidase activity; and (ii) by creating an induced sialidase abzyme through immunization of a rabbit with synthetic hapten consisting of a non-hydrolysable analogue of sialidase reaction conjugated with bovine serum albumin (BSA) or keyhole limpet haemocyanin (KLH). Antibodies were purified by ammonium sulphate precipitation, protein-G affinity chromatography and size exclusion-high performance liquid chromatography (HPLC-SEC). Effect of desialylation on efferocytosis was studied using human polymorphonuclear leucocytes (PMN), both

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

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

*Zinchuk A., Holubovska O., Shkurba A., Hrytsko R.,
Vorozhbyt O., Richniak M., Herasun B.*

**Original inhibition method of excessive synthesis
of pro-inflammatory cytokine of tumour necrosis factor α**

[et al] (2015)

Cent Eur J Immunol. 40(3): 345-348. (IF= 0.28)

Influence on pro- and anti-inflammatory cytokines of an ill person is an urgent aspect of treatment of many diseases. For inhibition of synthesis of a high level of pro-inflammatory cytokines, medications which are recombinant monoclonal antibodies, especially to tumour necrosis factor α (TNF- α), are used. However, these methods of treatment require further improvement by elaborating new approaches with a wider spectrum of influence on the immune system.

A completely new method of reduction in high activity of TNF- α with the method of intradermal autoleukocyte immunization is presented in the article. Investigation was performed in a group of patients with psoriasis (24) with a high level of TNF- α in the blood (over 30 pg/ml). Simultaneously such investigation was performed on patients with psoriasis (9) without TNF- α detected (0 pg/ml).

As a result of immunization, a significant reduction in TNF- α occurred in all patients with its high level, in 16 (66.7%) from 24 patients – to 0-5 pg/ml. The level of reduction and duration of the achieved effect was of an individual character and requires further investigation. However, the achieved results prove the expediency of administration of this immunization method for patients requiring reduction of TNF- α synthesis.

However, the content of TNF- α in blood serum could not be detected in most patients with a low level of cytokine (in 6 from 9) after immunization (as well as before immunization), but an increase in its level from 0 to 5-8 pg/ml was observed in 3 patients. On the basis of the conducted research, the authors suggest that the influence of immunization on cytokine synthesis depends on the condition of immune cells and correlation of pro- and anti-inflammatory cytokines in a patient's skin.

Key words: *cytokines, TNF- α , intradermal autoleukocyte immunization, psoriasis, rheumatoid arthritis*

Zorenko Yu., Gorbenko V., Vasylykiv Ja., Zelenyj A.

Growth and luminescent properties of scintillators based on the single crystalline films of Lu₃-xGdxAl₅O₁₂: Ce garnet

[et al] (2015)

Materials Research Bulletin. 64: 355–363. (IF=2.288)

The work is related to the growth of scintillators based on the single crystalline films (SCF) of Ce³⁺ doped Lu₃-GdxAl₅O₁₂ mixed rare-earth garnets by Liquid Phase Epitaxy (LPE) method. We have shown, that full set of Lu₃-GdxAl₅O₁₂ SCFs with x values ranging from 0 to 3.0 can be successfully crystallized by the LPE method onto Y₃Al₅O₁₂ (YAG) substrates from the melt-solutions based on PbO-B₂O₃ flux. The absorption, X-ray excited luminescence, photoluminescence, thermoluminescence and light yield measurements, the latter under excitation by α -particles of ²³⁹Pu and ²⁴¹Am radioisotopes, were applied for their characterization.

B. Li, D.J. Baylink, M.H. Walter, K.H. Lau, X. Meng, J. Wang,
A. Cherkas, X. Tang, X. Qin

Targeted 25-hydroxyvitamin D₃ 1 α -hydroxylase adoptive gene therapy ameliorates DSS-induced colitis without causing hypercalcemia in mice

Molecular Therapy (Impact Factor: 6,23).

2015, Volume 23, Issue 2, Pages 339-351. DOI: 10.1038/mt.2014.201

Systemic 1,25(OH)₂D₃ treatment ameliorating murine inflammatory bowel diseases (IBD) could not be applied to patients because of hypercalcemia. We tested the hypothesis that increasing 1,25(OH)₂D₃ synthesis locally by targeting delivery of the 1 α -hydroxylase gene (CYP27B1) to the inflamed bowel would ameliorate IBD without causing hypercalcemia. Our targeting strategy is the use of CD11b(+)/Gr1(+) monocytes as the cell vehicle and a macrophage-specific promoter (Mac1) to control CYP27B1 expression. The CD11b(+)/Gr1(+) monocytes migrated initially to inflamed colon and some healthy tissues in dextran sulfate sodium (DSS) colitis mice; however, only the migration of monocytes to the inflamed colon was sustained. Adoptive transfer of Gr1(+) monocytes did not cause hepatic injury. Infusion of Mac1-CYP27B1-modified monocytes increased body weight gain, survival, and colon length, and expedited mucosal regeneration. Expression of pathogenic Th17 and Th1 cytokines (interleukin (IL)-17a and interferon (IFN)- α) was decreased, while expression of protective Th2 cytokines (IL-5 and IL-13) was increased, by the treatment. This therapy also enhanced tight junction gene expression in the colon. No hypercalcemia occurred following this therapy. In conclusion, we have for the first time obtained proof-of-principle evidence for a novel monocyte-based adoptive CYP27B1 gene therapy using a mouse IBD model. This strategy could be developed into a novel therapy for IBD and other autoimmune diseases.

*A. Cherkas, O. Abrahamovych, S. Golota, C. Pichler, A. Nersesyan,
V. Serhiyenko, N. Zarkovic, P. Eckl*

The correlations of glycated hemoglobin and carbohydrate metabolism parameters with heart rate variability in apparently healthy sedentary young male subjects

Redox Biology. 2015 Volume 5, Pages 301-307; DOI: 10.1016/j.redox.2015.05.007

INTRODUCTION: Sedentary lifestyle is a major risk factor for diabetes, cardiovascular and many other age-related diseases. Heart rate variability (HRV) reflects the function of regulatory systems of internal organs and may sensitively indicate early metabolic disturbances. We hypothesize that quantitative and qualitative changes of HRV in young subjects may reflect early metabolic derangements responsible for further development of clinically significant disease.

AIM: The aim of our study was to determine whether the parameters of carbohydrate metabolism (fasting blood glucose, HbA1c and surrogate insulin sensitivity/resistance indices) correlate with anthropometric data and HRV.

METHODS: The study group consisted of 30 healthy sedentary male subjects aged 20-40, nonsmokers, mainly office and research employees, medical staff and students. Athletes, actively training more than one hour per week, severely obese and men of physical work were excluded from the study. HRV parameters were derived from short term ECG records (five minutes intervals) in supine position and during orthostatic test. Anthropometric data included height, weight, body mass index (BMI), age and body composition (estimation by bioelectric impedance method). The fasting blood glucose, insulin and C-peptide, homeostatic model assessment (HOMA-IR) index and glycated hemoglobin (HbA1c) were evaluated. Linear correlation coefficient (r) was calculated using Statistica 10.0 software.

RESULTS AND DISCUSSION: HOMA-IR index correlated positively with body weight, visceral fat and BMI ($p=0.047$, 0.027 and 0.017 respectively). In supine position pNN50 positively correlated with glucose/insulin ratio ($p=0.011$) and heart rate with HOMA-IR ($p=0.006$). In orthostatic test negative correlations of HbA1c with standard deviation, total and low frequency power were determined ($p=0.034$, 0.400 and 0.403 respectively), which indicates a gradual worsening of functional capacity of cardiovascular system with low-grade increase (under the conventional threshold) of HbA1c.

CONCLUSIONS: In apparently healthy sedentary subjects HRV reduction correlates with the age advancement, subclinical deteriorations of carbohydrate metabolism and excessive fat accumulation.

Key words: *sedentary lifestyle, glycated hemoglobin, heart rate variability, insulin sensitivity, correlations.*

A. Cherkas, R. Zhuraev

A marked decrease in heart rate variability in Marfan syndrome patients with confirmed FBN1 mutations

Cardiology Journal 2015 Oct 27. doi: 10.5603/CJ.a2015.0076.

BACKGROUND: The studies on heart rate variability (HRV), an important predictor of all-cause mortality, in Marfan syndrome (MS), up to now have not been reported, especially in patients with FBN1 mutations.

METHODS: Among 18 MS patients with the phenotype of MS meeting inclusion criteria 15 have had a FBN1 gene mutation. Short ECG records were performed in the supine position and during orthostatic tests. Control group consisted of 30 apparently healthy non-athletes matched by age and gender.

RESULTS: Heart rates in MS patients with the FBN1 mutation were increased in both the supine position and orthostatic test ($p < 0.001$). Most of the time-domain (standard deviation, pNN50) and frequency-domain (total power, very low, low, and high frequency) parameters of HRV were significantly reduced in the MS patients ($p < 0.001$).

CONCLUSIONS: A marked decrease of HRV, documented in the study, may be an important clinical feature in MS patients with confirmed FBN1 gene mutations.

Key words: *Marfan syndrome, FBN1 mutation, heart rate variability, heart rate, autonomic control, transforming growth factor beta, metabolism.*

Lesya Mateshuk-Vatseba, Uliana Pidvalna, Andriy Kost

Peculiarities of vascular tunic microstructure of the white rat eyeball under the effect of opioid

Romanian Journal of Morphology and Embryology, 2015, 56(3): 1057—1062

OBJECTIVE: This article deals with determination of changes in the structural organization of vascular tunic of the eyeball under the effect of opioid.

MATERIALS AND METHODS: The study was carried out on 24 mature white male rats aged 3.0–4.5 months and 170–280 g weight. The research material included histological specimen and semi-thin sections of white rats' eyeball vascular tunic. For the histological study, microscopic sections of the eyeball were stained with Hematoxylin and Eosin, Heidenhain's Azan trichrome. Specimens were studied and photographed with microscope magnification: $\times 600$, $\times 1000$.

RESULTS: The first signs of microstructure disorder in all parts of vascular tunic of the eyeball are noticeable after two weeks of nalbuphine injection to the white rats. During the next four weeks of the experiment, the pathological changes increase and are manifested by the swelling and polymorphonuclear infiltration of the iris, ciliary body, choroid and by deep destructive changes of eyeball hemomicrocirculatory bloodstream. Histological and ultramicroscopic studies of the white rats' eyeball vascular tunic after six weeks of nalbuphine injections showed deep destructive changes in the structure of all parts of vascular tunic.

CONCLUSIONS: Our study demonstrated a negative effect of the prolonged injection of opioid in the experiment on the state of microstructural organization of the eyeball vascular tunic. Development of angiopathy is the triggering for occurrence of destructive changes in the eyeball under the effect of opioid.

Key words: eyeball, microstructure, nalbuphine, experiment, hemomicrocirculatory bloodstream.

Mateshuk-Vatseba L.R., Zinko A.V.

Ultrastructural organization of corpus callosum under the effect of Nalbufin in the experiment

Actual issues of morphology, 2015, 70 (1): 83—88

BACKGROUND: Development of pharmacotherapy with the use of opiates and opioids requires elaboration of measures to prevent and offset the side effects and complications that they cause, especially for the brain sensitive to the drug therapy effects because of the nature of its structure and function.

MATERIAL AND METHODS: The study was carried out on 24 mature white male rats aged 4.5 – 5.5 months and body weight 130-180 g. Nalbufin was intramuscularly injected to the experimental animals as follows: 1st week – 8mg/kg, 2nd week – 15 mg/kg, 3rd week – 20 mg/kg, 4th week – 25 mg/kg, 5th week – 30 mg/kg, 6th week – 35 mg/kg. The work was carried out using the method of electron microscopy. The study and photographing of the material was conducted with the aid of УЕМБ-100 K microscope at acceleration speed 75 kV and magnification on the microscope screen ´ 4000– 8000.

RESULTS: The work presents data on ultrastructural organization of the corpus callosum of the white rat in the norm and in the dynamics of the long-term effect of opioid. Corpus callosum of the white rat is formed by myelinated and nonmyelinated fibers. The first changes in the ultrastructure of corpus callosum are observed already after 2 weeks of injecting nalbufin to the experimental animals and continue to increase throughout the subsequent stages of the experiment. Principal manifestation of the neuropathy of the corpus callosum, in case of injection of nalbufin, during 6 weeks is degradation of axis cylinders of the nerve fibers, glial cells. Morphological changes characteristic of microangiopathy are taking place in parts of the hemomicrocirculatory bloodstream of corpus callosum.

CONCLUSIONS: Thus, continuous injection of nalbufin predetermines changes in ultrastructural organization of the corpus callosum. This work is the basis for further studies to be conducted by morphologists and neurologists with the objective of elaboration in the future of the new methods of diagnosing and prevention of brain pathology caused by prolonged use of opioids.

Key words: corpus callosum, ultrastructure, opioid, experiment.

Ivankiv T, Ogurtsov O, Pokhylevych G.

Organized hematoma mimicking retroperitoneal cystic tumors

International Journal of Surgery Case Reports.

2015 Nov 11. 10/2015; 16(1). DOI:10.1016/j.ijscr.2015.10.039

INTRODUCTION: Isolated retroperitoneal cysts are uncommon with an estimated incidence of 1/5750 to 1 / 250,000. In women they occur about 1.5-2 times more often than in men. The largest numbers of patients are young or middle aged (20-50 years). Lack of knowledge about the causes of these rare entities and asymptomatic clinical picture often leads to diagnostic and tactical mistakes.

METHODS: The medical history of 54-year old male patient B., who has been hospitalized at Surgical Department №1 of Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Surgical Department of Lviv Regional Clinical Hospital), was processed retrospectively.

RESULT: Diagnosing of retroperitoneal organized hematoma in the early stages is not always possible, because exploration of retroperitoneal space can be difficult. General tests and tumor markers are usually normal range and not prognostically informative in this case. Decisively important were imaging diagnostic methods - USG and CT. As clinical cases of organized hematoma are quite rare, finding out retroperitoneal formation with irregular contours and infiltrative component indicates for retroperitoneal tumors. Thus, this formation accumulated contrast that says for increased vascularization. Intraoperative: formation with thick walls and heterogeneous structure. Histological diagnosis: hematoma in a phase of deep organization. On our opinion, taking into account location and structure of tumors, laparoscopic intervention was not appropriate, open surgery was reasonable approach. Preoperative biopsy has a crucial role to set preliminary diagnosis.

CONCLUSION: Despite the fact that organized retroperitoneal hematomas are quite rare, their diagnosis requires detailed examination and histological verification.

Key words: *Organized hematoma, cystic tumors, retroperitoneal space.*

*Матеріал міжнародних публікацій
підготувала Наталя СЕМЕНЦІВ*



Енциклопедія „Наукове товариство імені Шевченка“ / Відп. ред. Олег Купчинський.— Львів, 2012.— Том 1, А — Бібл. — 600 с.; Енциклопедія „Наукове товариство імені Шевченка“ / Відп. ред. Олег Купчинський.— Львів, 2014. — Том 2, Бібл — Вес. — 616 с.



Визначною подією для науковців академічних установ, викладачів навчальних закладів, студентів та широкого кола читачів в Україні і за кордоном став вихід у світ Енциклопедії „Наукове товариство імені Шевченка“ — першого багатотомного видання про найдавніше наукове громадське товариство в Україні. Це справді „книга знань“, яка охоплює цілісно усе, що пов’язано з діяльністю НТШ упродовж 1873—2012 рр. Ця велика узагальнювальна праця дозволяє оглянути пройдений шлях Товариства як громадської наукової інституції за 140 років, проаналізувати досягнення національної науки в останніх десятиліттях XIX, впродовж XX та першого

десятиріччя XXI століття. Енциклопедія дає вичерпне уявлення про здобутки першої української наукової установи ще до створення Академії наук України.

Підготовка енциклопедичного видання вимагає широкої ерудиції, генералізуючих вмінь та глибинних знань усіх сфер діяльності НТШ. Саме відповідальному редактору Енциклопедії, Олегові Купчинському, відомому українському вченому-історику, філологу, археографу, доктору історичних наук, професору, голові НТШ в Україні, редактору „Вісника НТШ“ та „Записок НТШ“, членові Української вільної академії наук, почесному членові Українського геральдичного товариства вдалося фахово окреслити проблематику дослідження, зробити найбільш об’єктивний і комплексний аналіз першої неофіційної української академії наук, яка стояла на захисті всього національного. Енциклопедію укладено на найвищому професійному рівні.

Енциклопедія — це унікальне видання про видатних особистостей української та світової науки. Вже з перших двох томів Енциклопедії громадськість може отримати вичерпну інформацію щодо діяльності біологічно-медичної комісії Наукового товариства ім. Шевченка в Америці. Довідуємося, що комісія діяла від

грудня 1953 до березня 1963, загалом відбулося 8 засідань, які проводилися в рамках конференцій Математично-природописно-лікарської секції НТШ в Америці під час загальних наукових з'їздів НТШ у Нью-Йорку. До складу комісії у різні роки входили лікар-психіатр М. Міщенко, лікар-терапевт Р. Осінчук, лікар Р. Лисяк, лікар-терапевт Б. Гординський, лікар В. Плющ. З гасла довідуємося про тематику наукових доповідей, що свідчить про відповідність наукових досягнень українських лікарів найвищому світовому рівню. Біологічно-медична комісія припинила свою роботу 1963 року, а її члени продовжили наукову діяльність і надалі доповідали про результати своїх досліджень під час наукових з'їздів НТШ Америки та НТШ Канади. Особливе зацікавлення викликають відомості про лікарів – членів НТШ. В рецензованих фрагментах Енциклопедії широко висвітлено життєвий і творчий шлях лікаря-інфекціоніста Михайла Андрейчина, лікаря-хірурга Бориса Андрієвського, лікаря-терапевта, фізіолога, геронтолога Івана Базилевича, лікаря-психоаналітика Степана Балея, невропатолога, психіатра, фізіолога Володимира Бехтерева, лікаря-терапевта Осипа-Ярослава Береста, лікаря-кардіохірурга Ярослава Барвінського, лікаря-рентгенолога, дійсного члена НТШ Америки Лариси-Тетяни Біланюк, лікаря-хірурга, онколога, доктора медичних наук, професора, дійсного члена НТШ Бориса Білінського, лікаря-хірурга Тита-Євгена Бурачинського, медика, педагога, філософа, природознавця Данила Велланського, лікаря-педіатра, дійсного члена НТШ Стефана Ватева. В гаслі щодо Венесуельської групи НТШ цінною є згадка про лікаря-оториноларинголога Л. Стаховського. Ми зупинилися лише на окремих питаннях змісту, не слід забувати, що йдеться лише про перші два томи задуманої багатотомної роботи.

Як слушно зауважує відповідальний редактор Енциклопедії НТШ професор Олег Купчинський, „підготовка Енциклопедії – справа нашого національного престижу, доказ нашої вартості перед своїм народом і світом“. Енциклопедія досягає основної мети видання – дати сучасному читачеві різнобічне уявлення про історичний розвиток найдавнішої української наукової установи у контексті її діяльності та про поступ національної науки в Україні. Енциклопедія – фундаментальне, багатовекторне за змістом дослідження, що може слугувати зразком для написання інших праць про українські наукові установи. Енциклопедія є неоцінним внеском в національну науку. Видання дуже на часі!

*Леся МАТЕШУК-ВАЦЕБА,
дійсний член НТШ, доктор медичних наук, професор*

Стаття надійшла 20. 11. 2015
Після доопрацювання 01. 12. 2015
Прийнята до друку 15. 12. 2015



ДЖОН Н. БРИЕР, КЕТРІН СКОТТ. Основи травмофокусованої психотерапії. — Львів: Свічадо, 2015.— 448 с. (переклад з англ. *Principles of trauma therapy: a guide to symptoms, evaluation, and treatment / John N. Briere, Catherine Scott, University of Southern California, Keck School of Medicine.*— Second edition, DSM-5 update.

„Основи травмофокусованої психотерапії“ — перша спеціалізована праця, присвячена всебічному розгляду психотерапії посттравматичних розладів, перекладена українською мовою. У книзі дається загальне розуміння травми та її наслідків. Наводяться описи усіх розладів, пов’язаних зі стресом та травмою (відповідно до DSM-5) та пропонуються критеріальні стратегії їх оцінювання. Представляються теоретичні засади та дослідницькі дані щодо ефективності різних підходів у роботі з травмою. Більша частина книги – є деталізованим викладом практики травмофокусованої когнітивно-поведінкової терапії та низки, інтегрованих з нею, підходів. Окремий розділ присвячено психобіології та психофармакології травми.

Психотравматологія – важлива складова сучасних знань у сфері охорони психічного здоров’я. Досвід психотравмуючих подій, на жаль, – дуже поширений. Із досліджень знаємо, що майже 75 % осіб за життя стикаються з бодай однією психотравмуючою подією. Як не прикро, більшість таких подій стається у дитинстві. Попри те, що збільшення цього досвіду останніми роками пов’язане зі зростанням тероризму, збройних конфліктів, техногенних катастроф, втім і надалі значну частину психотравмуючих подій становить сімейне насильство. І хоч сьогодні в Україні, зважаючи на війну, точиться чимало розмов про посттравматичний стресовий розлад, ми свідомі, що це не вперше маємо з ним справу. До того ж, можемо собі лише уявити масштаби психотравмуючого впливу всіх тих подій, що випали на нашу історію лише за минуле століття, — Перша і Друга світові війни, Голодомор, комуністичні репресії, Чорнобильська катастрофа. Тому коли, як не тепер – у пору національного усвідомлення і переусвідомлення – нам час вивчати психотравматологію та прокладати дорогу зцілення «ран минулого» як для окремих осіб, так і для нас як суспільства в цілому...

Наука психотравматологія досліджує вплив психотравмуючих подій на психічний стан людини, спільноти, суспільства, а також способи коупінгу з цим досвідом. Сьогодні є велика база досліджень, на підставі якої можемо розуміти можливі наслідки такого впливу й ефективні методи допомоги. Із досліджень також знаємо про добру новину – у переважній більшості осіб досвід психотравмуючих подій негативно не позначиться на психічному здоров'ї, бо, мобілізавши внутрішні та зовнішні ресурси, особа зможе впоратися з цим викликом. Втім, ми також знаємо, що в деяких осіб розвинеться посттравматичний стресовий розлад та/або інші форми порушень психічного здоров'я. І декому буде потрібна спеціалізована фахова допомога, зокрема, у формі рекомендованих сучасними протоколами доказових втручань – методу травмо-фокусованої когнітивно-поведінкової терапії та EMDR (десенсибілізації та опрацювання травми рухом очей).

Отож, дуже сподіваємось, що ця книжка стане вікном у базу сучасних наукових знань у сфері психотравматології. Її написали провідні клініцисти, які інтегрували дані досліджень та практичний досвід світової спільноти фахівців у цю чудову, лаконічну працю. Видана 2015 року, вона містить найсучасніші наукові знання про травму і зцілення. Книга допомагає глибоко розуміти процеси, які відбуваються у психіці внаслідок психотравмуючого досвіду й у відповідь на нього, і планувати та реалізовувати психотерапевтичні втручання не механічно «за протоколом», а з клінічною мудрістю, індивідуально до потреб кожного пацієнта. У книжці чимало уваги присвячено і чинникам стресостійкості та способам адаптивного коупінгу, а також висвітленню процесів, завдяки яким відбувається інтеграція травматичної пам'яті та зцілення. Запропонована праця наголошує на важливості інтеграції, якщо потрібно, різних методів терапії, включно з медикаментозним лікуванням, щоб досягнути оптимальних результатів. Ще одна особливість, про яку важливо сказати, – книга наповнена вірою у людину, у силу людського духу, у нашу здатність відновлюватися й оновлюватися навіть після неймовірно складних випробувань. У моделі травмо-фокусованої психотерапії пацієнт не є пасивним реципієнтом втручань – він активний учасник своєї подорожі до зцілення...

Сподіваємось, що ця праця сприятиме розвитку науки психотравматології в Україні, освіті фахівців, становленню відповідних спеціалізованих програм. Виклики сьогодення, без сумніву, потребуватимуть багато років праці та уваги великої спільноти фахівців, щоб допомогти справитися з „ранами“, що залишить у людській душі війна. Надіємось, що потреба справитися із цим психотравмуючим впливом війни об'єднає нас, зробить сильнішими, людянішими, мудрішими. Адже ми знаємо з досліджень і з досвіду – що є не тільки посттравматичний стресовий розлад, але й

посттравматичний зріст – коли всупереч досвіді травми і для того, щоб справитися з цим досвідом, відбувається внутрішній розвиток особи та спільноти: цінності прояснюються, стосунки зміцнюються, віра дужчає. Ми, як народ, теж це знаємо з нашої історії та культури – адже те, що допомогло нам пройти крізь усе жахіття випробувань, які були в нашій історії, – це віра, що попри усе „чорне“ в житті, ми можемо, як на полотні, вишивати життя „червоним“ – кольором Правди та Любові – і творити життя...

Травмо-фокусована терапія – це свого роду і наука, і мистецтво отакого вишивання «червоним довкола чорного», лиш не на полотні, а у нейронних мережах мозку та соціальних зв'язках людини, допомагаючи особі та спільноті інтегрувати травматичний досвід минулого, відновити відчуття сенсу життя та віри в себе, у людські стосунки, віднайти силу продовжувати творити життя...

Представлене видання видано в рамках спільного проекту „СПРАВИТИСЯ З ТРАВМОЮ ВІЙНИ“ за підтримки Бюро Співробітництва Посольства Швейцарії в Україні.

Дане видання буде корисним для психотерапевтів, психіатрів, науковців, практичних психологів, соціальних працівників, студентів-психологів, а також для усіх, хто цікавиться проблемами впливу травматичних подій на психіку людини та методами її відновлення і зцілення.

Бажаємо – від імені команди фахівців, які працювали над цим виданням, – усім професійного розвитку у цьому мистецтві та науці ефективної, сучасної травмо-фокусованої психотерапії – на благо людини й усієї нашої громади – задля зцілення та зростання...

*Олег РОМАНЧУК,
директор Інституту психічного здоров'я
Українського Католицького Університету*

Стаття надійшла 20. 11. 2015
Після доопрацювання 01. 12. 2015
Прийнята до друку 15. 12. 2015

ВАСИЛЬ ІВАНОВИЧ КОВАЛИШИН

(до 65-річчя з дня народження)



Ковалишин Василь Іванович родом з Львівщини, народився 6 вересня 1950 р. у с. Дуб'є Бродівського району. У 1972 р. закінчив Львівський медичний інститут, за скеруванням працював у Киргизії. З 1974 р. наукова діяльність Ковалишина В. І. пов'язана з групою електронної мікроскопії Центральної науково-дослідної лабораторії Alma mater спочатку на посаді старшого лаборанта, а потім молодшого наукового співробітника. З 1977—1979 рр. — офіцер медслужби Збройних сил.

Ковалишина В. І. кандидат біологічних наук з 1984 р., старший науковий співробітник з 1993 р. У 1993–2014 рр. Ковалишин В. І. керував лабораторією електронної мікроскопії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Діапазон наукової діяльності Василя Ковалишина дуже широкий і стосується вивчення клітинних і субклітинних ультраструктурних змін за умов різної патології. Ковалишин В. І. у 1986 р. опублікував інформацію про те, що процес існування клітин аналогічний до водневого (...~~протон~~~~антипротон~~~~нейтрон~~~~антинейтрон~~~~електрон~~~~позитрон~~...) або будь-якого іншого рівноцінно. В усіх цих процесах просторово-часові показники детермінантно тяжіють до кратності 12, 17, 21. Старший науковий співробітник Ковалишин В. І. є співавтором (із проф. Монастирським В. А., доктором мед. наук Алексевичем Я. І.) відкриття Monastyrsky V. A., Kovalyshyn V. I., Alexevich Y. I. „Preimmune coagulative defence of internal medium of organism for heterogenic bodies (Доімунний коагуляційний захист внутрішнього середовища організму від чужорідних тіл)“ Discovery, Certificate-licence, International Informatization Academy in the Consultative Status (Category I) with the Economic and Social Council of United Nations, Registration EIW 000291, Cipher 00018, Code 0015, Date: November 28, 1997. Series MO, Register #00291. Headquarters: New York, Washington, Geneva, Montreal, Moscow.

Автор серії наукових праць: *Feminine Gynaecium and Feminine Androecium of the Nuclei of Women Ovicells of Preovulatory Follicles*, 2003; *Masculine Androecium and Masculine Gynaecium in Male Spermatozoa Nuclei*, 2003; *Human Seeds of Masculine and Feminine Genus*, 2004.

У 2001—2010 рр. Ковалишин В. І. працював над проблемою тромбіно- і плазмінозалежного коагуляційно-пептизаційного генезу ультраструктурного гомеостазу ниркової кори. За допомогою методу трансмісійної електронної мікроскопії Ковалишин В. І. підтвердив клітинну теорію Schwann T., Schleyden M. J., 1839, у тім числі існування бластери (від гр. βλάστημα – пагін, зародок, нащадок), обґрунтував наявність ядерновмісних клітин у складі всіх субстанцій еукаріотичних клітин як послідовність синусоїдних розподілів їхніх фаз на різних просторових частотах від нуля до безконечності (2010—2014). Підсумком цього періоду наукової діяльності Ковалишина В. І. є публікація у співавторстві з Федевич С. В., Козак Л. П.: „Вегетативні бруньки, квітки, плоди, насіння, проростки насіння та сформовані із проростків насіння де пово ядерновмісні клітини еукаріотичних клітин – морфо-фізіологічні елементи стадій вегетативного розмноження та розвитку соматичних клітин“, 2014.

З 1991 р. В. І. Ковалишин – член наукового товариства ім. Шевченка у Львові, а з 2002 р. – скарбник Лікарської комісії цього товариства. У 1995 р. з ініціативи групи Львівських вчених, які ввійшли до редколегії (редактор Ковалишин В. І.), був започаткований і здійснений випуск книг наукових статей „Актуальні проблеми медицини, біології, ветеринарії і сільського господарства“, 1995, 1996, 1997, 1998, 2001. Ці книги внесені до переліку видань ВАК України, в яких публікували результати дисертаційних досліджень. У 1996 р. Ковалишину В. І. присвоїли звання Члена-кореспондента Української академії медичних і біологічних наук за спеціальністю „Фізіологія людини і тварин“. Ковалишин В. І. автор і співавтор 296 наукових праць, наукового відкриття, 10 патентів і авторських свідоцтв. Ковалишин В. І. продовжує фундаментальні електронно-мікроскопічні дослідження за державною науковою тематикою у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького. Виконує докторську роботу на тему: „Роль тромбін-плазмінової системи у забезпеченні структурно-функціонального гомеостазу на ультраструктурному рівні». Наукова діяльність Ковалишина В.І. відзначена та вписана у книгу „2000 Outstanding Intellectuals of the 21st Century, 2005, third edition“, International Biographical Centre St. Thomas Place, Ely, Cambridgeshire, CB7 4GG, England.

Лікарська комісія НТШ щиро дякує Василю Ковалишину за жертвовну працю для медичної науки, бажає здоров'я і подальших творчих успіхів, Многая Літа!

ЮРІЙ АНДРІЙОВИЧ ІВАНІВ

(до 60-річчя з дня народження)



Народився 25 вересня 1955 р. у селі Безбуди Львівської області, у 1959 році сім'я переїхала до Львова. Після закінчення з золотою медаллю середньої школи вступив на лікувальний факультет Львівського медичного інституту, де брав активну участь у роботі студентського наукового гуртка під керівництвом проф. С. Ф. Олійника і проф. М. В. Панчишиної. Неодноразово виступав з доповідями за результатами проведених досліджень на студентських конференціях у рідному інституті, а також у Москві, Ленінграді, Самарканді та Новосибірську.

У 1978 році закінчив інститут з відзнакою за спеціальністю „Лікувальна справа“. Після закінчення інтернатури з терапії розпочав роботу в кардіохірургічній клініці на посаді лікаря рентгеноопераційної. Первинну спеціалізацію з інвазивних методів обстеження серця і судин пройшов у 1979 р. під керівництвом проф. Й. Х. Рабкіна у Всесоюзному центрі хірургії АМН СРСР (Москва). У 1983 р. захистив кандидатську дисертацію на тему „Корекція гіпоальфахолестеринемії при комплексному лікуванні атеросклерозу з переважним ураженням артерій нижніх кінцівок“. У 1984 р. одним з перших в Україні освоїв і запровадив у клінічну практику ультразвукові методи обстеження серця, працюючи у Львівському міжобласному центрі серцево-судинної хірургії на посаді асистента кафедри торакальної хірургії з викладанням функціональної діагностики на створеному тоді циклі для студентів випускного курсу. Первинну спеціалізацію з ехокардіографії пройшов під керівництвом доц. І. М. Мітіної в Інституті серцевої хірургії ім. А. М. Бакулева АМН СРСР (Москва).

Неодноразово проходив навчання за кордоном. У 1991 р. стажувався в Університеті штату Нью-Йорк у місті Буффало за темою „Діагностичні і терапевтичні аспекти кардіохірургії“, де вивчив методику кольорової доплерівської ехокардіографії,

яку згодом запровадив у Львівському кардіохірургічному центрі. У кардіологічній клініці Віденського університету (Австрія) під час тримісячного стажування (1992) вивчав електрофізіологічні методи обстеження хворих з аритміями та методи їх лікування. У 1994 р. закінчив навчальний курс з ультрасонографії в Ультразвуковому інституті Університету Томаса Джефферсона (Філадельфія, США), де, крім інших методів, опанував пренатальну ехокардіографію. За підтримки цього університету, корпорації „Акусон“ і Міжнародного Фонду Джорджа Сороса „Відродження“ 1995 р. створив Навчально-діагностичний центр „Сімекс-Соно“, який став базою кафедри і своєрідним полігоном для запровадження нових методів ультразвукового обстеження серця та судин. Саме в 1995 р. на базі цього центру одним з перших в Україні запровадив черезстраховідну ехокардіографію і застосував контрастні засоби в ультразвуковій діагностиці, зокрема при обстеженні серця. Свої знання з ехокардіографії вроджених вад серця у дорослих після проведених у дитинстві хірургічних втручань (GUCH) поглиблював у 2000 р. на навчальному циклі у клініці Монтефіоре Медичної школи Альберта Айнштайна (Бронкс, США). Пренатальну діагностику складних вроджених вад і аритмій серця освоїв у Дитячому шпиталі Філадельфії (СНОР) Пенсильванського університету (Філадельфія, США) в 2004 р.

З 1992 р. проф. Ю. Іванів очолив кафедру променевої діагностики факультету післядипломної освіти, де створив курс функціональної діагностики з передатестаційними циклами і циклом спеціалізації для лікарів. Крім того, викладає на циклах ультразвукової діагностики. Ю. Іванів – редактором і співавтором одного з перших навчальних посібників з ехокардіографії (1995).

У 2007 р. захистив докторську дисертацію на тему „Клапанна кардіоміопатія: ультразвукові методи у виявленні, оцінці прогнозу і виборі лікувальної тактики“. Під його керівництвом асистент Марта Телішевська виконала і захистила в 2012 р. кандидатську дисертацію на тему „Особливості морфо-функціональної перебудови правого шлуночка у віддаленому періоді після радикальної корекції тетради Фалло“. Співробітники кафедри, яку очолює проф. Юрій Іванів, проводять наукові дослідження, які стосуються діагностичної цінності різних візуалізаційних методів дослідження в кардіології. До головних наукових здобутків проф. Ю. Іваніва треба зарахувати результати вперше проведеного комплексного вивчення ультрасонографічних показників морфо-функціональної перебудови міокарда на різних патофізіологічних рівнях адаптації до перевантаження, щоб виявити клапанну кардіоміопатію, оптимізацію показань до хірургічної корекції і прогнозування перебігу клапанних вад серця. Запропоновані ним систолічні тканинні імпульсно-хвильові доплерівські параметри кінетики лівого шлуночка дають змогу з високою чутливіс-

тю і специфічністю передбачити приховану клапанну кардіоміопатію у хворих на вади серця.

Очолюваний професором Іванівим колектив успішно взяв участь в Європейському проспективному багатоцентровому дослідженні „Клапанні вади серця“ (2002–2007 рр.).

Працівники кафедри променевої діагностики разом із завідувачем зробили науковий переклад і опублікували українське видання фундаментального підручника „Ультрасонографія“ (Ред. Б. Гольдберг і Х. Петтерссон. Львів: Медицина світу, 1998.– 740 с.). Проф. Ю. Іванів і доц. Н. Оришин – автори чотирьох розділів у фундаментальному чотиритомному посібнику „Echokardiografia praktyczna“ (Kraków, 2005).

Професор Юрій Іванів член УЛТ з 1992 р. З 2014 року є членом лікарської комісії Наукового товариства ім. Шевченка. У тому ж році проф. Navin C. Nanda на XIX Міжнародному конгресі з ехокардіографії і суміжних методик нагородив проф. Ю. Іваніва почесною медаллю Міжнародного товариства серцево-судинної ультрасонографії.

Д-р Ю. Іванів активний член і паст-президент (2009-2010) міжнародної харитативної організації Ротарі — клуб Львів-Леополіс.

Науковці кафедри променевої діагностики і проф. Ю. Іванів спільно з доброчинною організацією „Друзі радіології в Україні“ (США) кожні два роки проводять Міжнародну школу-семінар „Практичні питання сучасної візуалізації в клініці“, в якій беруть участь понад 300 учасників. Кожного разу проводять окрему секцію з методів візуалізації в кардіології, залучаючи провідних українських і закордонних фахівців.

На базі Медичного центру Святої Параскеви з його ініціативи створено Центр рідкісних хвороб серця, проведено три науково-практичні конференції „Хвороби-сирітки в кардіології“ з випуском збірників праць.

Проф. Юрій Іванів започаткував і бере активну участь у двох міжнародних доброчинних медичних програмах, завдяки яким важкохворі діти з патологією серця отримують висококваліфіковану допомогу в кращих клініках Європи та Північної Америки: спільна з Люксембурзьким національним комітетом Червоного Хреста і кардіохірургічною клінікою Страсбурзького університету (Франція) програма „Діти України хворі на серце“ та спільна з доброчинною фундацією „Український дар життя“ і Клінікою Монтефйоре (Бронкс, Нью-Йорк) програма „Життя в дарунок“. Крім того, згідно з програмами співпраці було налагоджено навчання українських лікарів-кардіологів і кардіохірургів у провідних клініках Франції і США, а клініки

університету отримали цінне обладнання для діагностичної та лікувальної роботи.

Проф. Ю. Іванів є автором і співавтором понад 230 друкованих праць, з них – 2 монографії, 1 підручник, 3 навчальні посібники, 2 авторські свідоцтва на винахід. Член редакційних колегій і редакційних рад кількох українських науково-практичних журналів, зокрема „Праці Наукового товариства Шевченка — Медичні науки“, міжнародної редакційної ради „Українського кардіологічного журналу“.

Основні праці вченого:

1. Ю.А.Иванив. Артерио-венозная разность содержания липидов у больных атеросклерозом. *Cor et Vasa*, Ed.ross., 1985, №4, С. 50-56.
2. Ю.А.Иванив. Трудности диагностики инфекционного эндокардита. *Терапевтический архив*, 1988, № 7, 92-98.
3. Ю.А.Иванив. Сроки выполнения операции у больных с хронической аортальной недостаточностью. *Кардиология*, 1990, т.30, №3, с. 112-115.
4. Ю.А.Іванів, та ін. Сучасна діагностика та лікування гострого інфаркту міокарда. Львів, 1994. 92 с.
5. Ю.А.Іванів, ін. Артеріальна гіпертонія: сучасні діагностичні та лікувальні підходи. Львів, 1995. 48 с.
6. Д.Бабляк, Ю.Іванів, Й.Канюк та ін. Досвід діагностики та хірургічного лікування міксом серця. Лікарський збірник Наукового товариства імені Шевченка у Львові. Нова серія. Том III. 1996.
7. Ю.А.Іванів, та ін. Механізми діастолічної дисфункції та їх оцінка доплерівським методом. *Фізіологічний журнал*, № 3-4, т. 43, 1997.
8. Y.Ivaniv. Transesophageal Doppler Echocardiographic coronary flow analysis in patients with heart valve disease. *Echocardiography*, 1997, v. 14, part 2, №7, P. 91-93.
9. Ю.А.Іванів . Застосування другої гармоніки без контрастних засобів в ультразвуковій діагностиці захворювань серця. *Променева діагностика, променева терапія*, 2001, №1, с. 57 – 59.
10. Y.Ivaniv, A.Turkin, Y. Kryukov. Dipyridamol stress echocardiography normal values of longitudinal myocardial kinetics. *Folia cardiologica*. 2002, vol. 9. P.38-40.
11. Ю.А.Іванів. Ультразвукові доплерівські показники коронарного кровотоку у хворих на мітральний стеноз. *Український Радіологічний Журнал*, 2002, том 10, № 4. С. 371-374.
12. N.Oryszczyn, S. Pawlyk, J.Iwaniw. Izolowane niescalenie miesnia lewej komory (Isolated left ventricular non-compaction) // *Polski Przegląd Kardiologiczny*, 2004, V. 6, N 4, P. 461-464
13. Y.Ivaniv. Preoperative diastolic dysfunction and postoperative left ventricle

- hypertrophy reversibility in severe aortic stenosis. *European Journal of Echocardiography*, 2004, V. 5, Suppl. 1. P. S39-42
14. Y.Ivaniv, O.Kuziv, N.Oryshchyn. Prognostic value of preoperative echocardiographic parameters in left ventricular function recovering after surgical treatment of mitral insufficiency // *European Journal of Echocardiography*. – 2005. – V. 6, Suppl. 1. – P. S.71-75
 15. Ivaniv Y., Oryszczyn N. Skrzeplina uwieziona w otworze owalnym // *Echokardiografia praktyczna*, tom 4, P.347-349. - Krakow, 2005.
 16. Ivaniv Y.A. Echocardiographic evaluation of valvular cardiomyopathy using tissue Doppler imaging in chronic severe aortic regurgitation // *European Journal of Echocardiography*. – 2006. – V. 7, Suppl. 1. – P. S.169-172.
 17. Іванів Ю.А. Принципи ехокардіографічної оцінки недостатності серцевих клапанів // *Серцева недостатність*. – 2010. – №2. – С. 17-23.
 18. Барабаш О.С., Іванів Ю.А. Вплив системної артеріальної гіпертензії на структуру і функцію правого шлуночка: оцінка за методом ехокардіографії // *Серце і судини*. – 2011. - №4 (36). – С. 90-98.
 19. Орищин Н.Д., Іванів Ю.А., Паламарчук Ю.О., Павлик С.С., Блискун М., Мороз В.С. Оцінка життєздатності міокарда за допомогою магнітно-резонансної томографії у пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією // *Вісник серцево-судинної хірургії*. Випуск 22. – Київ, 2014. – С.230-234.

Як практичний лікар володіє експертним рівнем знань у своїй спеціальності, відомий завдяки високому професійному рівню не лише у Львові, а й в Україні. З 2006 р. обраний президентом Всеукраїнської громадської організації „Асоціація фахівців з ехокардіографії“, є членом Виконавчого комітету Європейської Асоціації серцево-судинної візуалізації (EACVI) й учасником сертифікаційної групи. У 2002 р. один з перших успішно склав екзамен на європейський сертифікат з ехокардіографії. Ю. Іванів проводить активну діагностичну та лікувально-консультативну роботу, підготував велику групу лікарів, які мають глибокі знання з функціональної та ультразвукової діагностики.

Лікарська комісія НТШ щиро дякує Юрію Іваніву за жертовну працю в медичній науці та практичній медицині, бажає подальших творчих успіхів і Многая Літа!

АНДРІЙ ВАСИЛЬОВИЧ ПЕТРУХ

(до 60-літнього ювілею)



Андрій Петрух народився 3 вересня 1955 р. у родині львівських інтелігентів. У шкільні роки захоплювався хімією, перемагав на олімпіадах, навіть мав друковані праці, однак вибрав медицину. Навчаючись на лікувальному факультеті Львівського медінституту (1973—1979), займався у студентському науковому гуртку кафедри біохімії. Проте наснага до точних наук дала йому стимул для вивчення ще й прикладної математики на вечірньому відділенні Львівського університету імені Івана Франка. Як студент другого курсу мав друковані праці з питань

медичної кібернетики.

Після завершення університетського навчання отримав скерування в Інституті біохімії Академії наук України, все ж медицина знову перемогла. Невдовзі успішно захистив кандидатську дисертацію на тему „Метаболізм вітамінів у крові й тканинах при злоякісних захворюваннях“ за спеціальністю „Онкологія“ під керівництвом корифея медичної науки – відомого онколога, професора Анатолія Гнатишака.

Доктор Петрух згадує, що „ще в студентські роки хотілося глибше зрозуміти процеси та патологічні зміни в організмі людини на молекулярному рівні. Для цього найкращим поприщем виявилась клінічна лабораторна діагностика, яка дедалі більше викликала професійне зацікавлення“.

Вирішальним стало знайомство у 1991 р. із членом УЛТ і НТШ, та членом Американської асоціації клінічної хімії доктором Володимиром Гординським. Він прибув з гуманітарною місією до Львівської дитячої спеціалізованої лікарні (відома як „Чорнобильська“).

Молодий ентузіаст лабораторної діагностики зацікавив заокеанського гостя своєю ерудицією та відданістю обраній справі, бажанням вдосконалювати свою

майстерність. У підсумку доктор Гординський запросив українського колегу на стажування в Медичний університет Ньюарку штату Нью-Джерсі. Це було перше закордонне стажування українського спеціаліста, згодом було навчання у канадському Калгарі, італійській Кремоні, німецькому Вюрцбурзі. Досвід, набутий у кращих медичних закладах світу, він почав впроваджувати в практику роботи клінічної діагностичної лабораторії ЛОДСКЛ. Зокрема, за кордоном доктор Петрух опанував найпрогресивнішу методику проточної цитометрії для діагностики імунodefіцитів і гемобластозів. Починаючи вже від 1996 р., згадану методику використовували у лабораторії Чорнобильської дитячої лікарні.

Зауважимо, що меценати з Америки, Канади, Італії надавали допомогу для лабораторії „чорнобильського“ шпиталю, покладаючись насамперед на авторитет її керівника. Вони знали, що надану апаратуру будуть використовувати використовуватись ефективно, добре вишколений персонал під керівництвом досвідченого спеціаліста — доктора Петруха. Так виникла найпотужніша клінічна лабораторія у Львівській області – лабораторія Західноукраїнського спеціалізованого дитячого медичного центру, якою А. Петрух керував чверть століття!

Неспокійна вдача Андрія Петруха не давала йому спочити на лаврах і пожинати плоди успішної роботи лабораторії. Його амбітні наміри сягали глобальних проблем – радикальне поліпшення лабораторної діагностики у всій молодій незалежній країні.

Цій тематиці були присвячені статті у професійних журналах і виступи на конференціях. З-під пера д-ра Петруха „вийшли“ лабораторії Львівського діагностичного центру, клініки концерну „Богдан“, українсько-американського підприємства „БіоМарк“

Ще у 1998 р. А. Петрух створив найсучаснішу клініко-діагностичну лабораторію „МеДіС“, яка має найбільшу мережу філій у Західному регіоні України.

До наукових здобутків вченого належить співавторство у редакційній та організаційній роботі над виданням „Українсько-латинсько-англійського медичного енциклопедичного словника“ (Львів, 1995), численні статті у журналі „Клінічна лабораторна діагностика“.

Вважають, що особистість, яка талановита у своїй професії, талановита у всьому. Це, без усякого сумніву, стосується доктора Андрія Петруха. Свої знання, свій великий практичний досвід від щедро та вміло передає студентам і лікарям ФПДО у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького на кафедрах лабораторної діагностики, клінічної імунології, шпитальної терапії. Взявши за основу американські навчальні програми, прагне розробити курс лаборатор-

ної медицини для студентів. Приватна лабораторія д-ра Петруха стала навчальною базою для Інституту медсестринства та лабораторної медицини ім. Андрея Крупинського.

Андрій Петрух – непересічна особистість, патріот, інтелектуал – намагається робити те, що може, до чого відчуває покликання, і в чому бачить свій обов’язок перед українською медициною. Приймав участь в експертних комісіях з централізації лабораторної служби як безальтернативного етапу розвитку лабораторної медицини. Цією проблемою займався як віце-президент Товариства клінічної лабораторної діагностики України (1994–1997), а з 2007 р. як член дирекції та співзасновник Всеукраїнської Асоціації клінічної хімії та лабораторної медицини.

Сьогодні лабораторна діагностика в Україні дуже комерціалізована, недостатньо контролю з боку державних структур, бракує сучасних стандартів. З ініціативи Петруха А. В. створена міжлабораторна система контролю якості результатів аналізів (МПР), яку сертифікував Інститут стандартизації.

Доктор Петрух активний громадський діяч. Він став членом УЛТ з часу відновлення його діяльності у 1990 р., членом лікарської комісії НТШ з 1991 р. Був активним учасником Революції Гідності, працював у медичній службі Євромайдану, співзасновник Львівського автомайдану. Був волонтером АТО у складі добровольчого батальйону „Святої Марії“, який діяв у районі Артемівська. Крім того, є багаторічним секретарем у міжнародній харитативній організації Ротарі – клуб Львів-Леополіс.

Так живе і працює відомий львівський лікар – спеціаліст з лабораторної діагностики, кандидат медичних наук Андрій Петрух, який зустрів свій ювілей у розквіті творчих сил.

Лікарська комісія НТШ щиро дякує Андрію Петруху за жертовну працю для медицини. Бажає Многая Літа у здоров’ї та досягненні нових звершень.



CAPICOR®

КАПІКОР®

180 мг Мелдонію дигідрату
і 60 мг γ-бутеробетайну дигідрату
капсули №20, №60

**Комбінований антиішемічний
цереброкардіоваскулярний препарат,
що відновлює функцію ендотелію**



Базисна вазодилатація – активація
біосинтезу оксиду азоту



Ангіопротекція – відновлення функції
ендотелію



Оптимізація енергозабезпечення –
зменшення споживання кисню,
активація виробництва АТФ

**КАПІКОР® – швидкий і стійкий
антиішемічний ефект
з впливом на основні ланки
відновлення функції
ендотелію**



Olainfarm

Р.С. №UA12399/01/01 від 16.11.12
Виробник АТ "Олайнфарм".

Матеріал призначений для спеціалістів. Підлягає розповсюдженню на семінарах, конференціях, симпозіумах на медичну тематику.



Виробничий завод
з ліків та медичних препаратів
ТОВ "ОЛФА" (ОЛФА)
www.olfa.ua

Олександра СЛУЖИНСЬКА

**ОРЕСТ-МИРОН РИЖІЙ — ЛІКАР-ХІРУРГ,
ПУБЛІЦИСТ, МЕЦЕНАТ**
(до 90-річчя від народження)

Народився 25 грудня 1925 р. в Україні, батько — відомий лікар Іван Рижій брав участь у визвольній боротьбі, мати — Осипа-Анна з родини Дяків. Сім'я жила у Львові. Середню освіту здобув в Українській Академічній Гімназії у Львові, 1943 р. склав іспити зрілості. Медичну освіту здобув у Бонні над Рейном (Німеччина) в університеті ім. Фрідріха-Вільгельма.



В студентські роки був референтом міжнародних зв'язків Української студентської громади в Бонні. Разом з іншими студентами здобув у президента Теодора Гойса правну охорону і продовження терміну видачі стипендій для українських студентів.

Ореста Рижія обрали президентом Міжнародного об'єднання чужоземних студентів Боннського університету, яке в 1948–1949 роках налічувало 306 студентів з різних факультетів. Належав до Allgemeiner Studenten-Ausschuss (ASTA), у 1950 р. в складі української делегації брав участь у світовому конгресі Pax Romana в Амстердамі (Голландія). Від 1953 р. — співзасновник Союзу українських студентських товариств Америки (СУС-ТА), брав участь у конгресі студентів Колумбійського університету в Нью-Йорку. Емігрував у США. Спеціалізацію проходив з загальної та судинної хірургії в Головної лікарні Метрополітен у Клівленді, яка належить до Western Reserve University. Працював в лікарні Пітера Бент Брігема в Бостоні, який був навчальним шпиталем Гарвардської медичної школи. Після хірургічної спеціалізації оселився в Клівленді, займався лікарською практикою в кількох приватних шпиталях (Deaconess Hospital, Parma Community General Hospital, Grace Hospital, South-West Community Hospital in Berea). Одночасно проводив науково-дослідну діяльність в Research Western Reserve

University. Доктора Ореста Рижія багаторазово обирали членом медичного керівництва згаданих шпиталів. У штаті Огайо доктор Орест Рижій був співзасновником відділу Українського лікарського товариства Північної Америки (УЛТПА) та співавтором статуту. Щедрий жертводавець на українські наукові та культурні цілі. Одружений (1972) з Людмилою Вівер. Виховали сина Річарда-Ореста.

Від 2001 до 2006 років співпрацював з кварталником „Український інформаційний бюлетень здоров'я“ у Львові, який засновали Олександра Служинська та Юрій Гаврилюк 2001 р.

БІБЛІОГРАФІЧНІ ПОСИЛАННЯ

1. Пундій П. Рижій Орест-Мирон. Українські лікарі // Лікарський збірник. Нова серія. Львів; Чикаго. Наукове товариство Шевченка. 1996. – Т. V. – С. 238–239.
2. Рижій І. Санітарна служба в листопадових днях у Львові. Серед свого війська під Львовом // Український інформаційний бюлетень здоров'я. Львів: Салюс. 2004. – № 1. – С. 17–20.
3. Рижій О. Українські студенти в повоєнному Бонні // Український інформаційний бюлетень здоров'я. 2003. – № 4. – С. 47.
4. Рижій О. Лист з Клівленду // Український інформаційний бюлетень здоров'я. Львів. Салюс. – № 3. – С. 20.
5. Рижій О. Знову про рід людський в Україні. Мета, 1988. – Травень/червень. – Ч. 359.

ПАМ'ЯТІ ВИЗНАЧНОГО ВЧЕНОГО-ХІРУРГА

(до 85-ї річниці від народження Михайла Петровича Павловського)

Наукова медична спільнота Львівщини 15 листопада 2015 р. урочисто відзначила 85-річчя від дня народження дійсного члена НТШ, заслуженого професора Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, академіка національної Академії медичних наук України Михайла Петровича Павловського. 19 листопада відбулося спільне засідання лікарської комісії НТШ, Українського лікарського товариства у Львові та Асоціації хірургів Львівщини, присвячене цій даті. Ювіляр не дожив до цих урочистостей — 18 січня 2013 р. він відійшов у вічність. Ця стаття присвячена світлій пам'яті визначного вченого-хірурга.



Народився Михайло Павловський 1930 р. у місті Берестечку на Волині. Ріс і виховувався у дуже складних умовах: буремні події Другої світової війни, перші роки радянської влади та ін. У цих умовах він закінчив школу, 1948 р. вступив



Перша наукова сесія НТШ. 16 березня 1990 р.

в клінічній ординатурі кафедри факультетської хірургії під керівництвом відомого хірурга – професора Георгія Караванова. Від 1956 р. працював ординатором хірургічного відділення Львівської залізничної лікарні. Продовжував свої наукові дослідження під керівництвом професора Караванова і 1959 р. захистив кандидатську дисертацію на тему «Порто-кавальні органоанастомози в хірургії цирозів печінки». Після захисту дисертації, протягом 1959–1964 років завідував другим хірургічним відділенням Львівської обласної клінічної лікарні, яке було базою



У президії пленарного засідання Сьомої наукової сесії НТШ. Зліва направо: М. Павловський, Ю. Курис, І. Даченко, С. Генсірук. 30 березня 1996 р.

кафедри факультетської хірургії. Докторську дисертацію захистив 1970 р. на тему «Матеріали до хірургії надниркових залоз (клініка, діагностика і хірургічне лікування тотального, парціального і змішаних форм гіперкортицизму)».

на лікувальний факультет Львівського медичного інституту Під час навчання захоплювався патологічною фізіологією, офтальмологією, хірургією. Брав активну участь у роботі наукового студентського товариства.

Медичний інститут закінчив у 1954 р. з відзнакою. Упродовж 1954–1956 років продовжив навчання в клінічній ординатурі кафедри факультетської хірургії.

До штату кафедри зачислили у 1964 р., на якій, з короткочасною перервою, пропрацював майже півстоліття: упродовж 1964–1967 – асистент, 1967–1973 – доцент, від 1976 до 2013 р. – професор і завідувач кафедри. Постійно вдосконалював хірургічну майстерність, опановував педагогі-

За сумісництвом, протягом 1974–1979 років виконував обов'язки проректора з лікувальної роботи, 1980–1981 – проректор з міжнародних зв'язків. У 1981 р. Михайла Павловського обрали ректором Львівського медичного інституту, який під його керівництвом отримав статус національного медичного університету імені Данила Галицького. За час ректорської каденції професора Павловського (1981–1998) діловодство університету, до того часу російськомовне, почали вести українською мовою; мовою



У кулуарах пленарного засідання XXI наукової сесії НТШ. Проф. А. Содомора та проф. М. Павловський.
26 березня 2010 р.

навчального процесу стала українська. Тоді ж визначили історичну спадкоємність Львівського медичного інституту від заснованого 1784 р. медичного факультету Львівського університету, відновили герб та університетську традицію надавати видатним науковцям почесного звання *Doctor Honoris causa*.

Перу Михайла Павловського належить понад 1000 наукових і навчально-методичних праць, у тім числі 15 монографій, 6 підручників, 12 авторських свідоцтв на винаходи, 4 патенти України. Він підготував 12 докторів і 37 кандидатів наук. За понад півстоліття він виконав понад двадцять тисяч операцій. Діапазон наукової і хірургічної діяльності професора Павловського був надзвичайно широкий. Це хірургія органів шлунково-кишкового тракту, зокрема печінки і жовчевих шляхів; операційне лікування захворювань ендокринних органів (щитоподібної, паращитоподібних залоз, наднирників, підшлункової залози,



Під час пленарного засідання XXII наукової сесії НТШ. Зліва направо: проф. Б. Зіменковський, доц. З. Служинська, проф. М. Павловський, проф. Б. Білінський. 26 березня 2011 р.

йників); лікування синдрому поліорганної недостатності та тромбоемболічних ускладнень в абдомінальній та ендокринній хірургії; впровадження методів лапароскопії, ендоскопічних та ендоваскулярних втручань, гемо- та лімфосорбції, плазмаферезу.

Головні праці вченого: Циррозы печени и их хирургическое лечение (монографія). Київ, 1966 (у співавт.); Селезінка (монографія). Львів, 1996 (у співавт.); Псевдокісти підшлункової залози (монографія). Львів, 1997 (у співавт.); Тромбоемболія гілок легеневих артерій та посттромбоемболічна легенева гіпертензія: діагностика, лікування, профілактика (монографія). Київ, 1999 (у співавт.); Ковзні пахвинні грижі (монографія). Львів, 2003 (у співавт.).

Визнанням наукових і дидактичних здобутків професора Павловського стало обрання дійсним членом НТШ (1995), Академії медичних наук України (1997), Польської академії медицини (1998), Міжнародної академії медицини імені Альберта Швайцера (1999). Йому двічі (1986, 2000) присудили Державну премію України в галузі науки і техніки. Серед відзнак ученого – ордени «Дружби народів», «Знак пошани», «За заслуги» III ступеня; медалі Миколи Пирогова, Людвіка Ридигера, золота медаль Альберта Швайцера, Велика Золота Зірка Міжнародної академії медицини Альберта Швайцера. 2005 р. Вчена рада Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького присвоїла М. Павловському почесне звання Заслуженого професора університету.

*Лікарська комісія НТШ, Українське лікарське товариство у Львові,
численні учні, колеги, друзі та пацієнти
вкладають цю статтю у вінок пам'яті Михайлові Павловському —
непересічній людині, визначному хірургові та науковцю*

Праці М. П. Павловського в „Лікарському збірнику“

1. Павловський М. Досягнення та проблеми хірургії ендокринних органів у Львові за останні 35 років / М. Павловський // Лікарський збірник. Нова серія. – Львів, 1991. – Т. 1. – С. 118–119.
2. Павловський М. Медична інтелігенція і збереження здоров'я та генофонду нації / М. Павловський, І. Даценко, О. Гнатейко // Праці наукового товариства ім. Т. Шевченка. Т. 2: Медицина. Окремий відбиток. – Львів, 1996. – С. 259–263.
3. Орто- і гетеро топічна алотрансплантація ембріональних тканин / М. Павловський, Ю. Поспішаль, О. Мазур // Лікарський збірник. Нова серія. – Львів, 1998. – Т. 3. – С. 17-19.

4. Павловський М. Актуальні проблеми здоров'я населення України в демографічному вимірі / М. Павловський, І. Медчук // Лікарський збірник. Нова серія. – Львів; Чикаго, 2000. – Т. 8. – С. 71–77.
5. Медчук І. Смертність немовлят в Україні: сучасна тенденція / І. Медчук, М. Павловський // Лікарський збірник. Нова серія. – Львів; Чикаго, 2002. – Т. 10. – С. 76–81.
6. Академік Михайло Павловський (до 70-річчя від дня народження) // Лікарський збірник. Нова серія. – Львів; Чикаго, 2002. – Т. 10. – С. 150–152.
7. Павловський М. Професор Ірина Іванівна Даценко (до 80-річчя від дня народження) / М. Павловський // Лікарський збірник. Нова серія. Т. 14: До 80-ліття від дня народження Ірини Даценко. – Львів; Чикаго, 2005. – С. 50–52.
8. Академік Михайло Павловський (до 75-річчя народження) // Лікарський збірник. Нова серія. – Львів; Чикаго, 2006. – Т. 15. – С. 255–258.
9. Павловський М. Рецензія на Рукопис книги «Українські лікарі. Кн. 3. Бібліографічний довідник» авторів Я. Ганішкевича та П. Пундія // Лікарський збірник. Нова серія. – Львів, 2009. – Т. 17. – С. 348–349.
10. Український інформаційний бюлетень здоров'я. 2001. – Ч. 3. Часопис Є. Озаркевича – відновлено / Павловський М. // Лікарський збірник. Нова серія. – Львів, 2011. – Т. 19. – С. 239–244.

Бібліографію підготувала Соломія ЧЕХ



ПАВЛО ПУНДІЙ

25 серпня 2015 року перестало битися серце одного із наших Великих Українців американської діаспори, Почесного члена Українського лікарського товариства, активного громадського діяча доктора Павла Пундія.

Павло Пундій народився 14 квітня 1922 року на Тернопільщині в заможній селянській родині з давнім славним козацьким корінням. Закінчивши гімназію в місті Станіслав (тепер Івано-Франківськ), 1942 року розпочав навчання на медичному факультеті у Львові. Завершив науку вже після війни в Німеччині. У 1950 році емігрував до США, де нострифікував диплом (1952) і працював лікарем у Чикаго. У 1988 року вийшов на пенсію.

Павло Пундій був багатолітнім членом УЛТ – від 1960 року співпрацював з УЛТ у штаті Іллінойс як референт студентської молоді, а потім як член Головної управи. Опікувався „Медичною громадою“, особливо молодими українськими лікарями. 1977 року, після переведення Головної управи УЛТ Північної Америки з Нью-Йорка до Чикаго, організував медичний архів та бібліотеку і став їх директором. Бібліотека нараховує понад 2 тисячі томів медичних видань.

Він видав унікальний збірник – „Український медичний архів“, 14 томів якого присвячено видатним українським лікарям. Був автором понад 250 біографічних нарисів, опублікованих у «Лікарському віснику» та українських часописах. Підготував „Бібліографічні матеріали до історії української медицини“ (1986), був автором двотомника „Українські лікарі“ за редакцією Я. Ганіткевича (бібліографічний довідник, Львів-Чикаго, 1994). Окремо перевидав давні видання УЛТ у Львові про 25-ліття Товариства, про „Медичну громаду“ та шпиталь ім. Митрополита Андрея Шептицько-

го „Народна лічниця“. Був постійним дописувачем до видання УЛТПА „Лікарський вісник“, де публікував матеріали про лікарів, які відійшли з життя, статті з нагоди ювілейних дат. Він, зокрема, є автором публікацій про діяльність Івана Пулюя – першовідкривача Х-променів (рентгенівських). Належав до редакційної ради журналу „Агапіт“. Був багаторічним меценатом „Енциклопедії Українознавства“, виставок українського екслібрису.

У 1989 році доктора Павла Пундія було нагороджено Почесною грамотою УЛТ Північної Америки. Його було обрано дійсним членом НТШ. У березні 1996 року за «видатний внесок у розвиток історії української медицини» Вчена рада Львівського національного медичного університету ім. Данла Галицького обрала Павла Пундія Почесним доктором університету. У 1997 році Павло Пундій став Почесним членом Українського лікарського товариства у Львові. Нагороджений медаллю імені Мар'яна Панчишина. Численні грамоти, дипломи, подяки, які було отримано доктором Павлом Пундієм, засвідчують його надзвичайно великі заслуги в примноженні слави українських лікарів у цілому світі.

Висловлюємо свої найглибші співчуття родині та близьким покійного.

Вічна пам'ять!



ПАВЛО ДЖУЛЬ

2 листопада 2015 року помер доктор Павло Джуль. Цю трагічну звістку з глибоким болем сприйняла українська медична громада в Україні та в світі. Адже ця Людина протягом 95 років свого життя була активним діячем української лікарської діаспори у США, надзвичайно багато зробила для збереження українськості серед лікарів як у США та в цілому світі. Зі здобуттям Україною незалежності Павло Джуль виявив себе як щедрий меценат та організатор харитативної допомоги медичним установам України, став активним сподвижником української науки та культури. Він був координатором надання неодноразової гуманітарної допомоги багатьом українським вищим навчальним закладам, товариству „Просвіта“, Науковому товариству імені Шевченка. Доктор Джуль був ініціатором і керівником перекладів українською мовою низки англomовних наукових видань, зокрема, таких ексклюзивних відомих книг: „Атлас анатомії“ Неттера, „Ілюстрований медичний словник“ Дорланда, „Медична ембріологія“ за Лагманом.

Павло Джуль народився 14 жовтня 1921 р. в селянській родині на Тернопільщині. Медичні студії, розпочаті у Львові Другої світової війни, продовжив у австрійському місті Грац. У 1949 р. його родина виїхала до США, де у 1952 р. він розпочав медичну практику у штатах Іллінойс і Мічиган. Молодий лікар пройшов спеціалізацію з оториноларингології у Вейнському університеті. Згодом обрали членом Американської академії оториноларингології та членом Американської колегії хірургів. Від 1960 р. працював у Вейнському університеті, отримав посаду клінічного професора, став Президентом Мічиганського та Детройтського оториноларингологічного товариства.

Поряд із науковою та лікарською діяльністю Павло Джуль щедро віддавав свій талант громадській роботі серед української діаспори Північної Америки, за що у 1973 р. відзначили званням „Українець року“ і нагородили грамотою. Павло Джуль дуже багато зусиль приклав до вивчення та пропагування української медичної термінології. Протягом 30 років був головним редактором „Лікарського вісника“ – єдиного у світі українського загальнолікарського журналу, редагував біля сто випусків. Був членом редакційної колегії ювілейного збірника „25-ліття УЛТ ПА“ (1975), головним редактором збірників „Матеріали до історії української медицини“ та „40-ліття УЛТ ПА“. За його редакцією у 1988 р. вийшла в світ світ „Пропам’ятна книга святкувань 1000-ліття хрещення Русі-України“. Починаючи від 1987 р. Павло Джуль редагував медичні статті до англomовної „Енциклопедії України“, яку видали у Канаді. За активну редакційну працю Головна управа УЛТ Північної Америки нагородила доктора Джуля Почесною грамотою, а у 1985 р. обрали Почесним членом УЛТ ПА.

У розмовах із Павлом Джулем не один раз доводилось чути про те, що він завжди вірив у відродження незалежної української держави. Проживши далеко від рідної землі понад 70 років, він докладав чималих зусиль для збереження національної автентичності серед української діаспори. Зі здобуттям Україною незалежності розпочався новий етап громадської діяльності доктора Джуля. У 1992 р. його обрали президентом Світової федерації українських лікарських товариств, а у 2000 р. став її Почесним президентом. Під його керівництвом проведено величезну роботу щодо розвитку контактів українських лікарів із світовою лікарською спільнотою. За його активної участі відбулись три Конгреси СФУЛТ у найбільш зросійщених регіонах України – у Харкові (1992), Дніпропетровську (1994) та в Одесі (1996). Павло Джуль неодноразово відвідував Україну, зокрема у видавничих справах.

Відзначаючи високі заслуги Павла Джуля у громадській роботі та наукові здобутки, у 1991 р. його нагородили Грамотою Папи Івана-Павла II, присвоїли звання *Honoris Causa* Одеського (1996) та Львівського (1998) медичних університетів, у 1997 р. став Почесним членом УЛТ у Львові. Ці звання та нагороди, інші численні дипломи та подяки засвідчують надзвичайно велику повагу до його титанічної праці на ниві примноження у світі слави українських лікарів, збереження українськості для молодших поколінь.

Медична громада Львівщини, Українське лікарське товариство у Львові, Ректорат і професорсько-викладацький склад Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, Лікарська комісія Наукового товариства імені Шевченка глибоко сумують з приводу відходу у вічність вели-

кого сина України, щирого патріота доктора Павла Джуля. Таких людей у світі небагато, дуже боляче їх втрачати. Невимовно важко усвідомлювати, що його вже немає на цій землі, що він житиме лише у пам'яті.

Низько схиляємо голови у глибокій повазі до світлої пам'яті Павла Джуля. Віримо, що все творене ним добро, озиватиметься в людських серцях довіку. Складаємо щирі співчуття його рідним і близьким, розділяємо разом із ними невимовний біль втрати. Хай Господь дає їм сили пережити ці важкі хвилини, а покійному дарує Царство небесне та вічний спокій душі.

Вічна пам'ять!

Єфрем ГАСАЙ

ГІРКИЙ БІЛЬ ПРАВДИ (до 110-ї річниці від народження Осипа Дзядіва)

Кажуть, людина живе доти, доки пам'ятають її добрі справи. Старожили села Баворів Тернопільського району з вдячністю згадують лікаря Осипа Дзядіва, який пропав безвісти в перші дні Другої світової війни. Ходили чутки, що в Тернополі його заарештували енкаведисти і відправили на схід.



Осип Дзядів, 1930-ті рр.

Прізвище я знайшов у довіднику „Українські лікарі“, який випустили Наукове товариство ім. Шевченка у Львові та Українське лікарське товариство Північної Америки (Львів; Чнкаго, 1997). Відомості свідчать: „Дзядів Осип народився в Тернополі, де в 1924 р. закінчив гімназію. Медичні студії пройшов у Львівському університеті, а шпитальну практику – в Тернополі. У 1941 році заарештований та вивезений до Сибіру, де й загинув. На жаль, не вдалося встановити ні дати народження, ні смерті“.

Мені захотілося доповнити ці скупі рядки про земляка і я розпочав пошук. З досвіду пошукової роботи знаю, що в червні 1941 р. багатьох в'язнів з Тернополя відправили на Урал, зокрема в Челябінську область. Туди й адресував свій запит. З управління ФСБ у Челябінській області надійшла документальна відповідь: „Дзядів Осип Іванович, 1905 р., уродженець м. Станіслава Тернопільської області (колишня Польща), освіта вища, за професією лікар... До арешту працював завідуючим обласного шкірвенерологічного диспансеру у м. Тернополі...“ Прочитавши, подумав, що з місцем народження щось наплутали. Адже м. Станіслава в Тернопільській області не було. Тож найперше взявся розгадувати цю загадку.

Допоміг тернополянин Юрко Воронич, син репресованого лікаря окуліста Нестора Воронича, який розповів, що О. Дзядів перебував на Уралі разом з його батьком, котрий, до речі, щасливо повернувся. Приємно здивувала звістка, що сестра Осипа – Михайлина мешкає у Львові, а племінниця Віра Добротвор – у Тернополі.

Я зустрівся з Вірою, і її спогади доповнили те, чого не було в документах. Осип народився в Станіславі (тепер Івано-Франківськ) у сім'ї залізничника. Коли малюкові виповнилося три роки, батька перевели на роботу в Тернопіль. Тут Осип закінчив гімназію, а медичну освіту здобув у Львівському університеті.

Під час польської окупації українцеві нелегко було знайти роботу в медичних закладах Тернополя. Однак молодому спеціалістові пощастило влаштуватися домашнім лікарем у Баворівському фільварку. 1930 р. родина Дзядів осіла у цьому селі.

Осип Дзядів заслужив довір'я у селян, яким надавав безкоштовну медичну допомогу. Він був чуйним і уважним, намагався підбадьорити пацієнтів, вселяв надію на одужання. Близько дев'яти років жив і працював О. Дзядів у Баворові, та, на жаль, і його не минула мобілізація у польське військо. Служив військовим лікарем на території Польщі. З початком німецько-польської війни у вересні 1939 р. повернувся в Україну; адже у Тернополі, на вулиці Броварній, його чекала сім'я: дружина Стефанія, дочка Леся та трирічний син Юрко.

Після „визволення“ 1939 р. вороття в Баворів уже не було. Не стало ні фільварку, ні його власника. Радянська влада, демонструючи показну гуманність, надала лікареві роботу в Тернополі. Тридцятип'ятирічний Осип Дзядів очолив обласний шкірвенерологічний диспансер. Тривожно було в червневі дні сорок першого у Тернополі: арештовували інтелігенцію. Серед потерпілих були і його колеги, друзі. Одних відправляли на схід, інші перебували під слідством у в'язниці. Здогадувався, мабуть, що і за ним вже стежили чекісти. Ще міг вчасно зникнути, але тоді потерпіла б сім'я. Та й не почувався винним перед новою владою. Раніше був членом „Прогресу“, головою місцевих спортивних товариств „Сокіл“, „Поділля“, а лікарем став за покликанням, працював сумлінно. Політикою не займався.

27 червня, на шостий день війни, О. Дзядіва заарештували разом з іншими лікарями, зокрема П. Вациком, Н. Вороничем, Т. Мисюком, Т. Саєм. Усіх відправили до в'язниці. Осипа звинуватили в тому, що з „моменту встановлення радянської влади в Західній Україні вів антирадянську агітацію серед населення, спрямовану на дискредитацію заходів, що їх проводили партія і радянська влада“. Лікар заперечував свою вину, але його разом з десятками інших заарештованих етапували у м. Верхній Уфалей Челябінської області для продовження слідства. Везли майже півтора місяця.

12 серпня 1941 р. в'язні прибули на місце. У документах, які зберігаються в Архіві Головного інформаційного бюро МВС України, є такий запис: „Із тюрми м. Тернополя евакуйовано 1141 в'язнів (995 з них здано у Верхньоуральську тюрму..., а решту – в тюрму № 3 м. Магнітогорська). Звільнено – 217, розстріляно – 560, залишилося в тюрмі – 5“. Другого липня, як тільки радянські війська залишили Тер-

нопіль, міщани відчинили тюрму, де побачили сотні понівечених трупів, садистично закатованих людей. Серед тих, хто шукав поміж загиблими своїх рідних, була і Настя – мати лікаря Осипа Дзядіва. Сина вона не знайшла.

У Челябінській області тернопільські лікарі перебували в одній тюрмі. Жили надією, що ось-ось закінчиться цей жах, справедливість переможе і їх звільнять. Але слідство тривало, хоч доказів не було. Як свідчить офіційна відповідь про долю в'язня О. Дзядіва, його повторно заарештували 4 листопада 1941 р. УНКВС у Челябінській області, звинуватило його в тому, що „перебуваючи в камері тюрми, висловлював серед співкамерників контрреволюційні настрої поразкового характеру, поширював наклепницькі чутки про заходи партії і радянського уряду“. 6 грудня 1941 р. заведено кримінальну справу за ст.ст. 58-10, 58-11 КК РРФСР. 26 червня 1942 р. Дзядів О. І. помер від паралічу серця в тюремній лікарні м. Верхній Уфалей.

Після війни тернопільські медики, котрим пощастило повернутися з уральських таборів, розповідали, що О. Дзядів помер у бараці від голоду, непосильної праці та знущань, на 36 році життя, так і не дочекавшись вироку за сфабрикованими звинуваченнями. Його прийняла чужа уральська земля. Помер далеко від отчого краю, до якого сподівався повернутися. Та не судилося...

Після того, як на Тернопільщину в 1944 р. вступила Червона армія, мати Настя вирушила на пошуки сина. Побувала в багатьох містах України. Розпитувала, намагалася віднайти бодай якийсь слід, щоб довідатися про долю сина. Однак даремно.

Дружина зрозуміла, що радянська влада не простить ні їй, ні дітям того, що її чоловік та батько дітей – „ворог народу“. Сім'ю переслідуватимуть, можливо депортують. Тому перед приходом Червоної армії, за сприяння дядька – Миколи Піхурка, який прибув з Німеччини, сім'я виїхала з України. Якийсь час перебувала в таборах для переміщених осіб, а після війни емігрувала до США. 1998 року син Юрко, якому на час арешту батька було 6 років, відвідав місто свого дитинства, зустрівся з родиною, тоді й дізнався правду про страдницький шлях і трагічну долю батька.

Лише через півстоліття, 7-го березня 1995 р., прокуратура Челябінської області реабілітувала О. Дзядіва. Який невимовно пекучий і гіркий біль викликають ці спогади...

БІБЛІОГРАФІЧНІ ПОСИЛАННЯ

1. Ганіткевич Я., Пундій П. Українські лікарі, кн. 3. Львів: Наукове товариство імені Шевченка, 2008. – С. 58–59.
2. Гасай Є. Повернуті імена. Тернопіль, ПП Прінтер-інформ. 2002. – С. 145–149.

ХРОНІКА ДРУГОГО ПІВРІЧЧЯ 2015 РОКУ

19 вересня 2015 року відбулося спільне засідання Українського лікарського товариства у Львові, Лікарської комісії Наукового товариства імені Тараса Шевченка та Асоціації хірургів Львівщини присвячене 85-річчю від дня народження видатного українського вченого, знаменитого хірурга, ректора Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького на протязі 1981—1998 років, академіка Михайла Петровича Павловського. Воно відбулось у лекційній аудиторії кафедри хірургії №1 ЛНМУ, якою він керував у 1976—2013 роках.

У вщерть заповненій залі були численні колеги М. Павловського, його учні, адже він підготував майже пів сотні кандидатів і майже 20 докторів наук. Засідання вступним словом розпочав один із його учнів — завідувач цієї кафедри, доктор медичних наук, професор Олексій Лукавецький.

Про життєвий та творчий шлях свого вчителя — вченого, хірурга, патріота України детально розповіла доктор медичних наук, професор кафедри Ніна Бойко. Вона відзначила, що Михайлом Павловським було виконано більше 20 тисяч операцій, написано сотні фундаментальних наукових праць, досягнуто значних висот у розвитку медичної науки, за що він був двічі удостоєний Державної премії у галузі науки та техніки, багатьох державних та міжнародних відзнак. Очолюючи вуз в часи тоталітарного режиму, Михайло Петрович, як справжній інтелігент-патріот, завжди старався займати проукраїнські позиції.

Однокурсник М. Павловського доктор медичних наук, професор Олександр Кіцера, дружба яких розпочалась на студентській лаві у далекому повоєнному 1948 році, тепло охарактеризував свого товариша „без титулів та звань“. Зокрема, було відзначено, що в часі посилених переслідувань після вбивства Я. Галана у 1949 році, Павловський, як комсорг курсу немало приклався до того, що їхніх однокурсників практично оминули репресії. Промовець згадав, як в часи войовничого атеїзму вони відзначали Різдво та Великдень, як надзвичайно комунікабельний М. Павловський був душею товариських зустрічей, захоплювався колекціонуванням, все життя вивчав історію медицини. Ще у 1990 році він, як ректор Львівсько-

го державного медичного інституту, дозволив провести урочистості, присвячені митрополитові Андрею Шептицькому, дуже тішився знайомством із Владикою катокомбної УГКЦ Володимиром Стернюком.

Давній товариш Михайла Павловського відомий вчений-онколог доктор медичних наук, професор Борис Білинський, охарактеризував його, як зразок тієї еволюції, яку у другій половині XX століття відбулась із місцевою інтелігенцією. На протязі майже 60 років їхні життєві та професійні дороги йшли паралельно, хоча М. Павловський був учнем такого світила хірургії, як професор Георгій Караванов, а Б. Білинський — вихованець не менш відомого вченого Гаврила Ковтуновича. М. Павловський був першим ректором Львівського медінституту із „місцевих“, а Б. Білинський майже 20 років працював разом із ним в ректораті. Михайло Петрович був надзвичайно душевною людиною, емоційною, сентиментальною — не раз, усвідомлюючи своє безсилля перед хворобою пацієнта, витирив сльози. „Мені його дуже бракує, як доброго друга“ — сказав на закінчення своїх спогадів Б. Білинський.

Багаторічний керівник Львівської обласної клінічної лікарні, яка була основою навчальною клінічною базою медичного інституту, кандидат медичних наук, доцент Борис Кривко поділився своїми спогадами про співпрацю із Михайлом Павловським, як ректором вузу. Він відзначив, що ректор М. Павловський, попри всю свою надзвичайну занятість, прекрасно розумів проблеми практичної медицини, з ним було легко вирішувати їх. „Я до теперішнього часу зберігаю якнайкращі спогади про це“, — сказав Б. Кривко.

Лікар-гематолог Валентина Орел — дочка професора Георгія Караванова, у своїх спогадах відзначила, що своєю величезною любов'ю до науки Михайло Павловський надихав оточуючих і залишив їм цей потяг на пізнання глибин медицини на все життя.

У виступі лікаря-офтальмолога, багаторічної репресованої Галини Гудзь Михайло Павловський постав, як людина, що готова завжди допомогти кожному, хто звертається до неї. Вона розповіла про свої життєві перипетії після повернення із заслання, про його велику доброту та доброзичливість. Присутні тепло сприйняли вірш Г. Гудзь, присвячений М. Павловському.

Доктор медичних наук В. Коломійцев, кандидат медичних наук Р. Вацеба та доктор В. Жемела представили увазі присутніх доповідь про досвід клініки в мінінвазивному лікуванні жовчекам'яної хвороби та її ускладнень. Цей науковий напрям був одним із численних дітищ наукових розпрацювань академіка Михайла Павловського.

Голова УЛТ доктор медичних наук Андрій Базилевич запросив присутніх відвідати меморіальну виставку присвячену 85-річчю від дня народження Михайла Павловського, яка розгорнута у приміщенні Музею історії медицини Галичини ім.М.Панчишина.

На протязі свого життя Михайлові Павловському доводилось переносити нелегкі життєві випробування. Цьому присвячено вірш, який увійшов до поетичної збірки З. Масного „Три обереги“ (2003 р.).

Михайлові Павловському

*Ти бачив різні рани у житті,
А сам отримав найстрашнішу рану –
Від людської невдячності та підлости,
Ту, на яку нема ніякого бальзаму.*

*Але згадай: Спасителя розп'яли,
І відкупив гріхи Він наші на хресті.
І ти, зціпивши зуби, підеш далі,
Ти мусиш йти й добро творить в житті.*

*Бо ти Цілитель є, бо ти – Учитель,
Що людям себе щиро віддає.
Коли таких, як ти, не стане в світі,
Тоді уже всьому кінець прийде!*

15 жовтня 2015 року о 16.00 год. з нагоди свята Захисника України відбулося спільне засідання Лікарської комісії Наукового товариства ім. Шевченка, Військово-медичного клінічного центру Західного регіону і Українського Лікарського Товариства. Засідання проводив заступник голови Лікарської комісії д.м.н., професор Ю. Кияк. Програму засідання підготував д.м.н., професор, завідувач кафедри травматології та ортопедії І. Трутяк. Доповідали: Головний хірург Західного регіону, Заслужений лікар України,



голова Асоціації нейрохірургів Львівської області, полковник медичної служби І. Богдан та провідні спеціалісти військового мобільного госпіталю №66 майор медичної служби А. Медвідь, начальник реабілітаційного відділення Військово-медичного клінічного центру Західного регіону Р. Данилків. Теми



доповідей присвячені досвіду роботи Військово-медичного клінічного центру Західного регіону (м. Львів), військового мобільного госпіталю №66 в умовах бойових дій, особливостям сучасної бойової травми та відділу реабілітації поранених.

Д-р Андрій Медвідь розповів про об'єм та специфіку надання медичної допомоги у 66 Військовому мобільному госпіталі. Лише за лютий-липень 2015 року було проліковано 3032 пацієнти, проведено 1177 хірургічних втручань ! Доктор зі сумом повідомив, що післяопераційна летальність склала 1,2% (14 пацієнтів). Враховуючи умови, в яких доводиться працювати нашим військовим лікарям, факховість їх заслуговує найвищої оцінки. Адже, місцями дислокації мобільних груп госпіталю є найгарячіші точки проведення АТО в Донецькій області: м. Красноармійськ, м. Селідове, м. Курахово, м. Авдіївка, м. Маріуполь. 1325 пацієнтів евакуйовано для подальшого лікування. Д-р Ростислав Данилків поділився досвідом роботи реабілітаційного відділення Військово-медичного клінічного центру За-



хідного регіону у м. Львові, який сьогодні завдяки, найперше, волонтерам, небайдужим громадянам України, надає повноцінну допомогу військовослужбовцям, потребуючим тривалої реабілітації, допомогу на рівні провідних європейських реабілітаційних клінік. Особливо



спеціалізованого лікування та реабілітації у Військово-медичному клінічному центрі Західного регіону.

зворушливо було почути про історії повернення до повноцінного (наскільки це можливо) життя наших юних воїнів-героїв. У завершальному виступі д-р Іван Богдан розповів про унікальні лікувальні техніки, які застосовуються для поранених військовослужбовців, а також комплексний підхід у проведенні

*Зиновій МАСНИЙ,
Олена АДАМОВИЧ*

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 англійськомовних 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 повинні 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 англійськомовні 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./м² 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) («Acknowledgements»). 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 koeficienta sinhronizatsii nejronnyh setej [Features of synchronization coefficient calculation in neural networks]. Visn. Dnipropetr. Univ. Ser. Biol. 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.

AUTHOR GUIDELINES

The editorial board kindly asks the authors to follow the article submission guidelines.

Our journal publishes original research, articles on interesting cases, methods of research in experimental and clinical medicine, brief communications, and literature reviews, as well as reviews of monographs and textbooks, and materials dedicated to memorable and historic dates, anniversaries, etc. in English and Ukrainian.

Manuscript preparation

1. Please, follow the following rules. The scope of the article should not exceed 20 pages; font - Times New Roman, font size – 14, single line spacing, margins – 2 cm, A4 sheet. The text should be prepared using MS Word (*.doc) processor. To add formulas and equations, please, use Microsoft Equation. Please, use the units of the international measurement system.

2. The title of the article should reflect its contents and not exceed 13 words, as well as should contain full names of the authors, the institutions they represent, their city, and country. UDC index is required. An experimental article should contain the following subchapters: introduction, materials and methods, results and their discussion, conclusions, and references. A literature review may have a different number of subchapters with any subtitles, conclusions, however, are mandatory.

A Ukrainian abstract (summary) should not repeat the title of the article. It should consist of about 1,100-1,400 signs. In Ukrainian, we recommend you to start the majority of the sentences as follows: «Виявлено ...», «Встановлено ...», «З'ясовано ...», «Оцінено вплив ...», «Охарактеризовано закономірності ...», etc., which corresponds in English to impersonal passive constructions.

Key words: 4-6 words, none of which repeats the words from the title

Then go the full names of the authors, the institutions they represent, their city and country (in English). The title of the article (in English). An abstract in English. Its size should be about 2,200-2,800 signs. The abstract should be clear and informative (not

contain any general phrases and minor information), original (it should be similar to the Ukrainian abstract, but more extensive), substantial (reflect the main content of the article), and written in English. The abstract should include the aim, short description of the research methods, information on the results, and brief conclusions. Please, use the terminology found in international English-language specialized journals in the area of the research. The abstract should be understandable in itself without reading the whole article.

Key words: 4–6 words, none of which repeats the title of the article

3. Tables and figures should be enumerated according to the content of the article. Statistical and other explications should be provided in the caption below the table. Tables should be introduced into the text right after the first time they are mentioned.

The figures should be enumerated in the order of their discussion in the text. All elements of the text presented in the form of figures (graphs, diagrams, schemes) should have Times New Roman font if it is possible. After scanning in the process of printing, the image should remain clear and of the same quality as the main text.

If the article is returned to the author for a follow-up revision, the author should take into account all remarks of the editorial board and send the corrected materials to the address of the editorial board within the specified time. The articles, returned after the follow-up revision later than within a month shall be considered as newly received. The editorial board reserves the right to correct and abridge the text. The responsibility for the content validity is borne by the authors.

References in the text are given as (Name, year), e.g.: one author – (Vinson, 1997), two authors – (Vargo and Hulsey, 2000; Vargo and Laurel, 1994), 3 and more authors – (Davis et al., 1989; Jones et al., 1978).

4. The structure of the article presenting an original research:

Introduction

The Introduction should substantiate the topicality and the coverage of the problem in the scientific literature worldwide (at least 15-20 references to articles written in English in international publications over the last 5 years). The Introduction should end with explanation of the aim – “to find out...”, “to characterize...”, “to elucidate...”, “to describe...”; the aim of the paper cannot be formulated as “to study...” or “to research...”.

Materials and methods

This subchapter should provide an overview of the whole scope of the research done by the author and the data received as a result of it. If necessary, it may be subdivided into sections. The subchapter should present a holistic idea of the character of the research. Both for fundamental and clinical research, it is mandatory to indicate the permission of the commission on bioethics to conduct the research; in case of experimental research,

it is also necessary to indicate the anesthetic agents used in the process of surgical interventions, and for euthanasia of animals, as well as the declaration of the authors that they observe the international principles of the Declaration of Helsinki. The method of statistical processing of the primary data should be indicated.

Results and Discussion (two separate subchapters)

If necessary, this subchapter may be divided into two. The requirements to this subchapter are the same as for all international publications. Detailed guidelines for manuscript preparation can be found at <http://www.clinchem.org/cgi/collection/guidetowriting>.

Here follows a short overview of important recommendations and drawbacks that may occur in the manuscripts.

1. Latin terms and names of genera and species shall be given in italics while the name of the author and the year of species description – in normal font.

2. Reference to a table or figure cannot be presented as a separate sentence.

3. Please, avoid unnecessary wordiness. This pertains to larger chunks of text as well.

4. SI units of measurement shall be presented without a dot (m, g, ha, mole), and non-standardized units – with shortenings (spec./m², etc.).

5. Symbols «—», «→» and «-» should be differentiated.

6. The majority of editorial changes in Ukrainian texts is connected with the use of words «в», «у», «і», «та», «з», «із», «зі» (“in”, “at”, “and”, “as well as”, “with”, “along with”), etc.

7. Writing your article in Ukrainian, avoid using the phrases like «на протязі» or «найбільш потужний». It is better to use the words «протягом, впродовж» and «найпотужніший» instead.

8. Avoid the use of the word «було» in Ukrainian texts, usually, its omission does not change the sense of the sentence.

9. Preferably, do not use abbreviations of the scientific terms, or use as few of them as possible, unless they are generally accepted names of conditions and diseases (HIV, AIDS, NAFLD, etc.), methods of diagnostics (ECG, EEG, USG, etc.), and names of growth factors, transcription, interleukins, and hormones (CRF, IGF, IL-8, etc.).

10. Tables should be made in Microsoft Word. Figures and tables should be prepared as a separate file. Captions to the tables and figures should be “exhaustive”. The reader should not need to scan “Materials and methods of research” or the title of the paper to understand the table or figure, determine the type of research or observation, etc.

11. Illustrations and pictures submitted as figures should be clear. A digital copy of the illustration shall be submitted in JPEG or TIFF formats with a definition of 300 dpi. The

pictures of the patients should be provided only upon their written consent and so as the person on the picture could not be recognized. The captions to the pictures of the microslides should indicate the lens and eyeglass magnification, and the method of section staining. It is recommended to indicate the scale immediately on digital photomicrographies. Color photographs will be presented in the on-line version of the publication.

11. The articles may be declined by the editorial board due to lack of primary data processing (general requirements to professional publications).

12. It is recommendable to use active forms rather than passive in the text.

14. Diagrams provided in the paper should be built in Microsoft Word processor and be editable.

Conclusions

Conclusions shall consist of 5–10 sentences. They can be presented as a list or as a text.

Acknowledgements (if any). Acknowledgements are given after the conclusions before the References.

References. The list of references is given alphabetically, and not as they appear in the text.

The description shall contain the names of all authors not limiting them to three or four. References shall correspond to the requirements of the APA – American Psychological Association (5th ed.): <http://www.library.cornell.edu/resrch/citmanage/apa>, e. g.:

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.

If the cited articles are in Cyrillic script, they should be transliterated and a translation into English should be provided in square brackets, as in the following example:

Kochubey, S.O., 2009. Osobennosti rascheta koeficienta sinhronizacii nejronnyh setej [Features of synchronization coefficient calculation in neural networks]. *Visn. Dnipropetr. Univ. Ser. Biol. Ekol.* 17(5), 55–62 (in Russian).

If you cite the sources written in Latin alphabet, but in the national languages other than English, German or French, their translation into English should also be provided in square brackets, and the original language should be indicated, e.g. (in Polish).

References to books:

James, H., 2009. The ambassadors. Rockville, Serenity.

Kohn, 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).

References to Internet-publications:

Last, F.M., Year Published. Book. Retrieved from URL

For automatic transliteration of Ukrainian sources go to <http://www.ua.translit.net>; for automatic transliteration of Russian sources go to <http://www.translit.ru>. Please, check the correctness of authors' names transliteration (it is preferable to use the variant that is most frequently used on the Internet).

Please, check each source in the list using the web-site <http://www.crossref.org/guestquery> before you include it into the references to your article.

Analyzing the research findings on the topic of your paper, please, take into account the latest publications at the following websites: <http://www.sciencedirect.com> (12.6 million articles), <http://www.springerlink.com/home/main.mpx> (8.8 million articles), <http://www.doaj.org> (1.8 million articles), <http://www.elibrary.ru> (20.0 million articles). The former two sites contain more publications from around the world; the papers on the latter are mostly from specialized editions of the Russian Federation and Ukraine.

Final Provisions (Study Limitations)

The author(s) shall indicate all possible sources of mistakes that may influence the results of the research.

The manuscript should be prepared so as to minimize the number of follow-up corrections and changes.

No more than two articles by the same author can be published in one issue of the journal.

The accompanying documents to the article shall be sent through the journal web-site:

I. Information about the author(s).

II. The author should fill out and sign "The License Contract for Paper".

III. Author's declaration.

Наукове видання

ПРАЦІ
НАУКОВОГО ТОВАРИСТВА ім. ШЕВЧЕНКА
Том XLIII

Медичні науки

ЛІКАРСЬКИЙ ЗБІРНИК

Нова серія

Том XXVII

Засновники: Наукове товариство ім. Шевченка,
Західний науковий центр Національної академії наук України
і Міністерства освіти та науки України.
Свідоцтво про державну реєстрацію: КВ№16781-5353Р від 21.05.2010 р.

Зареєстроване в Науково-метричній базі
INTERNATIONAL COPERNICUS INDEX як наукове видання,
що забезпечує публікування наукових розвідок із природничих наук

Відповідальний науковий редактор — *Оксана ЗАЯЧКІВСЬКА*

Відповідальний секретар — *Наталя СЕМЕНЦІВ*

Літературні редактори — *Наталія ПЛИСА* (укр. мова),

Олександра ЛІТВІНЯК (англ. мова)

Технічна редакція — *Владислав БАРТОШЕВСЬКИЙ*

*Адреса: Наукове товариство ім. Шевченка,
вул. Генерала Чупринки, 21, 79013, м. Львів, Україна,*

www.ntsh.org

www.journals.ntsh.org/uk/medsc

www.medntsh.lviv.ua

ntshntshoffice@gmail.com

ntshamed@gmail.com

Підписано до друку 15.12.2015
Формат 70×100 ¹/₁₆. Папір офсетний. Гарнітура „Таймс“
Умовн. друк. арк. 21,12. Наклад 300 прим. Зам. 12/15

Виготовлення оригінал-макету у
Дослідно-видавничому центрі
Наукового товариства ім. Шевченка

Свідоцтво про внесення до Державного реєстру
суб'єктів видавничої справи ДК № 884 від 04.04.2002 р.