



ВОСТОЧНО ЕВРОПЕЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

DOI: 10.31618/ESSA.2782-1994.2021.2.68

#4(68), 2021 часть 2

Восточно Европейский научный журнал
(Санкт-Петербург, Россия)
Журнал зарегистрирован и издается в России
В журнале публикуются статьи по всем
научным направлениям.
Журнал издается на русском, английском и
польском языках.

Статьи принимаются до 30 числа каждого
месяца.

Периодичность: 12 номеров в год.

Формат - A4, цветная печать

Все статьи рецензируются

Бесплатный доступ к электронной версии
журнала.

Редакционная коллегия

Главный редактор - Адам Барчук

Миколай Вишневецки

Шимон Анджеевский

Доминик Маковски

Павел Левандовски

Ученый совет

Адам Новицки (Варшавский университет)

Михал Адамчик (Институт
международных отношений)

Питер Коэн (Принстонский университет)

Матеуш Яблоньски (Краковский
технологический университет имени
Тадеуша Костюшко)

Петр Михалак (Варшавский университет)

Ежи Чарнецкий (Ягеллонский университет)

Колуб Френнен (Тюбингенский
университет)

Бартош Высоцкий (Институт
международных отношений)

Патрик О'Коннелл (Париж IV Сорбонна)

Мацей Качмарчик (Варшавский
университет)

#4(68), 2020 part 2

Eastern European Scientific Journal
(St. Petersburg, Russia)
The journal is registered and published in Russia
The journal publishes articles on all scientific
areas.
The journal is published in Russian, English
and Polish.

Articles are accepted till the 30th day of each
month.

Periodicity: 12 issues per year.

Format - A4, color printing

All articles are reviewed

Free access to the electronic version of journal
Editorial

Editor-in-chief - Adam Barczuk

Mikolaj Wisniewski

Szymon Andrzejewski

Dominik Makowski

Pawel Lewandowski

Scientific council

Adam Nowicki (University of Warsaw)

Michal Adamczyk (Institute of International
Relations)

Peter Cohan (Princeton University)

Mateusz Jablonski (Tadeusz Kosciuszko
Cracow University of Technology)

Piotr Michalak (University of Warsaw)

Jerzy Czarnecki (Jagiellonian University)

Kolub Frennen (University of Tübingen)

Bartosz Wysocki (Institute of International
Relations)

Patrick O'Connell (Paris IV Sorbonne)

Maciej Kaczmarczyk (University of Warsaw)

Давид Ковалик (Краковский технологический университет им. Тадеуша Костюшко)

Питер Кларквуд (Университетский колледж Лондона)

Игорь Дзедзич (Польская академия наук)

Александр Клиmek (Польская академия наук)

Александр Роговский (Ягеллонский университет)

Кехан Шрайнер (Еврейский университет)

Бартош Мазуркевич (Краковский технологический университет им. Тадеуша Костюшко)

Энтони Маверик (Университет Бар-Илан)

Миколай Жуковский (Варшавский университет)

Матеуш Маршалек (Ягеллонский университет)

Шимон Матысяк (Польская академия наук)

Михал Невядомский (Институт международных отношений)

Главный редактор - Адам Барчук

1000 экземпляров.

Отпечатано в ООО «Логика+»

198320, Санкт-Петербург,

Город Красное Село,

ул. Геологическая,

д. 44, к. 1, литера А

«Восточно Европейский Научный Журнал»

Электронная почта: info@eesa-journal.com,

<https://eesa-journal.com/>

Dawid Kowalik (Kracow University of Technology named Tadeusz Kościuszko)

Peter Clarkwood (University College London)

Igor Dzedzic (Polish Academy of Sciences)

Alexander Klimek (Polish Academy of Sciences)

Alexander Rogowski (Jagiellonian University)

Kehan Schreiner (Hebrew University)

Bartosz Mazurkiewicz (Tadeusz Kościuszko Cracow University of Technology)

Anthony Maverick (Bar-Ilan University)

Mikołaj Żukowski (University of Warsaw)

Mateusz Marszałek (Jagiellonian University)

Szymon Matysiak (Polish Academy of Sciences)

Michał Niewiadomski (Institute of International Relations)

Editor in chief - Adam Barczuk

1000 copies.

Printed by Logika + LLC

198320, Region: St. Petersburg,

Locality: Krasnoe Selo Town,

Geologicheskaya 44 Street,

Building 1, Litera A

"East European Scientific Journal"

Email: info@eesa-journal.com,

<https://eesa-journal.com/>

СОДЕРЖАНИЕ

ГЕОГРАФИЧЕСКИЕ НАУКИ

Худоба В.В., Цесьців Д.С. УДОСКОНАЛЕННЯ МЕТОДИКИ ОЦІНЮВАННЯ ТУРИСТИЧНОГО ПОТЕНЦІАЛУ РЕГІОНУ (НА ПРИКЛАДІ ВІННИЦЬКОЇ ОБЛАСТІ).....	4
--	---

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Иванов В.С. ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ МИНЕРАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА «МАКРОМОЛ» НА СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС И СОСТОЯНИЕ ОРГАНОВ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ КРЫС.....	14
---	----

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

Дунаєва І.П. АНАЛІЗ ЗАСТОСУВАННЯ РІЗНИХ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ ЗАСОБІВ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ, СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА ОЖИРІННЯМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНІ ДАНІ).....	20
---	----

Шармазанов Е.П., Сафонова И.Н., Митякова Ю.С. ЗНАЧЕНИЕ КОМПРЕССИОННОЙ СОНОЭЛАСТОГРАФИИ В СОВЕРШЕНСТВОВАНИИ ДИАГНОСТИКИ ПАТОЛОГИИ МИОМЕТРИЯ.....	25
--	----

Островський М.М., Геращенко С.Б. МОРФОЛОГІЧНІ ПРОЯВИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПАКЛІТАКСЕЛ-ІНДУКОВАНОЇ НЕЙРОПАТІЇ СІДНИЧОГО НЕРВА ЗА УМОВ КОРЕКЦІЇ 2-ЕТИЛ-6-МЕТИЛ-3-ГІДРОКСИПІРИДИНУ СУКЦИНАТОМ	32
--	----

Бездетко П.А., Пархомец Р.А. ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ РЕФРАКЦИИ У ДЕТЕЙ С МИОПИЕЙ НА ФОНЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОРТОКЕРАТОЛОГИЧЕСКИХ ЛИНЗ КОМБИНИРОВАННОГО ДИЗАЙНА	38
--	----

ГЕОГРАФИЧЕСКИЕ НАУКИ

УДК 338.48(477.44)

Khudoba V.V.
*candidate of geographical sciences,
 Associate Professor of Tourism
 Lviv State University
 of physical culture named after Ivan Bobersky*

Tsestsiy D.S.
*teacher of the department of tourism
 Lviv State University
 of physical culture named after Ivan Bobersky*

IMPROVEMENT OF THE METHODOLOGY OF EVALUATION OF TOURIST POTENTIAL OF THE REGION (ON THE EXAMPLE OF VINNYTSA REGION)

Худоба В.В.
*кандидат географічних наук,
 доцент кафедри туризму
 Львівського державного університету
 фізичної культури імені Івана Боберського*

Цесьців Д.С.
*викладач кафедри туризму
 Львівського державного університету
 фізичної культури імені Івана Боберського*

УДОСКОНАЛЕННЯ МЕТОДИКИ ОЦІНЮВАННЯ ТУРИСТИЧНОГО ПОТЕНЦІАЛУ РЕГІОНУ (НА ПРИКЛАДІ ВІННИЦЬКОЇ ОБЛАСТІ)

DOI: [10.31618/ESSA.2782-1994.2021.2.68.18](https://doi.org/10.31618/ESSA.2782-1994.2021.2.68.18)

Summary. A point assessment of the tourist potential of Vinnytsia region was conducted on the basis of an improved method of assessing the tourist potential of the region. It is proposed to assess the tourist potential of the administrative districts of the region according to four criteria: geographical location, natural tourist resources, historical and cultural tourist resources, infrastructure. Each of the criteria also contains a number of sub-criteria, the selection of which will differ depending on the specific object (region) of the study. After conducting a point assessment of the tourist potential of Vinnytsia region for each criterion, the relevant maps were drawn up, which reflect the geospatial differentiation of tourist resources in Vinnytsia region. Based on the analysis of the components of tourism potential of each administrative district of Vinnytsia region, its final score was made, including in terms of selected subregions, which allowed to identify patterns of geospatial organization of tourism potential of the region, its zoning and improve efficiency.

Анотація. Проведено бальну оцінку туристичного потенціалу Вінницької області на основі удосконаленої методики оцінювання туристичного потенціалу регіону. Запропоновано оцінювати туристичний потенціал адміністративних районів регіону за чотирма критеріями: географічне положення, природні туристичні ресурси, історико-культурні туристичні ресурси, інфраструктура. Кожен з критеріїв містить також низку підкритеріїв в підбір яких буде відрізнятися залежно від конкретного об'єкта (регіону) дослідження. Провівши бальну оцінку туристичного потенціалу Вінницької області за кожним критерієм складено відповідні картосхеми, які відображають геопросторову диференціацію туристичних ресурсів у Вінницькій області. На основі аналізу компонентів туристичного потенціалу кожного з адміністративних районів Вінницької області здійснено його підсумкову бальну оцінку, у тому числі у розрізі виділених субрегіонів, яка дала змогу виявити закономірності геопросторової організації туристичного потенціалу регіону, здійснити його туристичне районування та покращити ефективність використання.

Keywords: *tourist potential, regions, subregions, score, Vinnytsia region.*

Ключові слова: *туристичний потенціал, регіони, субрегіони, бальна оцінка, Вінницька область.*

Постановка проблеми. Туристична діяльність в останні роки перетворюється на вагомий чинник зміни екосистем та потребує оптимізації із точки зору концепції сталого розвитку. Для раціонального використання туристичних ресурсів і об'єктів необхідним є комплексне оцінювання туристичного потенціалу відповідних територій.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Проблеми формування і аналізу

рекреаційно-туристичного потенціалу територій досліджували такі українські вчені як О. Бейдик [1], І. Волошин [2], У. Горбаль [3], М. Пістун [4], В. Руденко [5], І. Смаль [6], О. Шаблій [7] та ін. Більшість із згаданих авторів надавали увагу і питанням критеріїв та методик оцінювання рекреаційно-туристичного потенціалу. Зокрема, один з класичних варіантів методики оцінки рекреаційно-ресурсного потенціалу запропонував

О.О. Бейдик
[1, с. 47–79].

Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми. Водночас підходи до формування та застосування методики оцінювання власне туристичного потенціалу території є досить розрізненими і часто акцентують увагу передусім на природно-ресурсних та екологічних аспектах.

Формування цілей статті. З огляду на це метою статті є удосконалення методики оцінювання туристичного потенціалу регіону та її апробація на прикладі конкретного регіону (Вінницької області).

Виклад основного матеріалу. Природні туристичні ресурси Вінницької області є достатньо багатими та різноманітними для організації на їх основі розвинених туристичних лікувально-оздоровчого, екологічного, пригородного та пізнавального туризму. Особливе значення для організації туристичної діяльності мають об'єкти природно-заповідного фонду регіону. Основними складовими історико-культурного туристичного потенціалу Вінницької області є давня історія заселення, археологічні, історичні та архітектурні пам'ятки, серед яких традиційні дерев'яні церкви та палаци.

Туристичні дестинації Вінницької області на сучасному етапі використовуються недостатньо оптимально, про що свідчать статистичні дані та спостереження. Важливими проблемами є інформаційна та транспортна доступність ресурсів та об'єктів, що складають туристичний потенціал регіону для внутрішніх та особливо іноземних туристів.

Однак для дослідження туристичного потенціалу області недостатнім є лише аналіз геопросторової організації дестинацій, що його формують. Потрібною є компонентна оцінка, яку

можна здійснювати за розробленою нами методикою.

Пропонуємо здійснювати оцінювання туристичного потенціалу адміністративних районів регіону за чотирма критеріями, кожен з яких містить також низку підкритеріїв:

- 1) географічне положення: геополітичне, транспортне, система розселення;
- 2) природні туристичні ресурси: геоморфологічні, гідрологічні, бальнеологічні, природоохоронні;
- 3) історико-культурні туристичні ресурси: архітектурні, події, біографічні;
- 4) інфраструктура: заклади розміщення, музеї, туристичні маршрути.

Оцінка по кожному із критеріїв виставляється у балах (від 1 до 5), де найвищий бал свідчить про найбільший рівень туристичного потенціалу території за певним компонентом. Підставою оцінювання стали як останні статистичні дані, так і результати картографічного аналізу та експертних оцінок геопросторової організації туристичних дестинацій регіону (табл. 1).

Найвищі бали за критерієм «Географічне положення» (рис. 1) отримали адміністративні райони, що розташовані поблизу державного кордону, на території яких розміщені великі і середні міські поселення, а також пролягають транспортні коридори міжнародного і національного значення, – Вінницький, Гайсинський, Жмеринський, Могилів-Подільський та ін. Найнижчі сумарні бали за цим критерієм були розраховані для районів головним чином північно-східної частини області – Липовецького, Оратівського, Погребищенського, Теплицького та ін.



Рис. 1. Результати оцінювання туристичного потенціалу районів Вінницької області за критерієм «Географічне положення»

На основі аналізу забезпеченості адміністративних районів Вінницької області природними геоморфологічними, гідрологічними, бальнеологічними туристичними ресурсами, а також об'єктами і площами природно заповідного фонду розраховано сумарний бал за критерієм «Природні туристичні ресурси». Найвищі значення цього компонента туристичного потенціалу регіону

характерні для районів, що розташовані по течії великих річок, – Могилів-Подільського, Немирівського, Хмельницького, Вінницького, Ямпільського, Тиврівського та ін. (рис. 2). Найнижчі бали за другим критерієм характерні для більш віддалених від основних гідрологічних об'єктів Оратівського, Липовецького та Барського районів.



Рис. 2. Результати оцінювання туристичного потенціалу районів Вінницької області за критерієм «Природні туристичні ресурси»

Найвищі бали за критерієм «Історико-культурні туристичні ресурси» (рис. 3) отримали адміністративні райони, на території яких спостерігається найвища концентрація архітектурних, подієвих та біографічних туристичних об'єктів та сформованих на їх базі дестинацій (рис. 3). Географічно ці райони

приурочені головним чином до центральної та південно-західної частини області (Вінницький, Жмеринський, Барський та ін.). Найнижчі сумарні бали за критерієм «Історико-культурні туристичні ресурси» були розраховані для віддалених від обласного центру районів – Козятинського, Оратинського, Чечельницького.



Рис. 3. Результати оцінювання туристичного потенціалу районів Вінницької області за критерієм «Історико-культурні туристичні ресурси»

За критерієм «Інфраструктура» найвищі середні бали розраховані для адміністративних районів із найвищою концентрацією закладів розміщення, музеїв та із прокладеними популярними туристичними маршрутами –

Вінницького, Хмельницького, Калинівського, Немирівського, Могилів-Подільського (рис. 4), а найнижчі – окремі райони із слабким розвитком інфраструктури (Чернівецький, Оратівський, Тиврівський, Шаргородський).



Рис. 4. Результати оцінювання туристичного потенціалу районів Вінницької області за критерієм «Інфраструктура»

Для здійснення інтегральної оцінки туристичного потенціалу адміністративних районів Вінницької області для кожного з них розраховано загальний (сумарний) бал за усіма із чотирьох критеріїв. Картографічне відображення просторового розподілу загального балу

демонструє тенденцію до його зниження у напрямках із центру на північ і південь регіону, а також з південного заходу на схід (рис. 5). Помітно, що найвищим туристичним потенціалом володіють Вінницький та Могилів-Подільський райони, а найнижчим – Оратівський.



Рис. 5. Загальний бал туристичного потенціалу районів Вінницької області

Після бальної оцінки туристичного потенціалу регіону з метою конструктивно-географічної оптимізації його використання доцільно проаналізувати геопросторову організацію основних туристичних дестинацій області та здійснити туристичне районування. Використовуючи зазначену методику на прикладі Вінницької області було розроблено відповідну картосхему (рис. 6), на якій за особливостями природного та історико-культурного потенціалу Вінницької області, а також за спільними рисами

функціонування та розміщення дестинацій, виділено 5 туристичних субрегіонів – Центральний, Верхньобузький, Придністровський, Північно-східний, Нижньобузький.

На підставі аналізу наведеного вище аналізу компонентів туристичного потенціалу кожного з адміністративних районів Вінницької області здійснено його підсумкову бальну оцінку, у тому числі у розрізі виділених субрегіонів (табл. 1), яка дала змогу виявити закономірності геопросторової організації туристичного потенціалу регіону.



Рис. 6. Геопросторова організація туристичного потенціалу Вінницької області

Таблиця 1

Результати оцінювання компонентів туристичного потенціалу районів (субрегіонів) Вінницької області

Туристичні субрегіони	Адміністративні райони	Географічне положення				Природні туристичні ресурси				Історико-культурні туристичні ресурси				Інфраструктура				Загальний бал туристичного	
		Геополітичне	Транспортне	Система розселення	Сумарний бал	Геоморфологічні	Гідрологічні	Бальнеологічні	Природоохоронні	Сумарний бал	Архітектурні	Події	Біографічні	Сумарний бал	Заклади розміщення	Музеї	Туристичні маршрути		Сумарний бал
Центральний	Вінницький	2	5	5	12	4	5	3	4	16	3	5	5	13	5	5	5	15	56
	Жмеринський	3	5	4	12	4	2	2	4	12	5	3	3	11	4	1	2	7	42

	Тиврівський	3	3	3	9	3	5	3	5	16	4	1	1	6	3	1	1	5	36
	Немирівський	2	4	3	9	3	5	5	5	18	3	2	3	8	4	3	3	10	45
	У середньому по субрегіону	2,5	4,3	3,8	10,5	3,5	4,3	3,3	4,5	15,5	3,8	2,8	3,0	9,5	4,0	2,5	2,8	9,3	44,8
	Хмельницький	1	3	4	8	3	5	5	4	17	3	2	1	6	4	3	2	9	40
Верхньо-бузький	Літинський	2	4	1	7	3	2	1	4	10	2	1	1	4	3	1	2	6	27
	Калинівський	1	5	3	9	2	5	1	1	9	3	1	2	6	4	3	2	9	33
	У середньому по субрегіону	1,3	4,0	2,7	8,0	2,7	4,0	2,3	3,0	12,0	2,7	1,3	1,3	5,3	3,7	2,3	2,0	8,0	33,3
	Барський	3	3	3	9	3	2	1	1	7	4	4	3	11	3	1	4	8	35
Підністрівський	Мурованок уриловецький	4	2	1	7	3	3	1	4	11	4	1	2	7	3	1	3	7	32
	Шаргородський	4	5	1	10	2	2	2	2	8	5	1	2	8	3	1	1	5	31
	Могилів-Подільський	5	5	4	14	3	5	4	5	17	4	1	4	9	4	3	3	10	50
	Чернівецький	4	3	1	8	2	2	1	5	10	3	1	1	5	2	1	1	4	27
	Томашпільський	4	3	1	8	3	2	2	2	9	3	1	1	5	3	3	2	8	30
	Ямпільський	5	3	3	11	2	5	3	5	15	1	1	2	4	3	1	2	6	36
	Крижопільський	4	3	2	9	3	2	1	2	8	3	1	2	6	2	1	2	5	28
	Піщанський	5	2	1	8	2	5	1	4	12	2	1	2	5	2	1	3	6	31
	У середньому по субрегіону	4,2	3,2	1,9	9,3	2,6	3,1	1,8	3,8	10,8	10,8	3,2	1,3	15,3	2,8	1,4	2,3	6,6	42,0
	Північно-східний	Козятинський	1	5	4	10	2	3	4	2	11	1	1	1	3	3	1	2	6
Погребищенський		1	3	2	6	2	3	2	3	10	2	1	2	5	3	1	2	6	27
Липовецький		1	3	2	6	2	2	1	1	6	2	1	3	6	3	1	4	8	26
Оратівський		1	3	1	5	2	2	1	2	7	1	1	1	3	1	1	1	3	18
Іллінецький		2	3	3	8	2	2	1	3	8	3	1	2	6	3	1	2	6	28
У середньому по субрегіону		1,2	3,4	2,4	7,0	2,0	2,4	1,8	2,2	8,4	1,8	1,0	1,8	4,6	2,6	1,0	2,8	5,8	25,8
Нижньобузький	Тульчинський	3	3	3	9	2	2	3	4	11	2	4	4	10	3	3	2	8	38
	Тростянецький	4	3	1	8	3	2	4	5	14	5	1	4	10	2	1	2	5	37

Гайсинський	3	4	5	12	2	5	3	2	12	2	1	1	4	4	1	2	7	35
Теплицький	3	2	1	6	2	4	1	4	11	1	1	2	4	2	1	2	5	26
Бершадський	3	2	3	8	2	5	1	3	11	1	1	2	4	3	1	2	6	29
Чечельницький	4	2	1	7	2	2	1	5	10	1	1	1	3	2	1	2	5	25
У середньому по субрегіону	3,3	2,7	2,3	8,3	2,2	3,3	2,2	3,8	11,5	2,0	1,5	2,3	5,8	2,7	1,3	2,0	6,0	31,7

Найвищим є туристичний потенціал Центрального субрегіону, що пов'язано з вигідним географічним положенням та віднесенням до його складу обласного центру. Найнижчий потенціал розвитку туризму характерний для двох східних субрегіонів – Північно-східного і Нижньобузького.

Варто зазначити, що результати оцінювання туристичного потенціалу регіону мають важливе практичне значення, адже дають змогу оптимізувати управління розвитком туризму на регіональному рівні, покращити використання туристичних ресурсів на рівні місцевих громад, розробляти нові конкурентоспроможні туристичні продукти.

Висновки. Отже, комплексне оцінювання туристичного потенціалу регіону можна здійснювати за чотирма критеріями – географічне положення; природні туристичні ресурси; історико-культурні туристичні ресурси; інфраструктура. Кожен із цих критеріїв має містити низку підкритеріїв, підбір яких буде відрізнятися залежно від конкретного об'єкта (регіону) дослідження. На прикладі Вінницької області проведено оцінювання туристичного потенціалу її адміністративних районів, що дало змогу також детальніше вивчити геопросторову організацію дестинацій регіону та здійснити його туристичне районування.

Список використаних джерел:

1. Бейдик О.О. Рекреаційно-туристські ресурси України: методологія та методика аналізу, термінологія, районування: монографія / О.О. Бейдик. – Київ: Видавничо-поліграфічний центр «Київський університет», 2001. – 395 с.
2. Волошин І.М. Туристичні ресурси України з атласом туристичних мандрівок: довід. вид. / І. М. Волошин, Л. Ю. Матвійчук, К. В. Ненько. – Львів: ЛДУФК, 2015. – 437 с.
3. Горбаль У. Рекреаційний потенціал як об'єкт наукового аналізу в суспільній географії / У. Горбаль // Вісник Львівського університету. Серія географічна. – 2007. – Вип.34. – С.52–55.
4. Пістун М.Д. Регіональна політика в Україні: суспільно-географічний аспект: монографія / М.Д.Пістун, К.В.Мезенцев, В.О.Тьорло. – Київ: КНУТШ, 2004. – 130с.
5. Руденко В.П. Проблеми географії та менеджменту туризму / В.П. Руденко та ін. – Чернівці: Рута, 2006. – 260с.
6. Смаль І.В. Туристичні ресурси світу / І.В. Смаль. – Ніжин: Видавництво Ніжинського державного університету імені Миколи Гоголя, 2010. – 336 с.
7. Шаблій О.І. Нові підходи до категорії «рекреаційний потенціал» / О.І.Шаблій, З.О. Касянчук // Економічна та соціальна географія. – 1995. – Вип. 47. – С. 38–47.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

УДК 612.127.2:616.314-002.4+616.314.17-008.1(612.015.6)

Иванов В.С.
канд.мед.наук
ГУ «ИСЧЛХ НАМН»

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ МИНЕРАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА «МАКРОМОЛ» НА СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС И СОСТОЯНИЕ ОРГАНОВ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ КРЫС

V.S. Ivanov
State Establishment "The Institute of Stomatology and Maxillofacial Surgery
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine

STUDY OF THE EFFECT OF THE MINERAL COMPLEX "MACROMOL" ON THE DENTAL STATUS AND THE STATE OF THE ORAL CAVITY ORGANS IN RATS

Реферат. Цель исследования – изучение влияния минерального комплекса «Макромол» на стоматологический статус и состояние органов ротовой полости крыс.

Материалы и методы. Опыт проведен на 38 белых крысах обоего пола: 32 самок и 6 самцов. Для воспроизведения потомства в 3-х группах крыс-самок было подсажено по 2 самца (6 особей). Затем у этих самок предположительно с 10 по 19 дни беременности воспроизводили гипоксию разобщения процессов окисления и фосфорилирования введением внутривентриально во время беременности варфарин в дозе 1,5 мг/кг массы тела крыс. После рождения крысят в 1-мес. возрасте сажали на кариеогенный рацион (7 крыс). Интактную группу составили 7 крыс. В продолжении 30 дней крысы на фоне гипоксии и КгР получали рег ос раствор минерального комплекса «Макромол» (7 крыс).

Результаты исследования. Минеральный комплекс «Макромол» в условиях воспроизведения внутриутробной гипоксии и кариеогенного рациона проявил у потомков этих крыс кариео-профилактическое действие. Под его влиянием достоверно снижалось как число зубов, так и глубина поражений зубов кариесом. Комплекс проявил противовоспалительное действие в слизистой оболочке полости рта, снижал процессы ПОЛ в печени и, локально, в костной ткани пародонт крыс.

The aim of the study was to study the effect of the "Macromol" mineral complex on the dental status and the state of the oral cavity organs in rats.

Materials and methods. The experiment was carried out on 38 white rats of both sexes: 32 females and 6 males. To reproduce offspring in 3 groups of female rats, 2 males (6 individuals) were added. Then, in these females, presumably from 10 to 19 days of pregnancy, hypoxia of uncoupling of oxidation and phosphorylation processes was reproduced by intraperitoneal administration during pregnancy of warfarin at a dose of 1.5 mg / kg of body weight of rats. After birth, rat pups at 1 month of age, aged were put on a cariogenic diet (7 rats). The intact group consisted of 7 rats. During 30 days, rats, against the background of hypoxia and K_gR, received a reos solution of the mineral complex "Macromol" (7 rats).

Results of the study. Mineral complex "Macromol" under conditions of reproduction of intrauterine hypoxia and cariogenic diet showed caries-prophylactic effect in the offspring of these rats. Under its influence, both the number of teeth and the depth of dental caries lesions significantly decreased. The complex showed an anti-inflammatory effect in the oral mucosa, reduced lipid peroxidation processes in the liver and, locally, in the bone tissue of the periodontium of rats.

Ключевые слова: внутриутробная гипоксия, зубо-челюстная система, минеральный комплекс, «Макромол», кариео-профилактическое, противовоспалительное действие, ткани пародонта, крысы.

Key words: intrauterine hypoxia, dental-jaw system, mineral complex, "Macromol", caries-prophylactic, anti-inflammatory effect, periodontal tissues, rats.

Гипоксия (Г) – типический патологический процесс, возникающий при недостаточном снабжении тканей кислородом или при нарушении его утилизации. Кислородная недостаточность может развиваться в организме при действии экстремальных факторов, а также при различных патологических процессах [1]. Различают дыхательную, циркуляторную, гемическую и тканевую гипоксии [2]. В настоящее время описаны механизмы развития тканевой гипоксии [3]. Она возникает в связи с нарушениями экстракции кислорода тканями из притекающей крови и

неспособностью клеток утилизировать кислород. Тканевая гипоксия возникает вторично при различных видах гипоксии, которые инициируют развитие метаболического ацидоза, последующего повышения проницаемости митохондриальных и лизосомальных мембран, дефицитом АТФ [4].

Местная патогенетическая терапия предусматривает воздействие непосредственно на твердые ткани зубов, для повышения их кариео-резистентности. Как профилактику кариеса и как лечение при начальном и поверхностном кариесе проводят аппликации Са-фосфатсодержащих

реминерализующих гелей, покрытие зубов фторсодержащими лаками.

Общая патогенетическая терапия предусматривает нормализацию нарушенных обменных процессов в макроорганизме, что, в свою очередь, способствует повышению неспецифической резистентности организма, стойкости его к воздействию общих неблагоприятных факторов. Особую ценность представляет общая патогенетическая терапия для вторичной минерализации твердых тканей зуба, которая приводит к быстрому и планомерному созреванию структуры кристаллической решетки за счет насыщения слюны и крови минеральными элементами (Ca, P, F). Одним из проявлений комплексной терапии является прием внутрь препаратов фторидов кальция, фосфора, микроэлементов, витаминов, но самым оптимальными являются комплексные препараты, сбалансированные по количеству микроэлементов и качественному составу.

Ca, P и F входят в состав минеральных компонентов твердых тканей зубов, а также являются фактором, стимулирующим рост и развитие костной ткани, входит в состав многих ферментных систем и занимает важное место в обмене белков, жиров и углеводов. Помимо этих макроэлементов в возникновении кариеса и его лечении важную роль играют различные микроэлементы. Кариес-статическим эффектом обладают Co^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , Cu^{2+} , Si^{2+} , ванадий и др. Они в определенных количествах входят в состав твердых тканей зубов, некоторых коферментов, металлоферментов и др., оказывая влияние на разнообразные ферментативные процессы обмена веществ в тканях организма, в т.ч. полости рта и твердых тканей зубов.

Таким образом, при комплексном лечении кариеса декомпенсирующей формы рекомендуется прием лекарств, сбалансированных по количеству микроэлементов и качественному составу, для повышения резистентности организма, регуляции обмена веществ, улучшения процессов минерализации зубов.

Целью настоящего исследования явилось изучение состояния зубо-челюстной системы и тканей ротовой полости крыс под влиянием минерального комплекса «Макромол» в условиях сочетанного действия внутриутробной тканевой гипоксии и кариесогенного рациона.

Материалы и методы

В опыт взяты 38 белых крыс линии Вистар стадного разведения обоего пола: 32 самок и 6 самцов, которые содержались на стандартном рационе вивария.

У крыс половозрелого возраста (12 самок) для воспроизведения потомства в 3-х группах крыс-самок было подсажено по 2 самца (6 особей). Затем у этих самок предположительно с 10 по 19 дни беременности воспроизводили гипоксию разобщения процессов окисления и фосфорилирования [5] введением

внутрибрюшинно во время беременности «Варфарина Никомед» (Такеда фарма Сп.з.о.о, Польша) в дозе 1,5 мг/кг массы тела крыс. После рождения крысят в 1-мес. возрасте сажали на кариесогенный рацион (КгР) по Стефану [6] (7 крыс). Интактную группу составили 7 крыс. В продолжении 30 дней крысы на фоне гипоксии и КгР получали пер ос раствор минерального комплекса «Макромол» (ПП «Евро плюс, Днепр, Украина) (7 крыс).

1 табл. (500 мг) содержит магний (Mg^{2+}) – 20 мг, кальций (Ca^{2+}) – 15 мг, фосфор (P^{5+}) – 12 мг, железо (Fe^{3+}) – 10 мг, цинк (Zn^{2+}) – 3 мг, марганец (Mn^{2+}) – 1 мг, молибден (Mo^{6+}) – 0,1 мг, йод (I) – 50 мкг, селен (Se) – 50 мкг, медь (Cu^{2+}) – 1 мг. Вспомогательные вещества: лактоза, кальция стеарат, крахмал картофельный.

После завершения эксперимента животных выводили из опыта путем тотального кровопускания из сердца, проводимого под наркозом (тиопентал натрия 40 мг/кг). Предварительно отделив слизистую оболочку полости рта, вычленили челюсти.

Объектами биохимических исследований служили печень, надосадочная жидкость гомогенатов слизистой оболочки полости рта (25 мг/мл), кости альвеолярного отростка (50 мг/мл) и пульпы резцов крыс. Надосадочную жидкость получали путем центрифугирования в центрифуге РС-6 в течении 15 минут при 3000 об/мин при температуре +4°C.

Состояние межклеточного матрикса (МКМ) соединительной ткани (СТ) оценивали по состоянию коллагена (содержание связанного, свободного и общего оксипролина [7]) и гликозаминогликанов (ГАГ) в тканях пародонта [8].

Уровень продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по уровню в тканях малонового диальдегида (МДА) тиобарбитуровым методом [9]. Состояние физиологической антиоксидантной системы (ФАС) оценивали по активности глутатион-пероксидазы (ГПО) [10] и каталазы [11].

Для оценки состояния тканей крыс определяли биохимические показатели унифицированными методами, используя коммерческие наборы реактивов: активность щелочной фосфатазы (ЩФ), кислой фосфатазы (КФ), содержание кальция, фосфора, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), пирувата.

На макропрепаратах выделенных челюстей крыс определяли количество кариозных полостей (на 1 крысу), а также глубину кариозных поражений зубов крыс кариесом (в баллах). Выделенные челюсти крыс подвергали морфометрическому исследованию по А.В. Николаевой [12].

Результаты экспериментов обрабатывали общепринятыми методами с определением критериев достоверности различий по Стьуденту.

Результаты и обсуждение

Пероральное применение минерального комплекса «Макролом» осуществляли у потомства крыс, находившихся в условиях действия внутриутробной гипоксии и кариеогенного рациона. Минеральный комплекс «Макролом» содержит около десяти макро- и микроэлементов, которые имеют исключительно важное значение для организма. Они входят в состав соединительной ткани, а также являются

активаторами и составными частями ферментов и гормонов.

Проведенные исследования показали значительное снижение числа кариозных полостей в среднем на 1 крысу (на 29,4%; $p_1=0,02$; табл.1). Достоверно уменьшалась также глубина поражений зубов кариесом (в баллах) – на 26 % ($p_1=0,02$). Показатели резорбции костной ткани пародонта в этих условиях достоверно не изменялись (табл. 1).

Таблица 1

Влияние минерального комплекса «Макролом» на состояние зубо-челюстной системы крыс в условиях воспроизведения гипоксии и кариеогенного рациона ($M \pm m$; p ; p_1)

Группы животных	Показатели резорбции костной ткани пародонта (%)	Количество кариозных поражений на 1 крысу	Глубина поражений зубов кариесом (в баллах)
Интактная	17,2±0,7	1,9±0,4	1,9±0,4
Г+КгР	17,2±0,5	3,4±0,3 $p=0,03$	3,5±0,2 $p=0,016$
Г+КгР+«Макролом»	16,9±0,7	2,4±0,2 $p_1=0,02$	2,6±0,3 $p_1=0,02$

Примечание. В табл. 1 – 5 показатель достоверности p рассчитан по сравнению с интактной группой, p_1 – по сравнению с контрольной (Г+КгР).

Активность щелочной фосфатазы, являющейся маркерным ферментом метаболизма одонтобластов в пульпе зубов увеличивалась в 2,3 раза ($p_1=0,02$) и в 1,5 раза ($p=0,001$) достоверно превышала активность данного фермента по

сравнению с интактной группой (табл.2). Активность КФ (действие одонтокластов) при использовании «Макролола» недостоверно снижались на 20% ($p_1>0,05$) в пульпе зубов крыс (табл.2).

Таблица 2

Влияние диетической добавки «Макролом» на биохимические показатели в пульпе зубов и тканях пародонта крыс в условиях воспроизведения гипоксии и кариеогенного рациона ($M \pm m$; p ; p_1)

Биохимические показатели	Группы животных		
	Интактная	Г+КгР	Г+КгР+«Макролом»
	пульпа зубов		
КФ (нкат/л)	31,0±5,61	51,7±5,0 $p=0,03$	41,3±5,99
ЩФ (мккат/л)	1,98±0,16	1,32±0,29 $p=0,08$	3,02±0,23 $p=0,001$ $p_1=0,001$
	слизистая оболочка полости рта		
КФ (нкат/л)	89,8±5,10	265±10,6 $p<0,001$	191±4,90 $p<0,001$ $p_1<0,001$
	кость альвеолярного отростка		
КФ (нкат/л)	61,8±2,00	155±0,025 $p<0,001$	91,7±2,32 $p<0,001$ $p_1<0,001$
ЩФ (мккат/л)	193±2,20	73,5±1,03 $p<0,001$	93,4±0,83 $p<0,001$ $p_1<0,001$
Кальций (ммоль/г)	7,30±0,12	2,68±0,090 $p<0,001$	4,75±0,11 $p<0,001$ $p_1<0,001$
Фосфор (ммоль/г)	8,07±0,25	4,18±0,080 $p<0,001$	5,54±0,12 $p<0,001$ $p_1<0,001$

Состояние минерального обмена в костной ткани пародонта представлено в табл. 2). Активность ЩФ увеличивалась в 1,3 раза

($p_1<0,001$) относительно контрольной группы (Г+КгР), и в то же время не достигала уровня интактной. Содержание кальция и фосфора под

влиянием комплекса увеличивалось в 1,8 раза ($p_1 < 0,001$) и в 1,3 раза ($p_1 < 0,001$), соответственно, но не достигало уровней интактных (табл. 2), что говорит о неполном восстановлении минерального обмена в костной ткани пародонта под действием комплекса «Макромол» (табл. 2).

Под влиянием комплекса «Макромол» в тканях пародонта достоверно изменялась активность кислой фосфатазы. Так, «Макромол» в слизистой оболочке полости рта снижал активность данного провоспалительного фермента на 72 % ($p_1 < 0,001$) по сравнению с контрольной группой в условиях действия гипоксии и КГР, что свидетельствует о противовоспалительных эффектах комплекса. В то же время активность КФ не достигала уровня интактной группой (табл.2).

Комплекс «Макромол» снижал активность КФ в кости альвеолярного отростка в 1,7 раза ($p_1 < 0,001$)

и таким образом тормозил метаболизм остеокластов в костной ткани пародонта по сравнению с контрольной группой (Г+КГР). При этом активность КФ оставалась на достаточно высоком уровне по сравнению с интактной группой (табл.2). Возможно, в связи с представленным выше механизмом, не были выявлены антиостеорезорбтивные свойства «Макромола».

Косвенно о снижении воспалительных явлений в печени и кости альвеолярного отростка крыс под действием комплекса свидетельствовало снижение содержания МДА в 1,8 раза ($p_1 < 0,001$) и в 1,7 раза ($p_1 < 0,001$), соответственно, по сравнению с данными контрольных групп (табл.3). При этом уровни МДА в данных объектах исследования нормализовались и соответствовали таковым в интактных группах.

Таблица 3

Влияние диетической добавки «Макромол» на содержание МДА и активность антиоксидантных ферментов в печени и тканях пародонта крыс ($M \pm m$; p ; p_1)

Группы животных	Содержание МДА (нмоль/г)	Активность	
		каталазы (мкат/г)	ГПО (мкмоль/с×г)
Печень			
Интактная	7,33±0,53	80,2±0,54	69,7±4,63
Г+КГР	14,3±1,76 $p=0,007$	71,5±6,20	41,5±2,58 $p=0,002$
Г+КГР+«Макромол»	8,03±0,55 $p_1=0,011$	71,2±0,78 $p < 0,001$	76,4±9,50 $p_1=0,008$
слизистая оболочка полости рта			
Интактная	62,9±4,62	66,0±1,31	119±0,29
Г+КГР	85,3±9,32 $p=0,07$	32,0±5,52 $p=0,004$	93,2±15,6
Г+КГР+«Макромол»	77,7±12,8	27,9±1,05 $p < 0,001$	130±4,94 $p_1=0,008$
кость альвеолярного отростка			
Интактная	3,41±0,10	21,6±2,80	61,5±4,27
Г+КГР	4,93±0,21 $p < 0,001$	11,3±3,03 $p=0,04$	45,6±0,23 $p=0,008$
Г+КГР+«Макромол»	2,96±0,76 $p_1 < 0,001$	9,58±1,16 $p=0,005$	70,1±6,88 $p_1=0,011$

Под влиянием комплекса в печени и костной ткани пародонта увеличивалась активность глутатион-пероксидазы (в 1,8 раза и 1,5 раза, соответственно), что говорит об улучшении функционирования ГПО – фермента обмена глутатиона. В то же время существенно не изменялась активность другого антиоксидантного фермента – каталазы в печени и тканях пародонта крыс по сравнению с группой (Г+КГР) (табл.3).

Изменения уровней метаболических маркеров представлены в табл.4. Под влиянием минерального комплекса «Макромол» в печени в 2 раза снижался уровень пирувата ($p_1 < 0,001$) по

сравнению с контрольной группой. Содержание в слизистой оболочке полости рта крыс снижалось на 15 % ($p=0,03$); в кости альвеолярного отростка снижение уровня пирувата составило 26% ($p_1=0,004$).

В слизистой оболочке полости рта и кости альвеолярного отростка активность ЛДГ увеличивалась в 1,7 и 1,8 раза, соответственно, что говорит о снижении уровней лактата в тканях пародонта под влиянием комплекса. В печени, напротив, выявлено снижение активности ЛДГ на 34 % ($p_1 < 0,011$; табл.4).

Влияние диетической добавки «Макромол» на содержание пирувата и активность ЛДГ в тканях крыс (M±m; p; p₁)

Группы животных	Содержание пирувата (ммоль/г)		Активность ЛДГ (мккат/г)
	Печень		
Интактная	0,89±0,03		14,1±0,63
Г+КГР	2,88±0,17 p<0,001		26,4±0,90 p<0,001
Г+КГР+Макромол	1,43±0,13 p=0,004 p ₁ <0,001		17,4±0,40 p=0,003 p ₁ =0,011
	слизистая оболочка полости рта		
Интактная	0,69±0,026		2,17±0,19
Г+КГР	0,95±0,051 p=0,002		0,94±0,070 p<0,001
Г+КГР+ Макромол	0,81±0,023 p=0,011 p ₁ =0,03		1,64±0,13 p=0,05 p ₁ =0,002
	кость альвеолярного отростка		
Интактная	0,85±0,080		0,23±0,023
Г+КГР	1,93±0,090 p<0,001		0,065±0,011 p<0,001
Г+КГР+»Макромол»	1,43±0,080 p=0,002 p ₁ =0,004		0,12±0,014 p=0,007 p ₁ =0,02

Влияние минерального комплекса «Макромол» на показатели МКМ пародонта крыс представлено в табл.7. Так, комплекс значительно увеличивал содержание общего оксипролина в слизистой оболочке полости рта и в костной ткани пародонта по сравнению с контрольной группой. Кроме того, он нормализовал показатели общего оксипролина в изученных объектах (табл.5).

В кости альвеолярного отростка содержание общего оксипролина увеличивалось более значительно, чем в слизистой оболочке полости

рта: уровень общего оксипролина увеличивался в 2,3 раза (p₁=0,04); связанного – в 1,7 раза (p₁=0,03), свободного – в 2,7 раза (p₁=0,06; табл.5).

Содержание гликозаминогликанов – гелевой основы МКМ – под влиянием комплекса «Макромол» увеличивалось в кости альвеолярного отростка в 4,7 раза (p₁<0,001). В слизистой оболочке полости рта данный показатель достоверно не отличался от контрольной группы (табл.5).

Таблица 5

Влияние диетической добавки «Макромол» на показатели состояния межклеточного матрикса пародонта крысы (M±m; p; p₁)

Группы животных	Содержание оксипролина (мкмоль/г)			ГАГ (мг/г)
	Общий	Слизистая оболочка полости рта		
		связанный	Свободный	
	слизистая оболочка полости рта			
Интактная	486±22,4	255±38,6	232±28,7	0,20±0,015
Г+КГР	398±12,5 p=0,011	113±8,98 p=0,009	284±9,15	0,11±0,010 p=0,001
Г+КГР+«Макромол»	479±14,5 p ₁ =0,006	112±13,2 p=0,013	367±18,2 p=0,005 p ₁ =0,006	0,098±0,0065 p<0,001
	кость альвеолярного отростка			
Интактная	585±19,1	140±0,68	444±18,8	0,59±0,026
Г+КГР	246±32,6 p<0,001	114±16,0	133±17,0	0,070±0,0036 p<0,001
Г+КГР+«Макромол»	561±123 p ₁ =0,04	196±24,1 p=0,06 p ₁ =0,03	365±107 p ₁ =0,06	0,33±0,018 p<0,001 p ₁ <0,001

Выводы

1. Минеральный комплекс «Макромол» в условиях воспроизведения внутриутробной гипоксии и кариесогенного рациона проявил у потомков этих животных кариес-профилактическое действие. Под его влиянием достоверно снижалось как число зубов (на 1 крысу), так и глубина поражений зубов кариесом (в баллах).

2. В пульпе зубов и в костной ткани пародонта крыс комплекс улучшал состояние минерального обмена. При этом значительно увеличивалась активность ЩФ, как показателя активации одонтобластов и остеобластов причем в пульпе зубов активность данного фермента на 53% ($p=0,001$) превышала таковую в интактной группе.

3. Противовоспалительные свойства комплекса выразились в снижении активности кислой фосфатазы в слизистой оболочке полости рта. «Макромол» нормализовал перекисные процессы в печени. Локально, в слизистой оболочке полости рта и костной ткани пародонта он снижал уровень продуктов ПОЛ и активировал фермент обмена глутатиона – глутатионпероксидазу. Вместе с тем, уровни метаболических маркеров в изученных тканях нормализовались не в полной мере.

4. Минеральный комплекс «Макромол» улучшал состояние коллагена межклеточного матрикса пародонта – значительно увеличивал уровни оксипролина в слизистой оболочке полости рта и кости альвеолярного отростка. Комплекс нормализовал содержание общего и свободного оксипролина, а также увеличивал содержание гелевой основы межклеточного матрикса – гликозаминогликанов в костной ткани пародонта крыс.

Список литературы

1. Чеснокова Н.П. Типовые патологические процессы / Н.П. Чеснокова// Издательство Саратовского медицинского университета. 2004. - 400 с.

2. Клаучек, С.В. Физиология дыхания: Методическое пособие / С.В. Клаучек, Е.В. Лифанова – Волгоград: Изд-во Волгоградского медицинского университета, 2010. – 88 с.

3. Ван Лир Э., Стикней К. Гипоксия / Пер. с англ. М.: Медицина. – 1967. – 368 с.

4. Лукьянова Л.Д. Молекулярные механизмы тканевой гипоксии и адаптация организма / Л.Д. Лукьянова // Физиологический журнал. 2003. – Т.49. - №3. – С. 17-35.

5. Czyzyk-Krzeska M.F. Molecular aspects of oxygen sensing in physiological adaptation to hypoxia. / M.F. Czyzyk-Krzeska // Respir-Physiol. – 1997. – № 2-3. – P. 99-111.

6. Stephan R.N., Harris N.R. Advances in experimental caries research / R.N. Stephan, N.R. Harris // Washington. – 1955. – P. 47-48.

7. Шараев П. Н. Метод определения свободного и связанного оксипролина в сыворотке крови. / П. Шараев. // Лаб. дело. – 1981. – № 5. – С. 283-285.

8. Метод определения гликозаминогликанов в биологических жидкостях. / [П. Шараев, В. Пешков, Н. Соловьева, Т. Широкова, Н. Зворыгина, А. Солопаев, Н. Алексеева] // Лаб. дело. – 1987. – 5. – С. 330-332.

9. Стальная И. Д. Метод определения диеновых конъюгаций ненасыщенных высших жирных кислот / И. Стальная, Т. Гаришвили // Современные методы биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. – М. – 1977. – С.63-64.

10. А.С.922637 СССР. МКИ 01 33/48. Способ определения активности глутатион-пероксидазы в биологических тканях / В. Пахомова, Н. Козлянина, Г. Крюкова. – Оpubл. 25.04.82, Бюл. №15. – 2 с.

11. Королюк М. А. Метод определения активности каталазы / М. Королюк., Д. Иванова, И. Майорова // Лабораторное дело. – 1988. – №1. – С. 16-18.

12. Николаева А.В. Влияние некоторых нейротропных средств на состояние тканей при раздражении верхнего шейного симпатического узла: Автореф. дис. канд. мед. наук / А. Николаева – Харьков. – 1967. – 29с.

МЕДИЦИНСКІ НАУКИ

Dunaieva I. P.

*Candidate of medical Sciences, associate Professor,
Kharkiv national medical university Ministry of Health of Ukraine,
Department of Clinical Pharmacology*

ANALYSIS OF THE USE OF VARIOUS ANTIHYPERTENSIVE AGENTS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION, CONCOMITANT TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND OBESITY (LITERATURE REVIEW AND OWN DATA)

Дунаєва І. П.

*Кандидат медичних наук, доцент,
Харківський національний медичний університет,
Міністерства охорони здоров'я України,
Кафедра клінічної фармакології та внутрішньої медицини*

АНАЛІЗ ЗАСТОСУВАННЯ РІЗНИХ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ ЗАСОБІВ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ, СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА ОЖИРІННЯМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНІ ДАНІ)

[DOI: 10.31618/ESSA.2782-1994.2021.2.68.21](https://doi.org/10.31618/ESSA.2782-1994.2021.2.68.21)

Summary. Treatment of patients with arterial hypertension with diabetes and obesity requires taking into account the individual risk of complications and the use of appropriate differentiated tactics, and therefore the appointment of complex treatment with drugs that inhibit excessive activation of the renin-angiotensin-aldosterone system, in particular angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers, is the most appropriate and justified. Thus, a comparative analysis of the use of various treatment regimens in patients with arterial hypertension, concomitant type 2 diabetes mellitus and obesity was carried out using the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril and the angiotensin II receptor blocker telmisartan. The inclusion of ramipril or telmisartan in standard therapy has been shown to have a positive effect on the structural and functional parameters of the left ventricle and ejection fractions. Also, at the same time, the neutral effect of these drugs on carbohydrate and improvement of some components of lipid metabolism in the examined category of patients was determined.

Анотація. Лікування хворих на артеріальну гіпертензію із цукровим діабетом та ожирінням потребує обліку індивідуального ризику ускладнень та застосування відповідної диференційованої тактики, а отже й призначення комплексного лікування лікарськими засобами, що гальмують надмірну активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, зокрема інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту та блокаторів рецепторів ангіотензину II, є найбільш доцільним та обґрунтованим. Так, було проведено порівняльний аналіз застосування різних схем лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією, супутнім цукровим діабетом 2 типу й ожирінням з використанням інгібітору ангіотензинперетворюючого ферменту раміприлу та блокатору рецепторів ангіотензину II телмісартану. Доведено, що включення до стандартної терапії раміприлу або телмісартану має позитивний вплив на структурно-функціональні параметри лівого шлуночка та фракції викиду. Також одночасно визначено нейтральний вплив вказаних препаратів на вуглеводний та покращення деяких складових ліпідного обміну у обстеженої категорії пацієнтів.

Key words: type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension, obesity, treatment, ramipril, telmisartan.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, артеріальна гіпертензія, ожиріння, лікування, раміприл, телмісартан.

Серед хворих з артеріальною гіпертензією (АГ) розповсюдженість цукрового діабету (ЦД) 2 типу в 2,5-3 рази вища, ніж у людей з нормальним рівнем артеріального тиску (АТ) [1-5]. Коморбідність ЦД та есенціальної АГ зумовлює ранній розвиток атеросклеротичних уражень судин, у тому числі коронарних і церебральних з формуванням ішемічної хвороби серця (ІХС), розвитком інфаркту міокарду (ІМ) (включаючи його фатальні варіанти) та інсульту [6]. Наявність цих захворювань значно збільшує ризик інсульту, нефропатії, ретинопатії [7-9]. І навпаки, зниження систолічного АТ на кожні 10 мм рт. ст. ще за даними UKPDS (1998 р.), впливає на зниження

смертності, обумовленої ускладненнями ЦД на 15 % [10, 11].

Європейські товариства гіпертензії та кардіології, а саме: Європейська асоціація превентивної кардіології (ЕАРС) та Європейське товариство кардіологів (ЕСС) рекомендують застосовувати для терапії хворих на АГ із ЦД гіпертензивні засоби першої лінії β-блокатори, діуретики, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ), антагоністи кальцію, блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА II) [12, 13]. Разом із тим, лікування таких хворих потребує обліку індивідуального ризику ускладнень та застосування відповідної диференційованої тактики [4, 14, 15]. Для осіб із високим ризиком

ускладнень головним завданням є зниження АТ. Можна застосовувати будь-які препарати, котрі ефективні для даного пацієнта і не викликають побічної дії [4, 16-18]. У хворих із помірним ризиком доцільно використання метаболічно нейтральних препаратів – іАПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II й антагоністів кальцію [17-20].

Хворим із незначним підвищенням АТ, у котрих можливо очікувати його нормалізації під впливом монотерапії, лікування слід починати з БРА II. Ці препарати бажано також використовувати у складі комбінованої терапії у зв'язку з їх добре доказаною нефропротекторною дією [21, 22].

Аналізуючи антигіпертензивну терапію у хворих зі сполученою патологією, а саме, із ЦД 2 типу та ожирінням, слід зазначити їх головні характеристики. Так, застосування діуретиків призводить до збільшення натрійуреза і зменшення об'єму внутрішньосудинної і внутрішньоклітинної рідини, що викликає зниження АТ і серцевого викиду [23-25].

Блокатори β -адренергічних рецепторів, які володіють антиадренергічною дією, зменшують серцевий викид. Однак, їх призначення обмежено метаболічними ефектами: зниження чутливості тканини до інсуліну, підвищення рівня тригліцеридів (ТГ) можуть негативно впливати на вуглеводний та ліпідний дисбаланс у такої категорії пацієнтів [26, 27].

Антагоністи кальцію метаболічно нейтральні, не впливають на обмін вуглеводів та ліпідів, а дигідропіридинові похідні третьої генерації здатні підвищувати чутливість тканини до інсуліну [28, 29].

Блокатори α -адренергічних рецепторів мають найбільш сприятливий метаболічний профіль: підвищують чутливість тканини до інсуліну, значно покращують ліпідний обмін [30].

Група іАПФ має сприятливі метаболічні ефекти – підвищує чутливість тканин до інсуліну на тлі покращення мікроциркуляції за рахунок блокади ренін-ангіотензинової системи, яка має місце при ожирінні, призводить до зменшення загального периферичного опору судин [31].

Блокатори рецепторів до ангіотензину II (БРА II) за рахунок активного пригнічення ренін-ангіотензинової системи мають подібні іАПФ гемодинамічні і метаболічні властивості [32].

Серед центральних антиадренергічних засобів використовують препарати, котрі відносяться до III генерації – антагоністи імідазолінових рецепторів I типу, які метаболічно нейтральні до обміну вуглеводів та ліпідів [33, 34].

З огляду на наведене вище, слід наголосити, що призначення для комплексного лікування хворим на АГ із супутнім ЦД 2 типу й ожирінням лікарських засобів, що гальмують надмірну активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, зокрема іАПФ та БРА II, є найбільш доцільним та обґрунтованим. Важливо звернути

увагу, що головним ефекторним медіатором РААС є ангіотензин II. Встановлено, що іАПФ не здатні повністю пригнічувати синтез ангіотензину II [35], оскільки не впливають на альтернативні механізми його утворення і можуть викликати ряд побічних ефектів. З огляду на це, БРА II мають деякі переваги над іАПФ, оскільки значно зменшують ефекти ангіотензину II незалежно від шляхів його утворення і не викликають брадикінінзалежних побічних ефектів, що особливо стосується пацієнтів із ЦД 2 типу.

Таким чином, метою даного дослідження стало проведення порівняльного аналізу застосування різних схем лікування пацієнтів з АГ, супутнім ЦД 2 типу й ожирінням з використанням інгібітору ангіотензинперетворюючого ефекту раміприлу та антагоністу рецепторів ангіотензину II телмісартану на підставі з'ясування динаміки досліджених показників.

Матеріали та методи. Відповідно до мети дослідження проведено комплексне обстеження і лікування 56 хворих на АГ із супутнім ЦД 2 типу й ожирінням, що знаходились під амбулаторним наглядом в консультативній поліклініці ДУ «Національний Інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України» в рамках Договору про співробітництво між Харківським національним медичним університетом та Державною установою «Національний Інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», який є клінічною базою кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини Харківського національного медичного університету МОЗ України.

Середній вік обстежених склав $(64,4 \pm 1,1)$ років, із них чоловіків було 24 (43 %), жінок – 32 (57 %). Діагноз артеріальної гіпертензії встановлювали за рекомендаціями Міжнародного товариства гіпертензії (International Society of Hypertension – ISH), 2020. Діагноз ЦД 2 типу, ожиріння встановлювали на підставі клінічних, інструментальних, біохімічних критеріїв відповідно до рекомендацій експертів ВООЗ, Європейського товариства ендокринологів.

Оцінку ступеню компенсації вуглеводного обміну проводили за даними рівня глюкози глюкоксидазним методом, вмісту глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) фотометричним методом з використанням комерційної тест-системи (ТОВ «Реагент», Україна). Рівень інсуліну в сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням комерційної тест-системи Insulin Elisa Kit (Monobind, США).

Індекс маси тіла (ІМТ) (Індекс Кетле) розраховували за формулою:

$$\text{ІМТ} = \frac{\text{вага, кг}}{\text{зріст, м}^2}$$

Концентрацію загального холестерину (ЗХС) і ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) визначали у сироватці крові, стабілізованій гепарином, пероксидазним методом з

використанням набору реактивів «Cholesterol Liqicolor, ТГ – ферментативним, колориметричним методом за допомогою набору реактивів «Triglycerides GPO» («Human», Німеччина). Розрахунок коефіцієнту атерогенності (КА) проводився за формулою:

$$КА = \frac{ЗХС - ЛПВЩ}{ЛПВЩ},$$

рівень ЛПДНЩ (ммоль/л): $ЛПДНЩ = \frac{ТГ}{2,2 \times 0,45}$;

рівень ЛПНЩ (ммоль/л): $ЛПНЩ = 3ХС - (ЛПДНЩ + ЛПВЩ)$.

Ехокардіографічне дослідження проводили за стандартною методикою на ультразвуковому апараті Radmir (Ultima PRO 30), м. Харків, Україна. У М-режимі визначали такі параметри лівого шлуночка (ЛШ): кінцевий діастолічний розмір (КДР), см; кінцевий систолічний розмір (КСР), см, товщину задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ), см; товщину міжшлуночкової перетинки (ТМШП), см. Кінцевий діастолічний об'єм (КДО) і кінцевий систолічний об'єм (КСО), мл ми розраховували за методом Simpson (1991 р.), після чого обчислювали фракцію викиду лівого шлуночка (ФВЛШ), %.

Масу міокарду ЛШ визначали за формулою R. Devereux та співавт.:

$$1,04x[(a+b+c)^3 - c^3] - 13,6,$$

де а – ТМШП; b – ТЗСЛШ; c – КДР.

Також визначали ліве передсердя (ЛП), см за розміром між задньою стінкою ЛП і задньою стінкою аорти на парастернальному зображенні по довгій осі.

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням параметричних

методів за розрахунком середнього значення та стандартного відхилення ($\bar{X} \pm S\bar{x}$). Для оцінки значущості «клінічних результатів» використовували програмний пакет для епідеміологічних досліджень Epi Info (TM) 3.5.1. Аналізували показники абсолютний ризик (АР), %, відносний ризик (ВР), відношення шансів (ВШ) з розрахунком довірчого інтервалу (ДІ) для ВР і ВШ, а також достовірності частного розподілу за критерієм χ^2 з поправкою Мантеля-Хенцеля. Оцінку відмінностей між групами при розподілі, близькому до нормального, проводили за допомогою критерію Пірсона. Статистично значущим вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

У хворих з АГ, ЦД 2 типу й супутнім ожирінням, які відносяться до групи високого кардіоваскулярного ризику, АПФ знижують серцево-судинну захворюваність і смертність, аналогічну дію здійснюють БРА II. Однак, представляє інтерес порівняння дії цих двох груп препаратів в аналогічного контингенту пацієнтів.

Було сформовано дві групи пацієнтів: I група – 27 хворих з АГ, ЦД 2 типу, ожирінням I ступеню, які отримували раміприл у дозі 10 мг на добу; 2 група – 29 хворих з АГ, ЦД 2 типу, ожирінням I ступеню, які отримували телмісартан у дозі 40 мг на добу. Слід зазначити, що всі пацієнти отримували стандартну терапію, яка включала біспролол в середній дозі 5 мг, метформін в середній дозі 1000 мг.

Після проведеного антигіпертензивного лікування протягом трьох місяців достеменно знизилась рівні систолічного артеріального тиску (САТ) (на 19,6 %), діастолічного артеріального тиску (ДАТ) (на 15 %), частоти серцевих скорочень (ЧСС) (на 9 %), табл. 1.

Таблиця 1

Динаміка показників на фоні комплексного лікування з додаванням раміприлу або телмісартану у хворих на АГ із супутнім ЦД 2 типу та ожирінням

Показник	До лікування, n=56	Після 3-місячного лікування	
		I група, (n=27)	II група, (n=29)
1	2	3	4
САТ, мм рт. ст.	159,4±3,0	128,3±0,7 $p_{д-1} < 0,001$	127,2±0,7 $p_{д-11} < 0,001$
ДАТ, мм рт. ст.	92,4±1,8	79,3±0,8 $p_{д-1} < 0,001$	79,3±0,8 $p_{д-11} < 0,001$
ЧСС, уд/хв	76,8±2,1	70,1±1,0 $p_{д-1} < 0,01$	68,9±1,4 $p_{д-11} < 0,01$
КДО, мл	180,4±3,3	144,4±3,9 $p_{д-1} < 0,001$	135,8±4,0 $p_{д-11} < 0,001$
КСО, мл	82,8±1,6	69,5±2,9 $p_{д-1} < 0,001$	67,9±1,9 $p_{д-11} < 0,01$
КДР, см	6,5±0,1	5,0±0,1 $p_{д-1} < 0,001$	4,8±0,1 $p_{д-11} < 0,001$
КСР, см	3,2±0,1	2,8±0,1 $p_{д-1} < 0,01$	2,8±0,1 $p_{д-11} < 0,01$
ФВ, %	47,6±0,8	50,7±0,8 $p_{д-1} < 0,001$	50,6±0,83 $p_{д-11} < 0,01$
ММЛШ, г	263,3±6,9	241,5±5,2	240,8±6,9

		$p_{д-1} < 0,01$	$p_{д-П} < 0,05$
Інсулін, мкОд/мл	29,3±0,5	28,9±0,4	28,8±0,4
Глюкоза натще, ммоль/л	7,5±0,4	7,3±0,1	7,1±0,1
НbA1c, %	7,8±0,6	7,6±0,1	7,7±0,1
ЗХС, ммоль/л	5,4±0,1	5,21±0,1	5,22±0,1
ТГ, ммоль/л	1,9±0,1	1,8±0,1	1,81±0,1
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,9±0,003	0,93±0,02	1,0±0,01
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,1±0,1	3,0±0,1	3,0±0,09
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	1,7±0,02	1,6±0,01 $p_{д-1} < 0,001$	1,6±0,04 $p_{д-П} < 0,001$
КА	3,4±0,1	3,3±0,1	3,3±0,1
ІМТ, кг/м ²	31,3±0,2	30,2±0,2 $p_{д-1} < 0,001$	29,3±0,3 $p_{д-П} < 0,001$

З боку ехокардіографічних характеристик: зменшилися рівні: КДО – на 25,5 %, КСО – на 17,3 %, КДР – на 24,0 %, КСР – на 12,6 %, ММЛШ – на 8,3 %; збільшилася ФВ на 6 % у порівнянні із зазначеними показниками до лікування.

Не виявлено значущих відмінностей між такими показниками як глюкоза крові натще, НbA1c, інсулін, ЗХС, ТГ, ХС ЛПВЩ, КА, разом з тим, встановлено значуще зниження після лікування рівнів ХС ЛПДНЩ та ІМТ. У той же час, лікування хворих з коморбідною патологією показало позитивний вплив комплексного лікування з використанням раміприлу та телмісартану на структурно-функціональні параметри ЛШ та ФВ.

Підсумовуючи отримані результати, слід наголосити, що у пацієнтів з АГ та супутнім ЦД 2 типу й ожирінням телмісартан надає таку ж ефективну дію, як і раміприл і цей препарат з меншою ймовірністю може викликати ангіоневротичний набряк. Вибір між телмісартаном і раміприлом буде залежати від уподобань лікарів, індивідуальної чутливості пацієнтів. Отримані дані узгоджуються зі світовими даними щодо сприятливого ефекту іАПФ. В ряді світових широкомасштабних досліджень (CONSENSUS I, SOLVD, SAVE, AIRE, TRACE та ін.) [36-38] продемонстровано не тільки значущий клінічний ефект, а й вплив на гемодинаміку і ремоделювання міокарду, значне покращення якості життя хворих.

Численні дослідження за участю значної кількості хворих (близько 150 тис. пацієнтів) переконливо довели, що препарати групи іАПФ знижують смертність, перешкоджають розвитку ІМ, інсульту, серцевої недостатності у пацієнтів з високим кардіоваскулярним ризиком.

Застосування БРА II у порівнянні з плацебо супроводжувалося зниженням смертності або частоти госпіталізації у хворих з низькою ФВ, або тих, що не переносили іАПФ, БРА II знижували частоту розвитку судинних ускладнень у хворих із групи високого ризику з АГ, супутнім ЦД 2 типу й ожирінням.

Висновки:

1. Лікування артеріальної гіпертензії у хворих на цукровий діабет 2 типу й ожиріння з

включенням до стандартної терапії раміприлу або телмісартану довело позитивний вплив на структурно-функціональні параметри лівого шлуночка та фракції викиду

2. Одночасно визначено нейтральний вплив указаних препаратів на вуглеводний обмін у обстеженої категорії пацієнтів.

3. Серед показників ліпідного спектру крові встановлено значуще зниження рівня ХС ЛПДНЩ.

4. На фоні лікування констатовано значуще зниження ІМТ.

Література

1. Маньковский Б. Н. Распространенность артериальной гипертензии и контроль АД у больных СД 2 типа. Ліки України. 2011. № 6 (152). С. 17-18.
2. Cowie C. C. Diabetes Diagnosis and Control: Missed Opportunities to Improve Health : The 2018 Kelly West Award Lecture. Diabetes Care. 2019. Vol. 42 (6). P. 994-1004. DOI:10.2337/dci18-0047.
3. Nowakowska M., Zghebi S. S., Ashcroft D.M., et al. The comorbidity burden of type 2 diabetes mellitus: patterns, clusters and predictions from a large English primary care cohort. BMC Med. 2020. Vol. 18 (1). P. 22. DOI:10.1186/s12916-019-1373-y.
4. Демидова Т. Ю., Кисляк О. А. Особенности течения и лечение артериальной гипертензии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2020. № 16 (4) С. 623-634. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-02.
5. Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Деев А. Д. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. № 4. С. 4-14. DOI.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
6. Стаценко М. Е., Деревянченко М. В. Патогенетический вклад инсулинорезистентности в развитие ремоделирования сердца у больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением, сахарным диабетом 2 типа. Российский

кардиологический журнал. 2020. № 25 (4). С. 3752. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3752

7. Bassand J. P., Accetta G., Mahmeed W. A. et al. Risk factors for death, stroke, and bleeding in 28,628 patients from the GARFIELD-AF registry: Rationale for comprehensive management of atrial fibrillation. *PLoS One*. 2018. Vol. 13 (1). P. 191-195. DOI: 10.1371/journal.pone.0191592.

8. American Diabetes Association: Clinical practice recommendations 2019. *Diabetes Care*. 2019. Vol. 29 (1). P. 1-85.

9. Молотягин Д. Г. Ефективність застосування різних схем лікування у хворих на ішемічну хворобу серця та артеріальну гіпертензію на тлі цукрового діабету 2 типу. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2020. Том 5, № 3 (25). С. 208-214. DOI: 10.26693/jmbs05.03.208

10. U.K. Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type II diabetes: UKPDS 39. *Br Med J*. 1998. Vol. 317. P. 713-20.

11. Hanson L., Zanchetti A., Carruthers S. G., et al. Effects of intensive blood pressure lowering and lowdose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet*. 1998. Vol. 351. P. 1755-62. DOI:10.1016/s0140-6736(98)04311-6.

12. Guidelines on treatment of patients with arterial hypertension comorbid with metabolic disorders and diabetes mellitus type 2. *Systemic Hypertension*. 2020. Vol. 17 (1). P. 7-45. DOI: 10.26442/2075082X.2020.1.200051.

13. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J. Hypertens*. 2018. Vol. 36 (10). P. 1953-2041. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.

14. Чазова И. Е., Жернакова Ю. В. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019. № 16 (1). С. 6-31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179

15. Lip G. Y. H., Coca A., Kahan T. et al. Hypertension and cardiac arrhythmias: executive summary of a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), AsiaPacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2017. Vol. 3. P. 235-250. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvx019.

16. Grant P. Cosentino F. The 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: New features and the 'Ten

Commandments' of the 2019 Guidelines are discussed by Professor Peter J. Grant and Professor Francesco Cosentino, the Task Force chairmen. *Eur Heart J*. 2019. Vol. 40 (39). P. 3215-3217. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz687.

17. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020. Vol. 41(2). P. 255-323. DOI:10.1093/eurheartj/ehz486

18. Unger T., Borghi C., Charchar F., Nadia A. et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020. Vol. 75. P. 1334-1357. <https://doi.org/10.1161>

19. Whelton P. K., Carey R. M., Aronow W. S. et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2018. Vol. 71. P. e127-248. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000065.

20. Sakamoto M., Matsutani D., Kayama Y. Possibility of a New Therapeutic Strategy for Left Ventricular Dysfunction in Type 2 Diabetes. *J Clin Med Res*. 2018. Vol. 10 (11). P. 799-805. DOI:10.14740/jocmr3584w.

21. Huang R., Feng Y., Wang Y. et al. Comparative Efficacy and Safety of Antihypertensive Agents for Adult Diabetic Patients with Microalbuminuric Kidney Disease: A Network Meta-Analysis. *PLoS One*. 2017. Vol. 12. P. e0168582.

22. Hsu F., Lin F., Ou H., et al. Renoprotective Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers in Diabetic Patients with Proteinuria. *Kidney Blood Press Res*. 2017. Vol. 42. P. 358-368. DOI: 10.1159/000477946.

23. Wald D. S., Law M., Morris J. K. et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med*. 2009. Vol. 122. P. 290-300.

24. Ettehad D., Emdin C. A., Kiran A. et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016. Vol. 387. P. 957-967.

25. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs – overview and meta-analyses. *J Hypertens*. 2015. Vol. 33. P. 1321-1341.

26. Oliver E., Mayor F. Jr., D'Ocon P. Beta-blockers: Historical Perspective and Mechanisms of Action. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019. Vol. 72 (10). P. 853-862. DOI: 10.1016/j.rec.2019.04.006.

27. Sinagra G., Corrà U., Contini M. et al. Choosing among β -blockers in heart failure patients according to β -receptors' location and functions in the

cardiopulmonary system. *Pharmacol Res.* 2020. Vol. 156. P. 104785. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104785.

28. McKeever R. G., Hamilton R. J. Calcium Channel Blockers. 2020 Jul 10. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan – . PMID: 29494080.

29. Smith D. K., Lennon R. P., Carlsgaard P. B. Managing Hypertension Using Combination Therapy. *Am Fam Physician.* 2020. Vol. 101 (6). P. 341-349.

30. Taylor B. N., Cassagnol M. Alpha Adrenergic Receptors. 2020 Nov 4. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan – . PMID: 30969652.

31. Pongpanich P., Pitakpaiboonkul P., Takkavatakarn K. et al. The benefits of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin II receptor blockers combined with calcium channel blockers on metabolic, renal, and cardiovascular outcomes in hypertensive patients: a meta-analysis. *International Urology and Nephrology.* 2018 DOI:10.1007/s1255-018-1991-x.

32. Kario K., Tomitani N., Kanegae H., et al. Comparative Effects of an Angiotensin II Receptor Blocker (ARB)/Diuretic vs. ARB/Calcium-Channel Blocker Combination on Uncontrolled Nocturnal Hypertension Evaluated by Information and Communication Technology-Based Nocturnal Home Blood Pressure Monitoring - The NOCTURNE Study.

Circ J. 2017. Vol. 81 (7). P. 948-957. DOI:10.1253/circj.CJ-17- 0109.

33. Bousquet P., Hudson A., García-Sevilla J. A. et al. Imidazoline Receptor System: The Past, the Present, and the Future. *Pharmacol Rev.* 2020. Vol. 72 (1). P. 50-79. DOI: 10.1124/pr.118.016311. PMID: 31819014.

34. Bousquet P., Hudson A., Carcía-Sevilla J. et al. Imidazoline Receptor System: The Past, the Present, and the Future. *Pharmacological Reviews.* 2020. Vol. 72. P. 50-79. DOI:10.1124/pr.118.016311.

35. Королюк О. Я. Поєднана блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи: за і проти. *Здоров'я України 21 сторіччя.* 2019. № 23 (468). С. 15-16.

36. Swedberg K., Kjeksus J., Snapinn S. Long-term survival in severe heart failure in patients treated with enalapril. Ten year follow-up of CONSENSUS I. *Eur Heart J.* 1999. Vol. 20 (2). P. 136-139. DOI: 10.1053/euhj.1998.1098. PMID: 10099910.

37. Nauman D., Greenberg B. Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Am J Geriatr Cardiol.* 1993. Vol. 2 (1). P. 28-36. PMID: 11416282.

38. Milčić D. ACE-inhibitori i antagonisti receptora za angiotenzin II u akutnom koronarnom sindromu [ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists in acute coronary syndrome]. *Acta Med Croatica.* 2004. Vol. 58 (2). P. 129-134. Croatian. PMID: 15208798.

УДК 618.141–006.36–073.432.19

Шармазанов Е.П., Сафонова И.Н., Митякова Ю.С.

Кафедра лучевой диагностики

Харьковской медицинской академии последипломного образования,

г. Харьков, Украина

ЗНАЧЕНИЕ КОМПРЕССИОННОЙ СОНОЭЛАСТОГРАФИИ В СОВЕРШЕНСТВОВАНИИ ДИАГНОСТИКИ ПАТОЛОГИИ МИОМЕТРИЯ

Summary. We carried out a comparative clinical assessment of the possibility of compression sonoelastography with the data of histological examination in the process of diagnosing myometrial pathology. 155 women were examined, the average age of which was 44 ± 3.6 . Elastographic images of adenomyosis and leiomyoma were analyzed in those patients in whom the elastographic diagnosis was confirmed by histological examination. Group 1 included 30 women with leiomyoma, group 2 consisted of 14 women with suspected adenomyosis, group 3 (42 women) - combined pathology of adenomyosis and leiomyoma. Leiomyoma and adenomyosis had different elastographic characteristics (strain ratios) with different color mapping; their specific characteristics and main differences are determined. Based on sonoelastography, the majority of patients ($n = 30$) were suspected of having uterine fibroids, 14 had adenomyosis, and 42 had adenomyosis and fibroids. In 3 patients with uterine leiomyoma in sonoelastography revealed histological signs of adenomyosis. Compression sonoelastography is able to identify clear distinguishing features of leiomyoma and adenomyosis, and consistency of diagnoses based on sonoelastography and histology is significant but not optimal.

Аннотация. Проведена сравнительная клиническая оценка возможности компрессионной соноэластографии с данными гистологического исследования в процессе диагностики патологии миометрия. Обследовано 155 женщин, средний возраст которых составил $44 \pm 3,6$. Были проанализированы эластографические изображения аденомиоза и лейомиомы у тех пациенток, у которых эластографический диагноз подтвержден гистологическим исследованием. В 1 группу вошли 30 женщины с лейомиомой, 2 группа составила 14 женщин с подозрением на аденомиоз, 3 группа (42 женщины) — сочетанная патология аденомиоза и лейомиомы. Лейомиома и аденомиоз имели различные эластографические характеристики (коэффициенты деформации) с разным цветовым картированием; определены их специфические характеристики и основные различия. На основании соноэластографии у

большинства пациенток ($n = 30$) было заподозрено наличие миомы матки, у 14 — аденомиоз, а у 42 — аденомиоз и миома. У 3 пациенток с диагнозом лейомиома матки при соноэластографии обнаружены гистологические признаки аденомиоза. Компрессионная соноэластография способна идентифицировать четкие отличительные признаки лейомиомы и аденомиоза, а согласованность диагнозов на основе соноэластографии и гистологии являются значимыми, но не оптимальными.

Key words: adenomyosis, leiomyoma, compression sonoelastography.

Ключевые слова: аденомиоз, лейомиома, компрессионная соноэластография.

На сегодня аденомиоз остается актуальной проблемой медицины вследствие роста заболеваемости, трудностей диагностики и отсутствия однозначности в понимании его патогенеза. Распространенность аденомиоза колеблется от 5 до 70 % [1]. В возрасте до 40 лет заболевание поражает 2 из 10 женщин, а в возрасте от 40 до 50 лет заболеваемость возрастает: примерно 8 из 10 женщин имеет данную патологию [2]. Однако заболеваемость аденомиозом трудно установить из-за отсутствия единого определения и диагностических критериев, основанных на неинвазивных диагностических тестах [3]. Решающее значение в диагностике аденомиоза, выявлении его частоты и структурно-функциональных особенностей, как и раньше, принадлежит гистологическому исследованию удаленной матки [4]. В трети случаев течение аденомиоза отличается бессимптомностью [5]. Частыми клиническими симптомами аденомиоза являются меноррагия (до 50 % пациентов), дисменорея (30 %) и метроррагия (20%), он также часто сопровождает процессы увеличения матки и бесплодие [2, 4].

По данным научной литературы, самой распространенной доброкачественной гинекологической опухолью у женщин репродуктивного возраста является лейомиома матки [6]. К сожалению, эта патология выявляется у 20–30 % у женщин репродуктивного возраста [7], в последнее время происходит процесс «омоложения» заболевания, у 20–25 % женщин с лейомиомой наблюдают полное бесплодие [8]. Поэтому проблема диагностики и лечения лейомиомы является актуальной.

Аденомиоз может сочетаться с эстрогензависимыми доброкачественными заболеваниями: эндометриозом (70 %), лейомиомой матки (50 %), гиперплазией эндометрия (35 %) [4]. M. Genc et al., проведя ретроспективный анализ пациенток после гистерэктомии, установили положительную корреляцию между прогрессированием аденомиоза и предшествующими абортными и беременностями, наличием миомы. При этом исследователи не выявили корреляции с курением, нормальными родами, кесаревым сечением, гиперплазией эндометрия и эндометриозом яичников [9].

Трудности в диагностике патологии миометрия заключаются в многообразии клинической картины и бессимптомности клинических проявлений. Отмечается недостаток надежных критериев диагностики данной патологии, в частности, гистологических и

визуализационных, особенно при наличии у одного и того же пациента одновременного сочетания аденомиоза и лейомиомы [10, 11].

Основным методом инструментальной диагностики, который определяет дальнейшую терапевтическую тактику, является ультразвуковое исследование (УЗИ). Надо отметить возможности УЗИ в диагностике миомы матки, которые позволяют детально оценивать особенности локализации узлов, их эхоструктуры, гемодинамики и увеличения [12]. В последние годы отмечены появлением новых разработок, в результате чего стало возможным дополнение информации ультразвукового исследования 3D и 4D изображениями [13]. Однако следует отметить, что частота диагностических ошибок при выявлении аденомиоза и лейомиомы матки все еще остается достаточно высокой.

Обращает внимание, что представленные в литературе данные по информативности УЗИ при выявлении аденомиоза и миомы матки довольно противоречивы. Так, например, точность диагностики аденомиоза варьирует, по данным литературы, в диапазоне от 38,4 до 86,4 % [14]. Данные по чувствительности УЗИ в диагностике миомы матки варьируют от 69 % [15] до 78,1 %, что связано со снижением информативности метода в случае повышения количества узлов миомы [16].

В последнее время все большее распространение приобретает методика соноэластографии — визуализационной технологии, которая дает возможность качественно и количественно оценить физические свойства тканей, их упругость и плотность. Сейчас эту методику применяют в качестве дополнительной во время дифференциальной диагностики для выявления патологических изменений в тканях. Методика соноэластографии создает возможность оценить плотность миометрия, что является важным при определении преимущественного процесса при смешанных формах лейомиомы и аденомиоза для определения плана лечения.

Цель работы: оценить возможности компрессионной соноэластографии в процессе диагностики патологии миометрия, в частности, определении конкретных соноэластографических характеристик миометрия, лейомиомы и аденомиоза, и сравнить результаты соноэластографии с гистологическими данными.

Материалы и методы. В основу работы положен анализ результатов исследования эластографических характеристик матки, которые получили в результате трансвагинального

исследования с применением компрессионной соноэластографии.

Во время получения изображения методом компрессионной соноэластографии ультразвуковой аппарат определяет смещение ткани через отслеживание ультразвуковых пятен и сравнение условий до и после приложения давления. Изменение деформации связывается с цветом и накладывается на соответствующее изображение в В-режиме. Преимуществом этого метода является возможность одновременного получения двумерного (2D) ультразвукового изображения и эластографического изображения с помощью датчика для приложения давления. Дополнительным преимуществом метода является сравнительная легкость интерпретации изображения.

Было обследовано 155 женщин, которым проводили исследования на базе диагностического кабинета УЗИ «Диагност» в период с сентября 2017 г. до декабря 2020 г. Средний возраст исследуемых пациенток составил $44 \pm 3,6$ года. Всем пациенткам проводили комплексное УЗИ с применением аппарата HITACHI AVIUS (Hitachi Medical Corporation) с поддерживающей функцией соноэластографии. В начале всем больным выполнили трансвагинальное ультразвуковое исследование (ТВУЗД) с использованием эндокавитального датчика с частотой 8–4 МГц. Во время исследования последовательно проводили визуализацию шейки и тела матки, яичников и маточных труб, оценивали положение тела матки, ее форму, контуры и размеры. Для уточнения природы обнаруженного патологического процесса миометрия всем больным проводили компрессионную соноэластографию на том же ультразвуковом аппарате.

В 1 группу вошли 30 женщины с лейомиомой, 2 группа составила 14 женщин с подозрением на аденомиоз, критерием включения в 3 группу (42

женщин) стало наличие сочетанной патологии аденомиоза и лейомиомы.

Эластограммы оценивали по компьютеризированной цветовой шкале, на которой степень жесткости (деформации) соответствовала определенному цвету: мягкие ткани — красный и зеленый цвет, жесткие — синий. По стандартной балльной шкале жесткости в соответствии с этим определяли коэффициент деформации.

На втором этапе исследования для оценки конкретных эластографических характеристик лейомиомы и аденомиоза мы проанализировали эластографические изображения аденомиоза и изображения лейомиомы у тех пациенток, у которых эластографический диагноз был подтвержден гистологическим исследованием. Мы сравнили показатели цвета лейомиомы и аденомиоза, используя точный тест Фишера.

Количественные значения коэффициента деформации определялись автоматически на участке исследования: среднее значение (Emean), минимальное значение (Emin), максимальное значение (Emax). Для анализа использовали Emin, Emax и SD, после чего определяли Emean.

Статистический анализ проводили с помощью статистического программного обеспечения MedCalc, статистическую обработку данных — вариационно-статистическим методом с применением корреляционного анализа и критерия Стьюдента. Разницу между вариационными рядами считали вероятной при $p < 0,05$.

86 женщин прошли эластографическую визуализацию. Гистологическое исследование было выполнено 86 пациенткам, всем из которых также удалось получить стабильное эластографическое изображение. Исходные характеристики всех пациентов с результатами гистологии представлены в таблице 1.

Таблица 1

Характеристики пациенток, вошедших в исследование (n = 86)

Характеристики пациенток	Количественный показатель
Гистологический диагноз	
Аденомиоз	2,4-6,0
Лейомиома	0,7-1,5
Аденомиоз + лейомиома	0,9-3,5
Тип операции	
Лапароскопическая гистерэктомия	34
Вагинальная гистерэктомия	0
Абдоминальная гистерэктомия	52

Были проанализированы сохраненные динамические стабильные изображения, полученные в результате оценки эластографических характеристик матки и внутриматочных аномалий, которые были подтверждены гистологически ($n = 86$). В большинстве случаев миометрий и серозная оболочка матки имели на эластографическом изображении однородный вид, окрашиваемый

красным цветом, характерной для мягкоэластической структуры. Матка была хорошо отделена от окружающей кишки, что показано несколькими маленькими яркими параллельными линиями. Среднее количество окрашенных линий составила 4,3 (стандартное отклонение 1,6, диапазон 2–13). В большинстве случаев (95 %) серозная оболочка начиналась зеленой линией с последующим переходом в красную (рис 1).

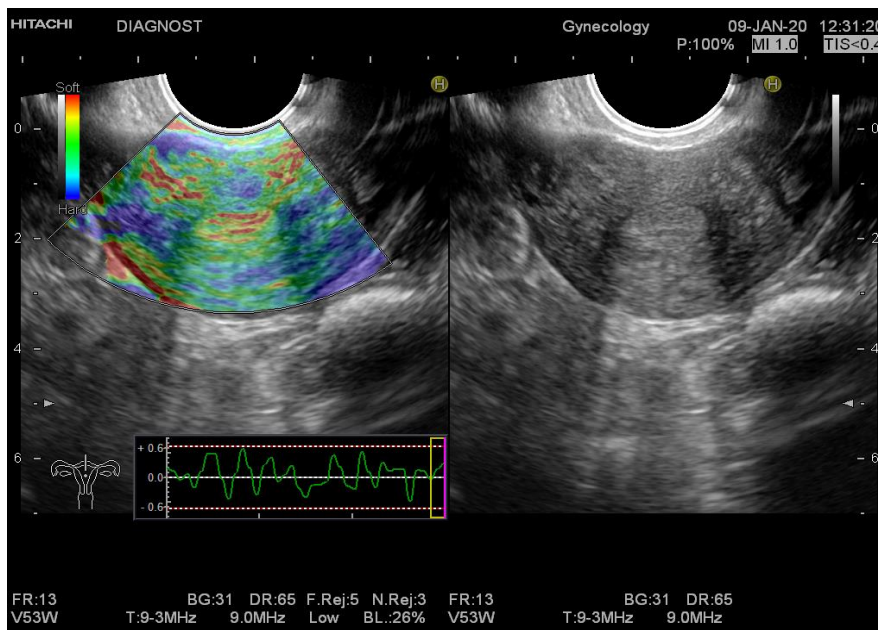


Рис. 1. Использование компрессионной соноэластографии при неизменном миометрии и интактной серозной оболочке матки (изображена в виде красной линии)

В 79 % случаев миометрий имел однородное окрашивание, основной цвет колебался от зеленого до сине-зеленого окрашивания.

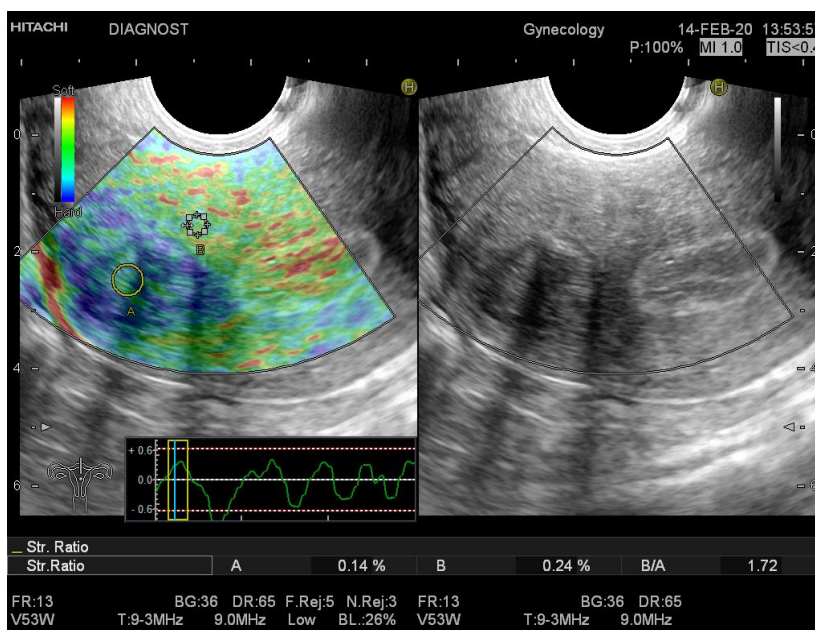


Рис. 2. Лейомиома у пациентки 42 лет. Справа изображение в В-режиме. Слева — изображение с использованием компрессионной соноэластографии. Указатель В — контрольная зона. Указатель А — лейомиома (картирование преимущественно синим цветом).

Лейомиома и аденомиоз имели различные эластографические характеристики (коэффициенты деформации) с разным цветовым картированием. Примеры эластографических изображений миомы приведены на рисунке 2, а изображение аденомиоза — на рисунке 3. В общем лейомиомы картировались синим цветом, темнее, чем прилегающий миометрий, а аденомиоз — желто-зеленым цветом (более эластичный), чем прилегающий миометрий. Большинство лейомиом

имели правильную форму с четкой капсулой, тогда как аденомиоз преимущественно был неправильной формы без четких границ и капсулы. Капсула миомы картировалась преимущественно красным цветом и прослеживалась на всем протяжении. При аденомиозе четкие границы отсутствовали с плавным переходом в миометрий со сменной картирования от желто-зеленного цвета до зелено-синего цвета.

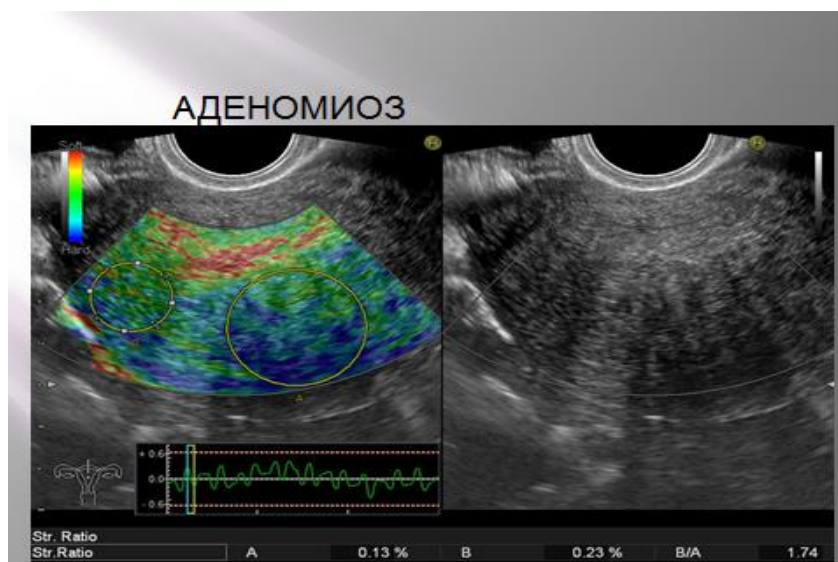


Рис. 3. Изображение с применением компрессионной соноэластографии пациентки 38 лет с аденомиозом. Поражение преимущественно задней стенки с преобладанием синего цвета, без видимых четких границ. КД = 1.74.

Специфические характеристики и основные различия миомы и аденомиоза представлены в таблице 2.

Таблица 2

Эластографические характеристики миомы матки и аденомиоза, основанные на гистологическом диагнозе

Характеристики	Гистологический диагноз		Эластографические характеристики	
	Лейомиома (n = 30)	Аденомиоз (n = 14)	Лейомиома (n = 30)	Аденомиоз (n = 14)
Равномерная форма	30	14	Равномерная форма	Неправильная форма
> 50% однородного цвета	28	12	> 50% однородного цвета	<50% однородного цвета
Цвет центра по сравнению с миометрием: темнее или одинаковый светлее	Темнее по отношению к миометрию	Одинаковый или светлее по отношению к миометрию	Центр преимущественно темнее или одинаковый с миометрием	Центр светлее миометрия
Капсула очагового поражения	Красная	Зеленая	Капсула четкая, красного цвета	Граница нечеткая. Без капсулы с плавным переходом

Четкая граница/капсула	Четкая	Не четкая	Видимая капсула у большинства	Видимая граница у меньшинства
Обычная капсула	Без особенностей	Сливная. Не равномерная	Обычная капсула в 90 %	Неровная граница
Кол-во линий на капсулу	–	–	Капсула ≥ 5 линий	Граница 1–2 линий

На основании соноэластографии у большинства пациенток ($n = 30$) было заподозрено наличие миомы матки, у 14 — аденомиоз, а у 42 —

аденомиоз и миома. В таблице 3 приведены данные согласования диагнозов, основанные на соноэластографии и гистологии.

Таблица 3

Согласование диагнозов, исходя их данных соноэластографии и гистологии

Диагноз на данных соноэластографии	Гистологический диагноз		
	Лейомиома	Аденомиоз	Лейомиома и аденомиоз
Лейомиома	30	–	–
Аденомиоз	–	14	–
Лейомиома и аденомиоз	–	–	45

У 3 пациенток с диагнозом миома матки при соноэластографии обнаружены гистологические признаки аденомиоза.

Результаты и обсуждение. Нормальный миометрий, эндометрий, лейомиома и аденомиоз хорошо визуализируются с помощью соноэластографии. Мы определили и применили стандартизированный метод компрессионной соноэластографической визуализации для диагностики лейомиомы и аденомиоза. Определенные закономерности и признаки, учитывающие форму и цветовое картирование, могут быть распознаны, их можно использовать для выявления этих патологий и отличия от тканей неизменной матки. Выявлено значительное согласование между диагностикой лейомиомы и аденомиоза на основе компрессионной соноэластографии и гистологического диагноза.

В литературе известны исследования по применению компрессионной эластографии в диагностике патологии миометрия [17, 18], хотя отмечается их достаточно небольшое количество. Характеристики миомы и аденомиоза, выявленные в нашем исследовании, соответствуют указанным работам.

В приведенном исследовании некоторые лейомиомы имели такую же интенсивность цвета, как и прилегающий миометрий, и 65 % были более темного цвета. По сведениям В. Stoelinga et al. [18], доля пациенток, основной цвет миометрия которых был пурпурным или темно-синим, что указывало на более жесткую ткань, составила 49 %. Это можно объяснить различиями силы давления датчика для получения изображения, а также различиями используемых аппаратов.

В силу того, что на изображение, полученное вследствие компрессионной соноэластографии,

влияет величина приложенного давления, нужен определенный опыт для получения высококачественных воспроизводимых изображений, а также их интерпретации. Сложность освоения метода соноэластографии заключается преимущественно в том, что у разных пациентов варьирует подвижность матки и имеются свои физиологические особенности. Кроме того, давление датчика, приложенного к шейке матки, и частота движений врача-специалиста различаются, что нередко приводит к изображениям, которые трудно воспроизвести. По мере накопления опыта получить изображение становится легче. Мы обследовали около 86 пациенток для получения эластографических изображений, чтобы разработать стандартизированный способ визуализации и научиться интерпретировать изображения. Детальное описание конкретных признаков лейомиомы и аденомиоза в изображениях динамического состояния выявило значимую согласованность с данными гистологии и может быть использовано в будущих исследованиях, которые оценят диагностическую точность метода компрессионной соноэластографии и его дополнительную ценность по сравнению с обычным серошкальным УЗИ с/без функции доплерографии.

Выводы. Компрессионная соноэластография способна идентифицировать четкие отличительные признаки лейомиомы и аденомиоза, а согласованность диагнозов на основе соноэластографии и гистологии являются значимыми, но не оптимальными.

Литература

1. Graziano A, Monte, GL, Piva I, Caserta D, Karner M, Engl B, et al. Diagnostic findings in adenomyosis: A pictorial review on the major concerns. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2015; 19: 1146-1154.
2. Harada T, Khine YM, Kaponis A, Nikellis T, Decavalas G, Taniguchi F. The Impact of Adenomyosis on Women's Fertility. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2016; 71: 557-568. <https://doi:10.1097/OGX.0000000000000346>
3. Li JJ, Chung JP, Wang S, Li TC, Duan H. The Investigation and Management of Adenomyosis in Women Who Wish to Improve or Preserve Fertility. *BioMed Res. Int.* 2018; 2018: 6832685. <https://doi:10.1155/2018/6832685>
4. Eisenberg VH, Arbib N, Schiff E, Goldenberg M, Seidman DS, Soriano D. Sonographic Signs of Adenomyosis Are Prevalent in Women Undergoing Surgery for Endometriosis and May Suggest a Higher Risk of Infertility. *BioMed Res. Int.* 2017; 2017: 8967803. <https://doi:10.1155/2017/8967803>
5. Abbott JA. Adenomyosis and Abnormal Uterine Bleeding (AUB-A)-Pathogenesis, diagnosis, and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017; 40: 68-81. <https://doi:10.1016/j.bpobgyn.2016.09.006>
6. Al-Hendy A, Myers ER, Stewart E. Uterine Fibroids: Burden and Unmet Medical Need. *Semin Reprod Med.* 2017; 35(6): 473-480. <https://doi:10.1055/s-0037-1607264>
7. Авраменко НВ, Барковський ДЄ, Кабаченко ОВ, Лецин ДВ. Сучасні погляди репродуктолога на етіопатогенез і лікування лейоміоми матки. *Запорожський медичний журнал.* 2017; 19(3): 381-386. <https://doi:10.14739/2310-1210.2017.3.100953>. [Avramenko NV, Barkowsky DYe, Kabachenko OV, Letsin DV. Reproductologist's current views on etiopathogenesis and treatment of uterine leiomyoma. *Zaporozhye medical journal.* 2017; 3(19): 381-386. (In Ukr). doi:10.14739/2310-1210.2017.3.100953].
8. Lisiecki M, Paszkowski M, Woźniak S. Fertility impairment associated with uterine fibroids – a review of literature. *Prz Menopauzalny.* 2017; 16(4):137-140. <https://doi:10.5114/pm.2017.72759>
9. Genc M, Genc B, Cengiz H. Adenomyosis and accompanying gynecological pathologies. *Arch Gynecol Obstet.* 2015; 291(4): 877-881. <https://doi:10.1007/s00404-014-3498-8>
10. Chapron C, Vannuccini S, Santulli P, Abrão MS, Carmona F, Fraser IS, et al. Diagnosing adenomyosis: an integrated clinical and imaging approach. *Hum Reprod Update.* 2020; 26(3): 392-411. <https://doi:10.1093/humupd/dmz049>
11. Naftalin J, Hoo W, Nunes N, Holland T, Mavrelou D, Jurkovic D. Association between ultrasound features of adenomyosis and severity of menstrual pain. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016; 47(6): 779-83. <https://doi:10.1002/uog.15798>
12. Митьков В. В., Хуако С. А., Цыганов С. Е., Кириллова Т. А., Митькова М. Д. Сравнительный анализ данных эластографии сдвиговой волной и результатов морфологического исследования тела матки (предварительные результаты). *Ультразвуковая и функционал. диагностика.* 2013; 5: 99-114. [Mitkov VV, Khuako SA, Tsyganov SE, Kirillova TA, Mitkova MD Comparative Analysis of Shear Wave Elastography and Results of Uterine Morphological Examination (Preliminary Results). *Ultrasound and Functional Diagnostics.* 2013; 5: 99114. (In Russ)].
13. Zhang M, Wasnik AP, Masch WR, Rubin JM, Carlos RC, Quint EH, Maturen KEJ Transvaginal Ultrasound Shear Wave Elastography for the Evaluation of Benign Uterine Pathologies: A Prospective Pilot Study. *Ultrasound Med.* 2019; 38(1): 149155. <https://doi:10.1002/jum.14676>
14. Guerriero S, Saba L, Pascual MA, Ajossa S, Rodriguez I, Mais V, Alcazar JL. Transvaginal ultrasound vs magnetic resonance imaging for diagnosing deep infiltrating endometriosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018; 51(5): 586595. <https://doi:10.1002/uog.18961>
15. Karageyim Karsidag AY, Buyukbayrak EE, Kars B, Unal O, Turan MC. Transvaginal sonography, sonohysterography, and hysteroscopy for investigation of focal intrauterine lesions in women with recurrent postmenopausal bleeding after dilatation & curettage. *Arch Gynecol Obstet.* 2010; 281(4): 637-643. <https://doi:10.1007/s00404-009-1150-9>
16. Wanderley MD, Álvares MM, Vogt MF, Sazaki LM. Accuracy of Transvaginal Ultrasonography, Hysteroscopy and Uterine Curettage in Evaluating Endometrial Pathologies. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2016; 38(10): 506-511. <https://doi:10.1055/s-0036-1593774>
17. Stoelinga B, Hehenkamp WJ, Brölmann HA, Huirne JA. Real-time elastography for assessment of uterine disorders. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014; 43(2): 218-226. <https://doi:10.1002/uog.12519>
18. Stoelinga B, Hehenkamp WJK, Nieuwenhuis LL, Conijn MMA, van Waesberghe JHTM, Brölmann HAM, et al. Accuracy and Reproducibility of Sonoelastography for the Assessment of Fibroids and Adenomyosis, with Magnetic Resonance Imaging as Reference Standard. *Ultrasound Med Biol.* 2018; 44(8): 1654-1663. <https://doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2018.03.027>

МОРФОЛОГІЧНІ ПРОЯВИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПАКЛІТАКСЕЛ-ІНДУКОВАНОЇ НЕЙРОПАТІЇ СІДНИЧОГО НЕРВА ЗА УМОВ КОРЕКЦІЇ 2-ЕТИЛ-6-МЕТИЛ-3-ГІДРОКСИПІРИДИНУ СУКЦИНАТОМ

DOI: 10.31618/ESSA.2782-1994.2021.2.68.20

Резюме. Паклітаксел є ефективним хімотерапевтичним засобом при багатьох онкологічних захворюваннях, але має ряд лімітуючих побічних ефектів, що не лише суттєво знижують якість життя пацієнтів, але і обмежують їх подальше лікування. Периферійна нейропатія є одним із таких, але станом на сьогодні не існує доведених ефективних препаратів для профілактики або лікування паклітаксел-індукованого невропатичного болю (ПНБ) зокрема, або периферійної нейропатії, індукованої хімотерапією (ПНХ) загалом. 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат (ГС) – це похідне бурштинової кислоти з нейропротекторною, антигіпоксичною, мембранозахисною, ноотропною, седативною дією. Експеримент проводили на 80 білих щурах, яким внутрішньоочеревинно вводили паклітаксел (Actavis, Румунія), попередньо розчинений у ізотонічному фізіологічному розчині в дозі 2 мг/кг маси тіла чотири рази через день до досягнення сумарної дози 8 мг/кг. Потім сорока з цих тварин вводили внутрішньоочеревинно 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат у дозі 10 мг / кг (інших 40 щурів отримували внутрішньоочеревинно воду для ін'єкцій). Морфологічні дослідження проводили на 1-у, 7-у, 15-у, 28-у, 60-у, 90-у та 120-у доби після останнього введення препарату. Ми досліджували фармакологічний потенціал ГС у запобіганні та лікуванні ПНХ на рівні сідничого нерва (СН). Наші результати дозволяють зробити висновок, що введення ГС створює захисну дію проти паклітаксел-індукованої периферійної нейропатії (ППН) шляхом впливу як на осьовий циліндр, так і на мієлінову оболонку СН. За рахунок відомих патофізіологічних механізмів розвитку нейропатії такий метод може бути перспективним терапевтичним засобом для профілактики та лікування ППН.

Ключові слова: паклітаксел, паклітаксел-індукована периферійна нейропатія, сідничий нерв, 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат.

Вступ. Периферійна нейропатія, індукована хімотерапією (ПНХ) є поширеним та дозозлімітуючим побічним ефектом деяких широко використовуваних протипухлинних засобів, включаючи таксани (паклітаксел), алкалоїди вінка, солі платини, епогілони та талідомід. Це має важливе клінічне значення, оскільки нейротоксичність може бути побічним ефектом, що обмежує дози, що призводить до раннього припинення лікування. Великі клінічні випробування продемонстрували перевагу виживання при застосуванні таксанів (паклітакселу) в ад'ювантній терапії при раку молочної залози, раку яєчників, раку легень та інших нозологіях. На жаль, таксани часто викликають ППН, що проявляється переважно як дистальна сенсорна нейропатія та характеризується болем, парестезіями та зниженою функціональною здатністю. До 80% пацієнтів, які отримували лікування таксанами, повідомляють про нейропатію [1].

Морфологічні зміни внаслідок застосування паклітакселу продемонстровані на усіх рівнях периферійної та центральної нервової системи: спинний мозок, спинно-мозковий вузол, периферійні нерви [2]. Враховуючи численні дослідження потенційних нейропротекторів, жоден з них не був доведено ефективним для профілактики чи лікування ППН [3,4,5,6,7].

Для корекції нехімотерапевтичних нейропатій широко використовуються метаболічні препарати з антиоксидантними, антигіпоксичними та мембраностабілізуючими властивостями. Серед

них 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат, який належить до гетероароматичних фенолів, зокрема до похідних 3-оксипіридину та бурштинової кислоти [10].

На основі даних про потенційну стимулюючу дію на канцерогенез, питання використання ГС в онкології широко обговорюється. Але було встановлено, що ГС також пригнічує спонтанні метастазування як в монотерапії, так і в поєднанні з деякими протипухлинними препаратами [11, 12]. Отже, використовуючи ГС як корекцію паклітаксел-індукованої нейропатії, можна досягти прямого впливу на відомі патофізіологічні механізми розвитку цієї нейропатії, а також пригнічення спонтанного метастазування основної патології.

Мета дослідження: вивчити вплив нейропротекторного середника ГС на патоморфогенез сідничих нервів за умов паклітаксел-індукованої периферійної нейропатії в експерименті.

Матеріали і методи. Експеримент проведено на 80 білих рандомбредних щурах-самцях масою 150-200 г, яких утримували в однакових стандартних умовах віварію при сталій температурі, за звичайного світлового режиму (день-ніч) та на стандартному харчовому раціоні. Хіміопрепарат Паклітаксел (Actavis, Румунія) вводили внутрішньоочеревинно, попередньо розчинивши в ізотонічному розчині NaCl, у дозі 2 мг/кг маси тіла через одну добу чотири рази до досягнення дози 8 мг/кг згідно моделі, запропонованої R.C. Polomano et al. [13].

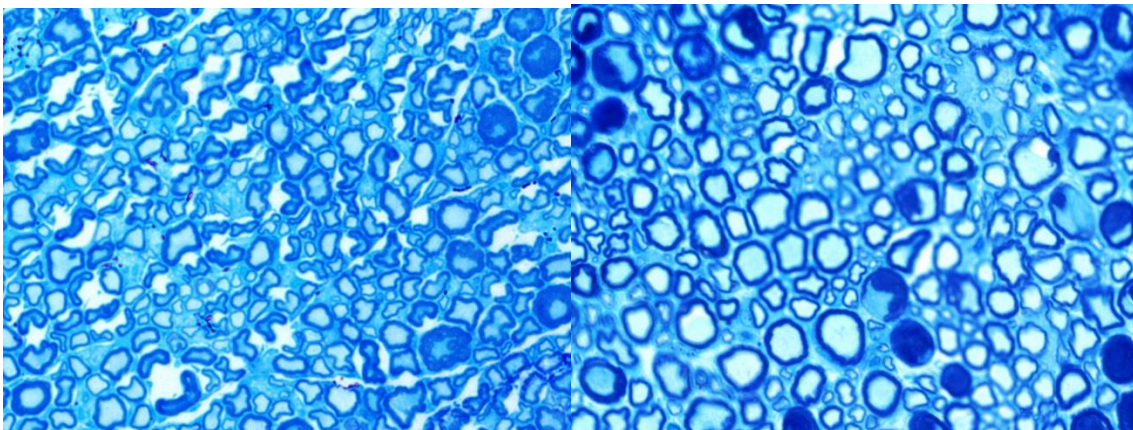
Після цього тварини були рандомізовані на дослідну (40 тварин) та контрольну (40 тварин) групи. У дослідній групі тваринам протягом наступних 10 днів вводили внутрішньоочеревинно 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат (препарат «Армадін», виробництва ТОВ Науково-виробнича фірма «Мікрохім», Україна-Іспанія) у дозі 10 мг/кг маси тіла, попередньо розчинивши в 0,5 мл води для ін'єкцій. Тваринам контрольної групи внутрішньоочеревинно вводили воду для ін'єкцій в еквівалентному об'ємі протягом аналогічного терміну.

Морфологічні дослідження проводили на 1-у, 7-у, 15-у, 28-у, 60-у, 90-у та 120-у доби після останнього введення препарату. Були використані поперечні зрізи сідничого нерва товщиною 1 мкм, виготовлені з блоків фрагментів нерва, призначених для електронномікроскопічного дослідження, і забарвлені толуїдиновим синім.

В інтерактивному режимі визначали площу поперечного перерізу нервового стовбура СН, кількість мієлінових нервових волокон (МНВ) та мікрокровноносних судин. Визначалися показники площі профілів мієлінових нервових волокон (МНВ) та осьових циліндрів (ОЦ), периметри профілів МНВ та ОЦ в інтернодальних ділянках, площі поперечного перерізу ендоневральних кровноносних судин та їхнього просвіту. Для обчислення похідних параметрів – коефіцієнтів форми профілів нервових клітин ($C_n = 4\pi S_n / P_n^2$) та їхніх ядер ($C_{я} = 4\pi S_{я} / P_{я}^2$), ядерно-клітинного співвідношення $S_{я}/S_n$, співвідношення площі ОЦ і МНВ, площі перерізу мієлінової оболонки ($S_{мнв} - S_{оц}$), коефіцієнтів форми МНВ і ОЦ, коефіцієнта gS ($S_{оц}/S_{мнв}$), а також статистичної обробки результатів вимірювань використовували електронні таблиці Microsoft Excel та програми StatPlus і Statistica 6.0 for Windows. У зв'язку з тим, що розподіл метричних показників в окремих варіаційних рядах відрізнявся від нормального (критерії Колмогорова-Смірнова/Лілліфорса, Шапіро-Уїлка, Фішера, д'Агостіно), достовірність відмінностей показників між групами оцінювалася за допомогою непараметричного критерію Мана-Уїтні.

Результати. ППН характеризується значними порушеннями мієлоархітекτονіки сідничого нерва. При цьому в динаміці експерименту визначається набряк ендоневрію різного ступеня вираженості, поліморфні зміни метричних параметрів мієлінових нервових волокон (площі профілів волокон та їх осьових циліндрів, товщини мієлінової оболонки). Нерідко в окремих ділянках велико- та малогомілкової порцій сідничого нерва спостерігаються значні порушення структури мієлінової оболонки – формування міжламелярних вакуолей, дисоціація пластин мієліну. Доволі часто візуалізуються волокна з різко потовщеною мієліновою оболонкою з порушенням конгруентності зовнішнього та внутрішнього контурів, явищами атрофії осьових циліндрів. Загалом, експериментальна ППН розглядається як повільно прогресуюче захворювання, що супроводжується поліморфними змінами осьових циліндрів та мієлінової оболонки, які поглиблюються до 60-ї доби дослідження з тенденцією до повільного та неповного відновлення до 120-ї доби дослідження.

При використанні ГС для корекції патологічних змін, викликаних токсичним впливом паклітакселу, протягом перших 2 місяців захворювання визначаються доволі поліморфні зміни, які проявляються набуханням або деформацією мієлінових нервових волокон, набряком або, навпаки, атрофією осьових циліндрів, нерівномірним потовщенням, подекуди розволокненням, втратою конгруентності зовнішнього та внутрішнього контурів мієлінової оболонки, утворенням міжламелярних вакуолей (рис. 1). Зазвичай порушення структури та тинкторіальних властивостей волокон визначається на тлі набряку ендоневрію різного ступеня вираженості. Починаючи з 60-ї доби дослідження поступово нормалізується мікроциркуляція, знижується вираженість набряку ендоневрію, зменшується діаметр осьових циліндрів, ступінь деформації волокон та аксонів (дендритів), більш впорядкованою виглядає мієлінова оболонка.



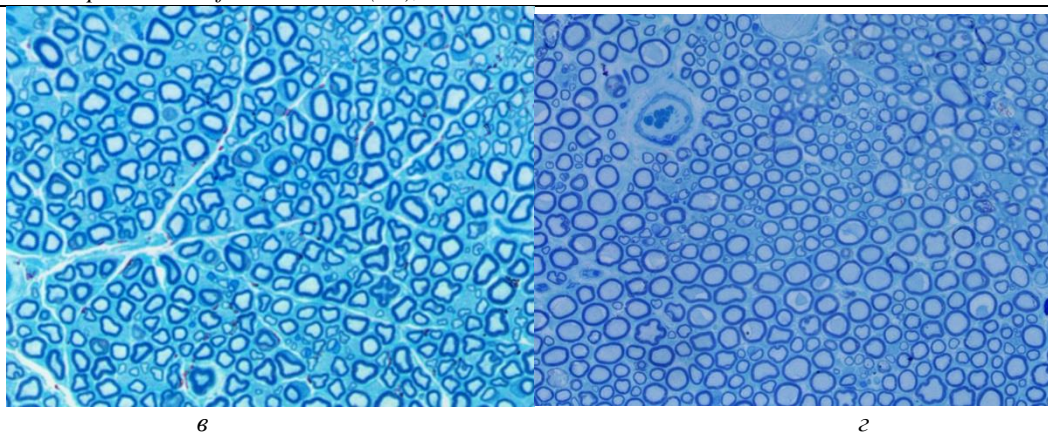


Рис. 1. Поперечні зрізи сідничих нервів білих щурів на 1-у (а), 28-у (б), 90-у (в) та 120-у (г) доби паклітаксел-індукованої нейропатії за умов корекції ГС.

Мікрофотографії. Нанівтонкі зрізи.

Забарвлення толуїдиновим синім.

Збільшення: об.х40, ок. 1,7.

Водночас цілком очевидно, що якісний аналіз провідникового компоненту не дає змоги детально визначити характер морфологічних змін, встановити загальні закономірності перебігу нейропатії та морфологічні основи порушень провідності рухових та чутливих мієлінових нервових волокон, які зумовлені, насамперед, відмінностями в чутливості волокон різного діаметру та ступеня мієлінізації до токсичної дії паклітакселу, особливостями метаболізму рухових та чутливих нейронів.

У зв'язку з цим, нами проведено детальний аналіз метричних показників усієї сукупності мієлінових нервових волокон, які складають провідниковий компонент велико- та малогомілкової порції сідничого нерва (табл. 1). На 1-у добу після останнього введення препарату

визначається значне зростання середнього значення показника площі профілю МНВ, яке складає $(81,42 \pm 2,26)$ мкм², що майже в 1,8 разів перевищує показник норми – $(45,34 \pm 1,18)$ мкм² ($p < 0,001$). Протягом наступних 4 тижнів (до 28-ї доби) величина досліджуваного показника зростає від $(77,58 \pm 3,12)$ мкм² до $(80,41 \pm 2,13)$ мкм², що суттєво перевищує показники норми ($p < 0,001$), але не відрізняється на 7-у, 15-у, 28-у доби. Найвищих значень показник середнього значення площі профілю МНВ досягає на 60-у добу дослідження і складає $(94,04 \pm 1,03)$ мкм², що майже в 2,1 рази перевищує показник норми ($p < 0,001$). Поступове зниження середнього значення площі профілю МНВ визначається на 90-у та 120-у доби і складає, відповідно, $(84,38 \pm 3,39)$ мкм² і $(67,51 \pm 1,74)$ мкм², однак майже в 1,5 рази перевищує показник норми.

Таблиця 1.

Морфометричні показники МНВ СН щурів у динаміці паклітаксел-індукованої нейропатії (M±m, n=40)

Термін дослідження	Площа профілю МНВ (мкм ²)	Площа профілю ОЦ МНВ (мкм ²)	Площа МО (мкм ²)	Співвідношення площ профілів ОЦ і МНВ	Коефіцієнт форми МНВ	Коефіцієнт форми ОЦ МНВ
Норма	45,34±1,18	20,46±0,81	25,71±1,54	0,49±0,03	0,74±0,04	0,71±0,05
1-а доба	81,42±2,26 p1<0,001	32,78±2,15 p1<0,001	51,35±2,03 p1<0,001	0,40±0,01 p1<0,05	0,83±0,01 p1<0,05	0,84±0,01 p1<0,05
7-а доба	77,58±3,12 p1<0,001 p2>0,05	32,31±1,54 p1<0,001 p2>0,05	47,22±2,83 p1<0,001 p2>0,05	0,41±0,01 p1<0,05 p2>0,05	0,87±0,01 p1<0,01 p2<0,001	0,86±0,01 p1<0,01 p2<0,01
15-а доба	78,51±3,64 p1<0,001 p2>0,05	33,02±1,51 p1<0,001 p2>0,05	47,95±1,24 p1<0,001 p2>0,05	0,42±0,01 p1<0,05 p2>0,05	0,86±0,01 p1<0,01 p2>0,05	0,85±0,01 p1<0,01 p2>0,05
28-а доба	80,41±2,13 p1<0,001 p2>0,05	32,09±0,84 p1<0,001 p2>0,05	51,15±1,87 p1<0,001 p2>0,05	0,41±0,01 p1<0,05 p2>0,05	0,85±0,01 p1<0,05 p2>0,05	0,84±0,01 p1<0,01 p2>0,05
60-а доба	94,04±1,03 p1<0,001 p2<0,001	29,18±1,78 p1<0,001 p2>0,05	69,77±1,87 p1<0,001 p2<0,001	0,33±0,01 p1<0,001 p2<0,001	0,84±0,01 p1<0,05 p2>0,05	0,84±0,01 p1<0,05 p2>0,05
90-а доба	84,38±3,39 p1<0,001 p2<0,001	36,23±1,14 p1<0,001 p2<0,001	51,27±2,48 p1<0,001 p2<0,001	0,39±0,01 p1<0,01 p2<0,001	0,83±0,01 p1<0,05 p2>0,05	0,82±0,01 p1<0,05 p2>0,05

120-а доба	67,51±1,74 p1<0,001 p2<0,001	29,28±0,96 p1<0,001 p2<0,001	37,06±1,03 p1<0,001 p2<0,001	0,42±0,01 p1<0,05 p2>0,05	0,83±0,01 p1<0,05 p2>0,05	0,81±0,01 p1<0,05 p2>0,05
------------	------------------------------------	------------------------------------	------------------------------------	---------------------------------	---------------------------------	---------------------------------

Примітка: p1 - відмінність достовірності показника порівняно з контролем; p2 - відмінність достовірності показника порівняно з попереднім терміном дослідження.

Аналогічна динаміка змін показника середніх значень площі поперечного перерізу осьових циліндрів мієлінових нервових волокон спостерігається протягом 7-ї – 60-ї доби експерименту. На відміну від показника площі поперечного перерізу нервового волокна, середнє значення площі профілю осьових циліндрів досягає максимальних величин на 90-у добу досліду, і складає (36,23±1,14) мкм². Суттєве зменшення цього параметра спостерігається на 120-у добу, склавши (29,28±0,96) мкм². Однак, його величина більш ніж в 1,4 рази перевищує показник норми – (20,46±0,81) мкм² (p<0,001).

Товщина мієлінової оболонки є надзвичайно важливим параметром, який забезпечує швидкість проведення нервового імпульсу по мієлінових нервових волокнах. Дослідження показника площі мієлінової оболонки в динаміці ППН свідчить про значне його зростання протягом 1-ї – 60-ї доби та поступове зменшення протягом 90-ї – 120-доби експерименту. Проте навіть на 120-у добу величина цього показника перевищує показник норми більш ніж в 1,4 рази.

Дослідження показника G_S (співвідношення площ профілів осьового циліндра і мієлінового волокна) вказує на асинхронний перебіг патологічних процесів у аксонах і дендритах нервових волокон та шванноцитах, які їх оточують. Зокрема, стабільне зменшення величини досліджуваного параметра протягом 1-ї – 60-ї доби досліду вказує на більш суттєве набухання мієлінової оболонки, яке досягає максимального ступеня вираженості на 60-у добу експерименту (найнижче значення показника g_S – 0,33±0,01). На 90-у – 120-у доби досліду визначається поступове зростання середніх значень співвідношення площ осьових циліндрів та нервових волокон, що, ймовірно, вказує на поступову синхронізацію змін осьових циліндрів та мієлінової оболонки.

Аналіз показників середніх значень форми мієлінових нервових волокон та аксонів (дендритів) засвідчує стабільне його зростання протягом усього терміну досліду, що свідчить про домінування процесів набряку осьових циліндрів.

Аналіз метричних показників мієлінових нервових волокон у динаміці експерименту зі застосуванням ГС в якості нейропротектора вказує на те, що препарат справляє достатньо виражений вплив на перебіг паклітаксел-індукованої нейропатії (табл. 2). Введення ГС значно зменшує вираженість патологічного процесу, який розвивається в мієлінових нервових волокнах під впливом хіміопрепарату. Привертає увагу той факт, що максимальне значення середньої площі профілю мієлінових нервових волокон при застосуванні ГС значно нижче, ніж при некоригованому перебігу, і складає (78,12±2,24) мкм² порівняно з (94,04±1,03) мкм² (p<0,001). Досягнення пікового значення вказаного показника визначається на 28-у добу, порівняно з 60-ю добою при відсутності корекції. Протягом наступних термінів спостерігається виражена тенденція до зменшення середнього значення площі профілю мієлінових нервових волокон. На 120-у добу досліду величина показника становить (52,33±1,89) мкм², що достовірно менше, ніж у дослідях без корекції – (67,51±1,74) мкм², (p<0,05), однак перевищує показник норми у 1,2 рази.

Більш виражений вплив справляє ГС на відновлення метричних параметрів осьових циліндрів мієлінових нервових волокон. Перш за все, суттєво відрізняється динаміка порушень показника площі профілю осьових циліндрів. Паклітаксел викликає значне тривале прогресуюче набухання аксонів (дендритів) мієлінових нервових волокон, яке досягає максимальних значень на 90-у добу досліду і складає (36,23±1,14) мкм². Введення експериментальним тваринам ГС значно зменшує вираженість набряку нейроплазми відростків нейронів, який прогресує лише до 28-ї доби, досягаючи максимального значення (31,35±0,88) мкм². Протягом наступних термінів досліду визначається стійка тенденція до зниження величини досліджуваного параметру, величина якого на 120-у добу складає (24,44±0,47) мкм², що достовірно більше, ніж у нормі, однак суттєво менше, ніж у дослідях без корекції – (29,28±0,96) мкм², (p<0,05).

Морфометричні показники МНВ СН щурів у динаміці паклітаксел-індукованої нейропатії при корекції ГС ($M \pm m$, $n=40$)

Термін дослідження	Площа профілю МНВ (мкм ²)	Площа профілю ОЦ МНВ (мкм ²)	Площа МО (мкм ²)	Співвідношення площ профілів ОЦ і МНВ	Коефіцієнт форми МНВ	Коефіцієнт форми ОЦ МНВ
Норма	45,34±1,18	20,46±0,81	25,71±1,54	0,49±0,03	0,74±0,04	0,71±0,05
1-а доба	79,26±2,14 p1<0,001	31,42±2,06 p1<0,001	50,19±1,93 p1<0,001	0,39±0,01 p1<0,01	0,82±0,01 p1>0,05	0,79±0,01 p1>0,05
7-а доба	74,40±2,95 p1<0,001 p2>0,05	31,48±1,55 p1<0,001 p2>0,05	46,14±2,76 p1<0,001 p2>0,05	0,40±0,01 p1<0,05 p2>0,05	0,85±0,01 p1<0,05 p2<0,01	0,83±0,01 p1<0,05 p2<0,05
15-а доба	75,34±3,53 p1<0,001 p2>0,05	30,78±1,51 p1<0,001 p2>0,05	46,31±1,24 p1<0,001 p2>0,05	0,41±0,01 p1<0,05 p2>0,05	0,83±0,01 p1<0,05 p2>0,05	0,80±0,01 p1<0,05 p2>0,05
28-а доба	78,12±2,24 p1<0,001 p2>0,05	31,35±0,88 p1<0,001 p2>0,05	49,02±1,83 p1<0,001 p2>0,05	0,40±0,01 p1<0,01 p2>0,05	0,81±0,01 p1>0,05 p2<0,05	0,78±0,01 p1>0,05 p2>0,05
60-а доба	72,47±1,93 p1<0,001 p2>0,05	28,30±1,65 p1<0,001 p2>0,05	49,01±1,59 p1<0,001 p2>0,05	0,42±0,14 p1>0,05 p2>0,05	0,80±0,01 p1>0,05 p2>0,05	0,77±0,01 p1>0,05 p2>0,05
90-а доба	63,17±2,11 p1<0,001 p2<0,01	27,71±0,68 p1<0,001 p2>0,05	38,28±2,23 p1<0,001 p2<0,001	0,44±0,01 p1>0,05 p2>0,05	0,78±0,01 p1>0,05 p2>0,05	0,75±0,01 p1>0,05 p2>0,05
120-а доба	52,33±1,89 p1<0,01 p2<0,001	24,44±0,47 p1<0,001 p2<0,001	27,31±1,29 p1>0,05 p2<0,001	0,47±0,01 p1>0,05 p2<0,05	0,75±0,02 p1>0,05 p2>0,05	0,72±0,02 p1>0,05 p2>0,05

Примітка: p1 - відмінність достовірності показника порівняно з контролем; p2 - відмінність достовірності показника порівняно з попереднім терміном дослідження.

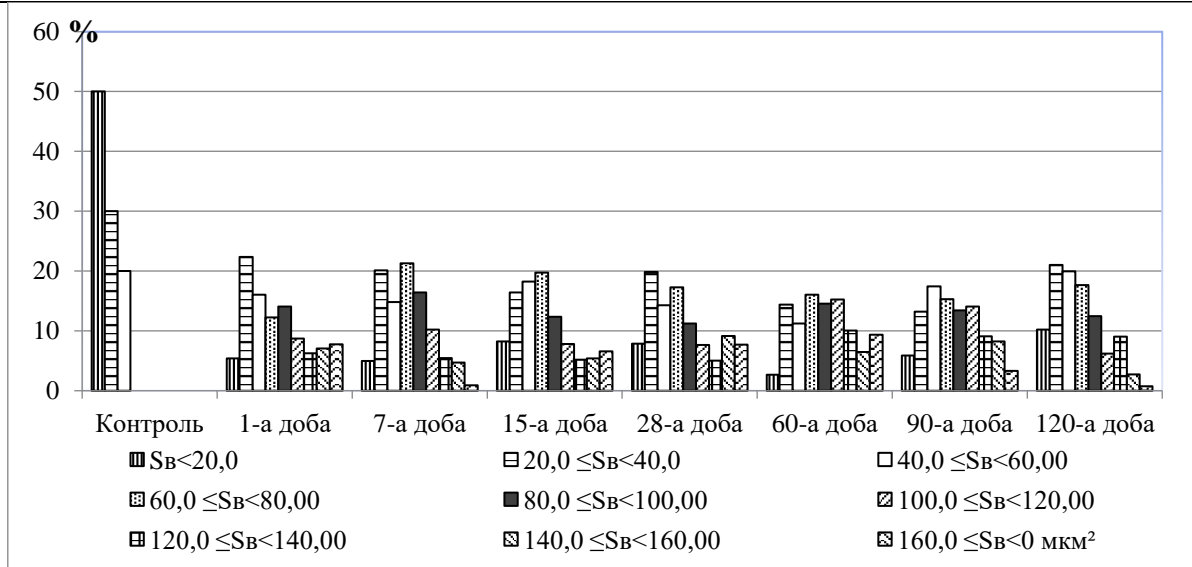
Особливо відчутний вплив справляє ГС на показник площі мієлінової оболонки. Попри збереження хвилеподібного характеру змін досліджуваної величини з наявністю пікових значень на 1-у та 28-у – 60-у доби експерименту, максимальна величина показника площі профілю мієлінової оболонки при введенні ГС в 1,4 рази менше, ніж при некоригованому перебігу, і складає, відповідно, (49,01±1,59) мкм² та (69,77±1,87) мкм² (p<0,001). ГС забезпечує більш інтенсивне відновлення показника площі мієлінової оболонки протягом 90-ї – 120-ї діб досліду – на момент завершення експерименту величина цього показника достовірно не відрізняється від норми.

Асинхронний характер порушень метричних параметрів мієлінових нервових волокон приводить до суттєвих змін динаміки середніх значень показника g_s . При некоригованому перебігу паклітаксел-індукованої нейропатії величина середнього значення досліджуваного показника досягає мінімальної величини 0,33±0,01 на 60-у добу досліду з поступовим зростанням до 0,42±0,01 на 120-у добу. На противагу цьому, введення ГС забезпечує стабільне утримання величини показника співвідношення площ осевого циліндра і волокна в межах 0,39±0,01 (1-а доба) – 0,44±0,01 (90-а доба), та швидке відновлення величини показника до нормальних значень протягом завершальних 30 діб експерименту.

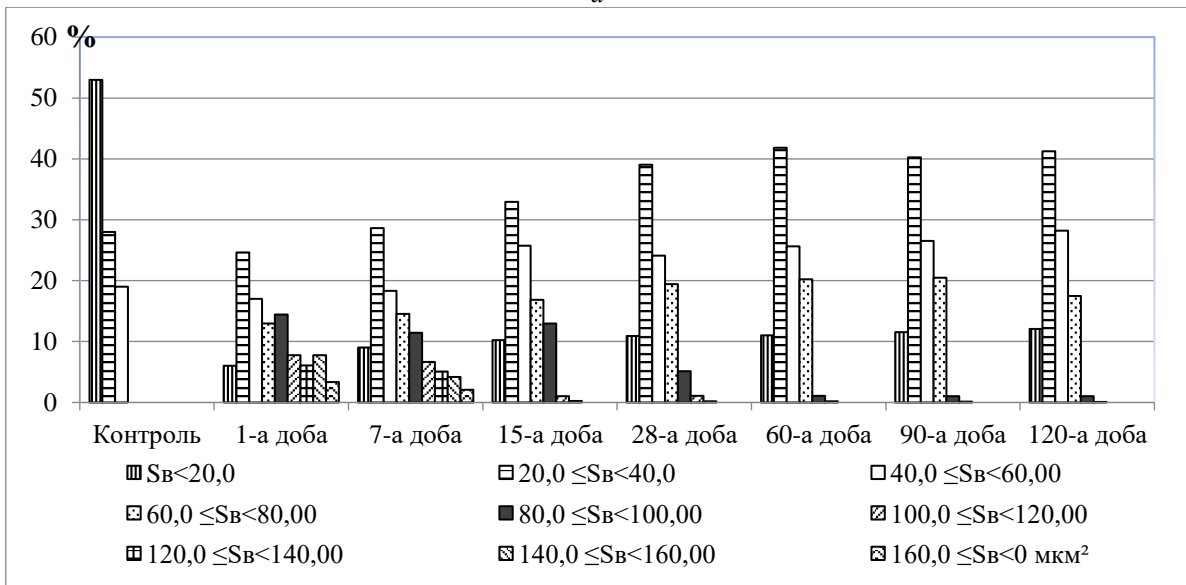
Аналогічно, на 120-у добу визначається відновлення показників коефіцієнтів форми мієлінових нервових волокон та осевих циліндрів.

Незважаючи на чітко виражену тенденцію до нормалізації основних метричних показників мієлінових нервових волокон загалом, сучасні підходи до морфометричного аналізу провідникового компоненту периферійних нервів вимагають застосування методів більш скрупульозного аналізу мієлоархітекtonіки нервових стовбурів. Одним із таких способів є вивчення гістограм розподілу мієлінових нервових волокон за величиною показника площі профілю волокна, які показано на рис. 2.

Порівняльний статистичний аналіз мієлоархітекtonіки сідничного нерва при паклітаксел-індукованій нейропатії та за умов корекції ГС чітко засвідчує той факт, що препарат має виражений модулюючий ефект на перебіг патологічного стану. Позитивний вплив ГС проявляється поступовим зростанням та стабілізацією показників частки мієлінових нервових волокон площею поперечного перерізу до 40,0 мкм², що супроводжується зміщенням піку діаграми вліво. Поряд з цим, визначається поступове зниження частки і на час завершення експерименту зникнення волокон з площею поперечного перерізу понад 60,0 мкм², які в нормі практично не зустрічаються.



a



б

Рис. 2. Гістограми розподілу мієлінових нервових волокон сідничого нерва щура за величиною показника площі профілю волокна в динаміці паклітаксел індукованої нейропатії (а) та при корекції ГС (б).

Висновки. 1. Наведені вище дані вказують на позитивний нейромодуючий вплив ГС на перебіг ППН. Дана схема введення забезпечує виражений відновлюючий ефект на морфогенез нейропатії.

2. ГС забезпечує більш інтенсивне відновлення показника площі мієлінової оболонки протягом 90-ї – 120-ї діб дослідження – на момент завершення експерименту величина цього показника достовірно не відрізняється від норми.

3. На 120-у добу визначається відновлення показників коефіцієнтів форми мієлінових нервових волокон та осевих циліндрів.

4. Однак використання препарату не призводить до повного відновлення метричних показників мієлінових нервових волокон.

Список літератури:

1. Dawn L. et al. Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Acetyl-L-Carnitine for the

Prevention of Taxane-Induced Neuropathy in Women Undergoing Adjuvant Breast Cancer Therapy. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY. – 2013. – Jul; 31 (20): 2627-2634.

2. Cavaletti G. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): what we need and what we know. J Peripher Nerv Syst. –2014. – Jun;19(2):66-76.

3. Huang H. Vitamin E does not decrease the incidence of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a meta-analysis. / Huang H., He M., Liu L., Huang L. Contemporary Oncology. – 2016. – 20(3). – P. 237–241.

4. Schloss J.M. A randomized, placebo-controlled trial assessing the efficacy of an oral B group vitamin in preventing the development of chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN). / Schloss J.M., Colosimo M., Airey C., Masci P., Linnane AW., Vitetta L. Support Care Cancer. –2017. – Jan;25(1):195-204.

5. Gewandter J. S. A Phase III Randomized, Placebo-Controlled Study of Topical Amitriptyline and

Ketamine for Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy (CIPN): A University of Rochester CCOP Study of 462 Cancer Survivors. / Gewandter, J. S., Mohile, S. G., Heckler, C. E., Ryan, J. L., Kirshner, J. J., Flynn, P. J., Morrow, G. R. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. – 2014. – 22(7). – P. 1807-1814.

6. Peters CM, Jimenez-Andrade JM, Kuskowski MA. An evolving cellular pathology occurs in dorsal root ganglia, peripheral nerve and spinal cord following intravenous administration of paclitaxel in the rat. *Brain Res*. 2007;1168:46 – 59.

7. Staff NP, Fehrenbacher JC, Caillaud M, Damaj MI, Segal RA, Rieger S. Pathogenesis of paclitaxel-induced peripheral neuropathy: A current review of in vitro and in vivo findings using rodent and human model systems. *Exp Neurol*. 2020 Feb;324:113121.

8. Manjavachi MN, Passos GF, Trevisan G, Araujo SB, Pontes JP et al. Spinal blockage of CXCL1 and its receptor CXCR2 inhibits paclitaxel-induced peripheral neuropathy in mice. *Neuropharmacology*. 2019 Jun;151:136-143.

9. Sivanesan E, Stephens KE, Huang Q, Chen Z, Ford NC, Duan W et al. Spinal cord stimulation prevents paclitaxel-induced mechanical and cold hypersensitivity and modulates spinal gene expression in rats. *Pain Rep*. 2019 Sep 12;4(5):e785.

10. Dronov SN. Farmakologiya meksydola u eho pryomenenye v psyhonevrolohycheskoi praktyke. *Visnyk VDNZU «Ukrainska medychna stomatolohichna akademiia»*. 2016;15,3(51),1:328-35. [Russian].

11. Volchehorskyi YA, Moskvycheva MH. Vlyiany preparata meksydol na proiavleniya dystalnoi symmetrychnoi polynevropaty u bolnikh sakharnim dyabetom s syndromom dyabetycheskoi stopy. *Farmateka*. 2007;20 (154):76-9. [Russian].

12. Skopyn P. Vlyiany meksydola na antymetastatycheskuiu aktyvnost protyvoopukholevikh preparatov. *Aspyrantskyi vestnyk Povolzhia*. 2009;3-4:104-6. [Russian].

13. Polomano RC, Mannes FJ, Clark US. A painful peripheral neuropathy in the rat produced by the chemotherapeutic drug, Paclitaxel. *Pain*. 2001; 94(3):293-304.

УДК 617.753.25

Bezdetko P.A.

*doctor of medical sciences, professor,
Kharhov National Medical University*

Parkhomets R.A.

*Postgraduate student of the Department of Ophthalmology,
Kharhov National Medical University*

STUDY OF PERIPHERAL REFRACTION IN CHILDREN WITH MYOPIA WITH ORTHOKERATOLOGY LENSES OF COMBINED DESIGN

Бездетко Павел Андреевич

*Доктор медицинских наук, профессор,
Харьковский национальный медицинский университет*

Пархомец Рада Александровна

*Аспирантка кафедры офтальмологии,
Харьковский национальный медицинский университет*

ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ РЕФРАКЦИИ У ДЕТЕЙ С МИОПИЕЙ НА ФОНЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОРТОКЕРАТОЛОГИЧЕСКИХ ЛИНЗ КОМБИНИРОВАННОГО ДИЗАЙНА

DOI: 10.31618/ESSA.2782-1994.2021.2.68.19

Summary. Progressive myopia is a leading problem in modern optometry and ophthalmology in general. In recent years, refractive therapy with orthokeratology lenses has gained popularity among methods to control myopia progression. **The aim:** To study peripheral refraction in children with myopia with the use of orthokeratology lenses (OKL) of combined design. **Methods.** We followed up 60 children (117 eyes) diagnosed with uncomplicated mild to moderate myopia. All children underwent a complete ophthalmological examination as well as corneal keratotopography and peripheral refraction determination. Statistical analysis of correlations between peripheral corneal refraction under the influence of OKL, peripheral defocus, and axial length growth gradient was performed. **Results.** An inverse correlation relationship of -0.2 ($p=0.03$) was obtained between corneal differential power in the return 6 mm zone and peripheral refraction in its corresponding peripheral refraction of 23° on the temporal side. A positive correlation with a correlation coefficient of 0.21 ($p=0.026$) was obtained between the defocus in the temporal part and the gradient of myopia progression over one year, while the same result was obtained in the nasal part with a correlation coefficient of 0.2 ($p=0.036$). **Conclusions.** Difference corneal power at the periphery may be prognostic in relation to the course of myopia in OKL users. With an above-average pupil diameter, combined design orthokeratology lenses are more effective in controlling myopia due to the greater influence of the formed corneal refractive ring on peripheral refraction.

Аннотация. Прогрессирующий характер миопии является ведущей проблемой в современной оптометрии и офтальмологии в целом. В последние годы среди методов контроля прогрессирования

близорукости популярность получил метод рефракционной терапии ортокератологическими линзами. **Цель исследования:** Исследовать состояние периферической рефракции у детей с миопией на фоне использования ортокератологических линз (ОКЛ) комбинированного дизайна. **Материалы и методы.** Под нашим наблюдением находилось 60 детей (117 глаз) с диагнозом неосложненная миопия слабой и средней степени. Всем детям проводилось полное офтальмологическое обследование, а также кератотопография роговиц, определение периферической рефракции. Проведен статистический анализ корреляций между периферической рефракцией роговицы под воздействием ОКЛ, периферическим дефокусом и градиентом роста аксиальной длины. **Результаты.** Получена обратная корреляционная связь -0.2 ($p=0.03$) между дифференциальной силой роговицы в возвратной 6 мм зоне и периферической рефракцией в соответствующей ей периферической рефракцией в 23° с темпоральной стороны. Между дефокусом в темпоральной части и градиентом прогрессирования миопии за год получена положительная корреляционная связь с коэффициентом корреляции $0,21$ ($p=0,026$), при этом в назальной части получен такой же результат с коэффициентом корреляции $0,2$ ($p=0,036$) **Выводы:** Дифференциальная сила роговицы на периферии может носить прогностический характер относительно течения миопии у пользователей ОКЛ. При диаметре зрачка выше среднего более эффективно использование ортокератологических линз комбинированного дизайна для контроля миопии за счет большего влияния сформированного рефракционного кольца роговицы на периферическую рефракцию.

Keywords: Myopia, refractive therapy, orthokeratology lenses, keratotopography, peripheral refraction, defocus

Ключевые слова: Миопия, рефракционная терапия, ортокератологические линзы, кератотопография, периферическая рефракция, дефокус

Актуальность. Широкое распространение миопии является ведущей проблемой в современной оптометрии и офтальмологии в целом. Согласно статистическим данным до 2050 года количество пациентов с этой патологией может достичь 50 млрд. человек, что составляет практически 50% всего населения земного шара [1,2]. Что касается Украины, относительная частота близорукости средней степени колеблется у школьников в границах 8,9-30,8%, у студентов высших учебных заведений по разным данным 30-68%. [3-9]. Кроме того, прогрессирующая миопия является одним из распространенных заболеваний в структуре детской инвалидности. (Какорина Е.П., 2006, Либман Е.С., 2006). В Украине в последние годы примерно 2 тысячи людей ежегодно становятся инвалидами вследствие осложнений миопии и около 6 тысяч находятся на учете в медико-социальных комиссиях [4,6,8]. В последние годы среди методов контроля прогрессирования близорукости популярность получил метод рефракционной терапии ортокератологическими линзами (ОКЛ) различного дизайна. Предполагают, что существует несколько механизмов их тормозящего влияния на миопию, одним из которых является сдвиг периферической рефракции в сторону миопического дефокуса. Под миопическим дефокусом понимают преломление лучей, проецирующихся на парацентральные и периферические участки сетчатки. Если рефракция на периферии сильнее, чем в центре, то говорят о миопическом периферическом дефокусе; если, наоборот, периферическое преломление слабее центрального - то о гиперметропическом. Но по многочисленным исследованиям зарубежных авторов встречается множество противоречий, поэтому вопрос требует дальнейшего изучения. [10-17]. Определено, чем больше степень миопии, тем больше изменяется кривизна средней

периферии роговицы, индуцируя при этом более значительный периферический миопический дефокус и положительную сферическую абберацию. В некоторых исследованиях была обнаружена количественная связь между изменениями периферической рефракции (ПР) на кератотопограмме после ОКЛ и скоростью роста глаза [11,15]. М. Faria Ribeiro и соавторы делают вывод, что эффект снижения темпов прогрессирования близорукости на фоне коррекции ОКЛ может зависеть от размера зрачка, что также связано с ПР и с уровнем аббераций [16]. С увеличением диаметра зрачка увеличивается площадь сетчатки, подвергающаяся миопической дефокусировке, и уровень аббераций высшего порядка. В итоге, были разработаны новые конструкции ОКЛ с меньшей оптической зоной, способные создавать более крутое среднее периферическое кольцо на кератотопограмме в зоне зрачка, предполагая, что это будет давать больший эффект торможения миопии у детей [16,17]. Мы считаем, что здесь также имеет значение геометрия самой ортокератологической линзы. Ранее проводились исследования периферической рефракции при использовании геометрии зональных линз [18], в нашем исследовании используются линзы, сочетающие в себе как зональную, так и тангенциальную геометрию.

Цель исследования: Исследовать состояние периферической рефракции у детей с миопией на фоне использования ортокератологических линз комбинированного дизайна

Материалы и методы: Под нашим наблюдением находилось 60 детей (117 глаз) с диагнозом неосложненная миопия слабой и средней степени. Возраст наблюдаемых от 7 до 15 лет, среди них мальчиков – 23 человека (%), девочек – 37 человек (%). Все исследуемые являлись пользователями рефракционной терапии

ортокератологическими линзами комбинированного дизайна. Длительность наблюдения составила 2 года. В начале исследования проводилось полное офтальмологическое обследование, которое включало визометрию с помощью проектора знаков (Huvitz, Корея), определение субъективной и объективной рефракции, авторефрактометрию проводили с помощью авторефкератометра (OrtoChek plus, Reichert, США). Рефрактометрия проводилась в первой половине дня. Рефракция измерялась отдельно для каждого глаза до и после медикаментозной циклоплегии (через 40 минут после первой инстилляции), которую достигали путем двукратной инстилляцией 1% раствора Циклопентолата в соответствии с инструкцией по применению данного препарата. Биометрию глазного яблока проводили с помощью ультразвукового сканера (А-скан, ECHO-SON S.A. "PIROP", Польша), офтальмоскопия с линзой 90 дптр и биомикроскопия переднего отрезка (ЩЛ CSO, Италия). Кроме стандартного офтальмологического осмотра проведена корнеотопография (Кератотопограф, Oculus Easygraph, Германия) до назначения ортокератологических линз и каждый раз при визите по стандартному графику наблюдений пациентов с ОКЛ. С помощью программного обеспечения Easygraph полученные результаты визуализируются на четырех топографических картах, одновременно определяется кератометрия, эксцентриситет роговицы в плоском и крутом меридиане, диаметр роговицы и пупиллометрия.

Периферическую рефракцию определяли методом дозированного отклонения зрения по способу Тарутты Е.П. и соавторов (патент RU (11) 2 367 333(13) С1) [19]. Так как была конкретная задача определить периферическую рефракцию в местах соответствующих проекции на роговице фиксированного диаметра возвратной зоны линзы, то мы вывели формулу для вычисления точного

градуса у конкретного пациента с учетом среднего привычного диаметра его зрачка.

Так, для пересчета из углов отклонения зрения в расстояние отклонения на топограмме и наоборот мы использовали приближенную формулу, исходя из предположения, что роговица имеет одинаковый эксцентриситет во всех точках и авторефрактометр измерял периферическую рефракцию в точке роговицы, которая была перпендикулярна оси прибора.

$$h = \frac{R_0}{\sqrt{(1 - e^2 + ctg^2 \alpha)}}$$

$$\alpha = \arctg \left(\frac{h}{\sqrt{(R_0^2 - h^2(1 - e^2))}} \right)$$

Где

α - периферический угол

h - расстояние от оптической оси до периферического кольца

R_0 - апикальный радиус роговицы

e - эксцентриситет роговицы

Таким образом, индивидуально каждому пациенту высчитывался угол определения периферической рефракции с назальной и темпоральных сторон в 6 мм зоне, что соответствует максимальной периферической рефракции на периферии роговицы или возвратной зоне линзы. Учитывая индивидуальный диаметр зрачка пациентов, по этому же принципу рассчитан периферический угол соответствия рефракции по краю зрачка. Данные для расчёта брались с топограммы до воздействия ОКЛ. А периферическое кольцо возвратной зоны высчитывалась непосредственно в конце исследования на фоне измененной роговицы под воздействием ОКЛ (Рисунки 1,2)

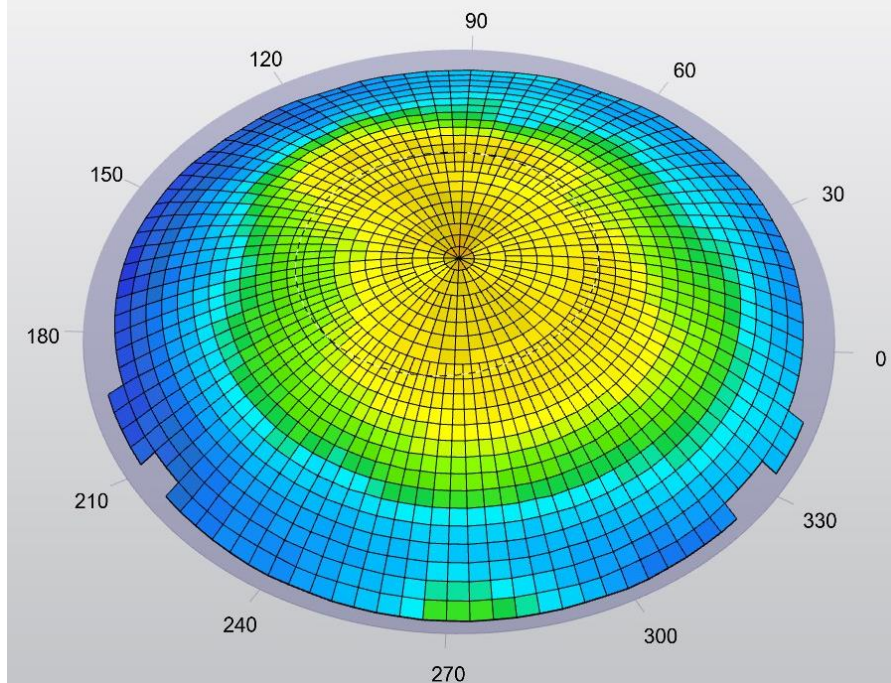


Рисунок №1. Кератотопограмма до воздействия ОКЛ

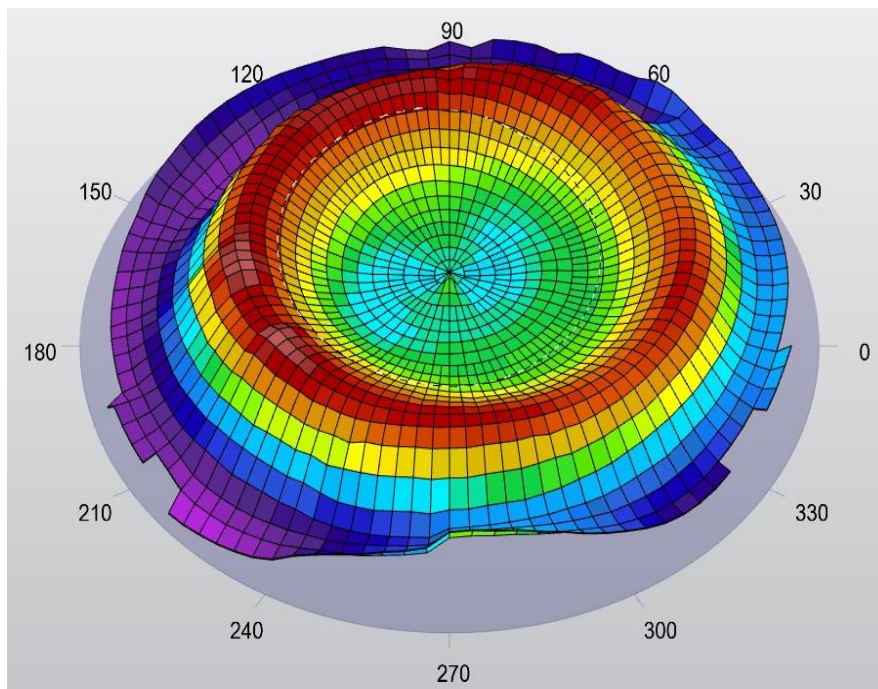


Рисунок № 2. Кератотопограмма после воздействия ОКЛ

Результаты:

На дифференциальной рефракционной карте оценивались средние значения рефракции роговицы в 6 мм от апекса, что соответствует

возвратной зоне ОКЛ. С темпоральной стороны значения составили - 0.205[-0.355;0.625], с назальной - 0.84[0.4;1.32] (Рисунок №3)

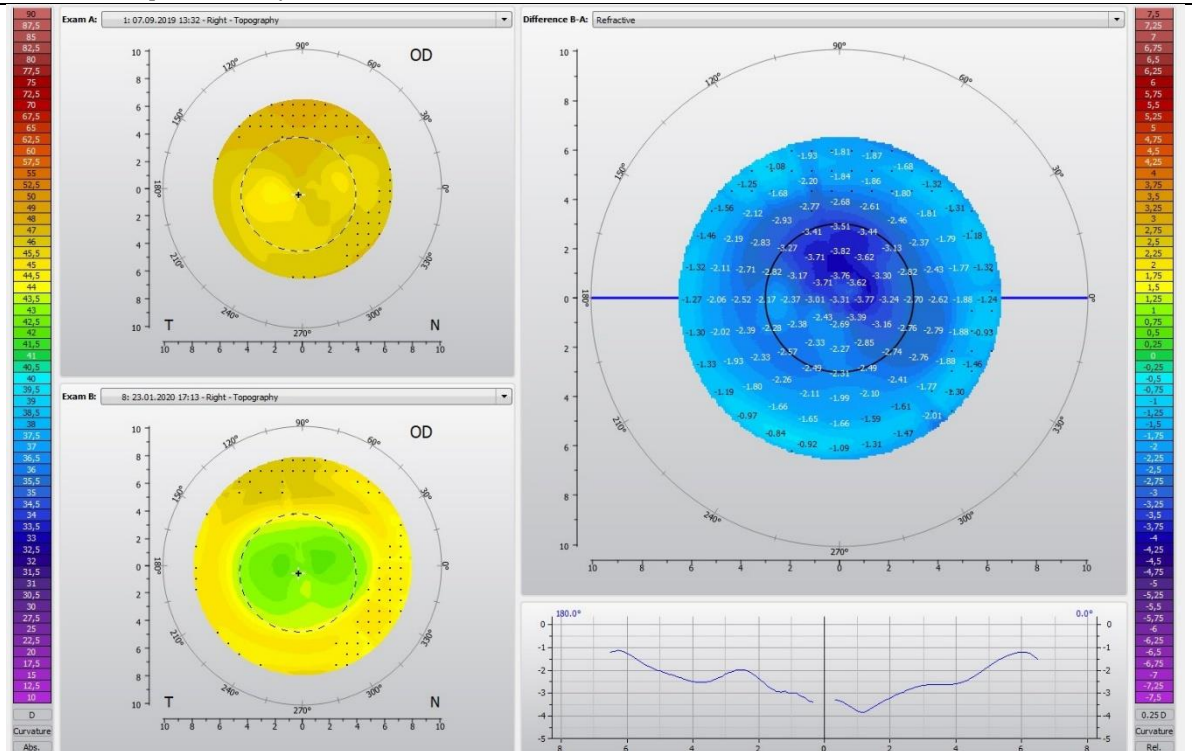


Рисунок №3. Топографическая дифференциальная рефракционная карта

Получив среднее значение периферической рефракции роговицы мы рассчитали для каждого пациента какому углу на периферии сетчатки соответствует эта зона. Максимальная рефракция на периферии роговицы на дифференциальной карте получена в 6 мм зоне.

Так, в среднем 6 мм зоне роговицы соответствует угол на периферии 23 градуса, именно в этом месте мы определяли соответствующую периферическую рефракцию. Полученные данные представлены в таблице.

Таблица №2

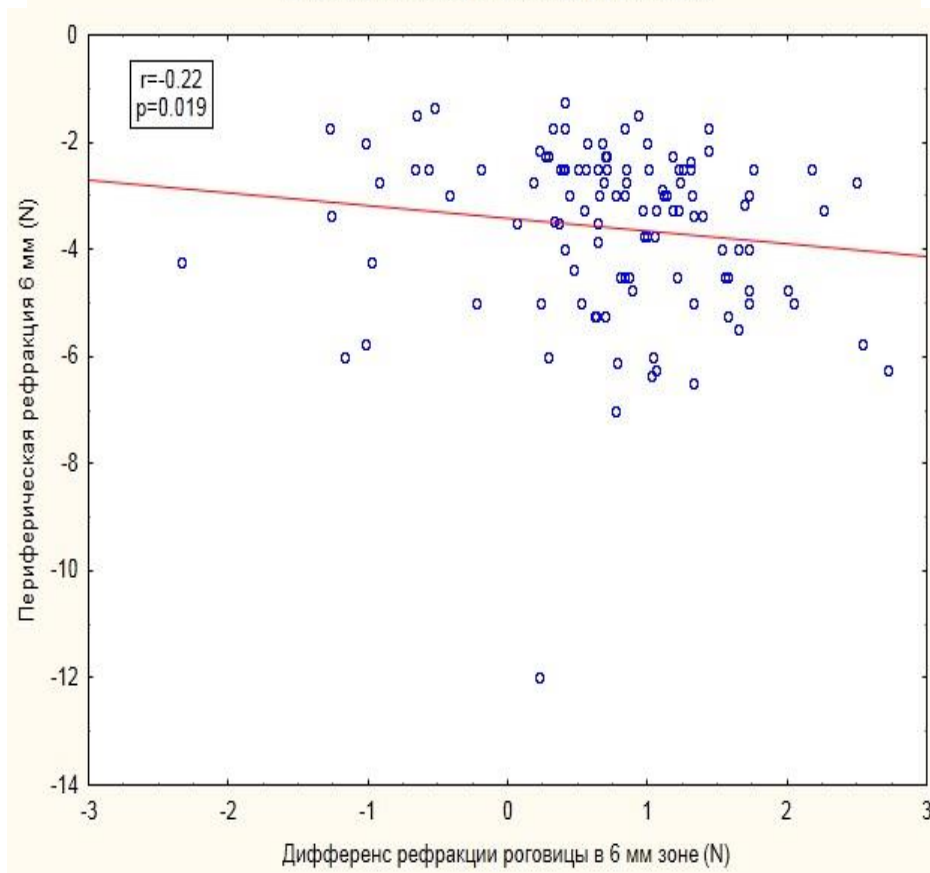
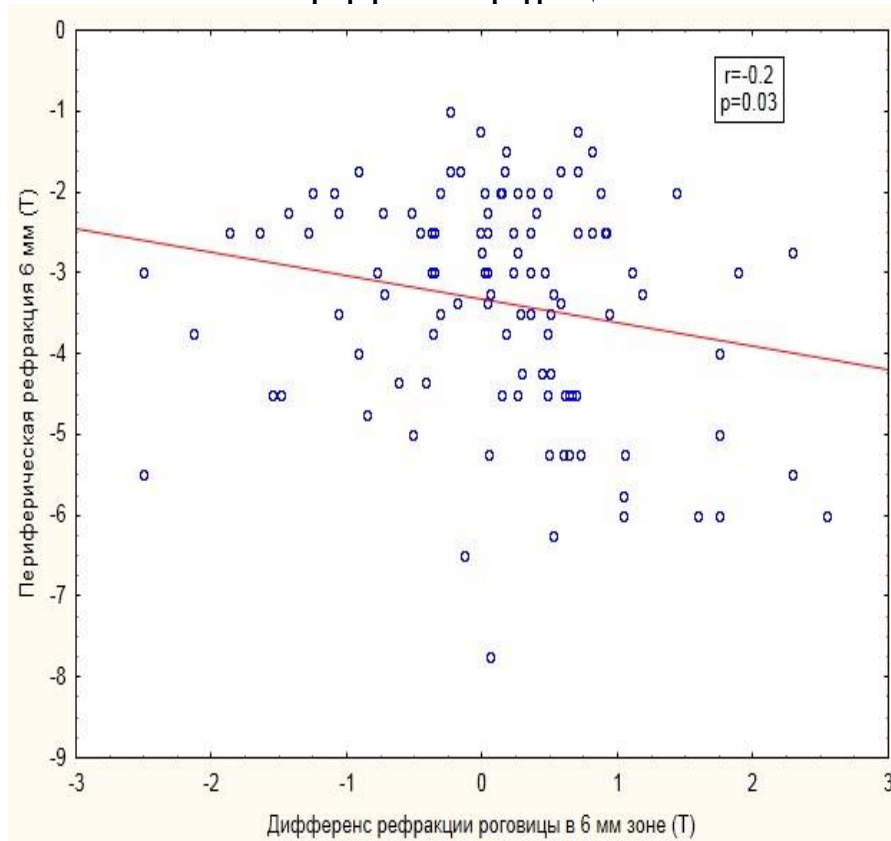
Результаты полученной рефракции роговицы и периферического дефокуса

	Дифференс рефракции роговицы в 6 мм зоне	Периферическая рефракция 20-25°	Дифференс рефракции роговицы по краю зрачка	Периферический дефокус
Назальная часть	0.84[0.4;1.32]	-3,0[-4.5;-2.5]	-0.645[-1.375;-0.15]	-1,0[-1.75;-0.5]
Темпоральная часть	0.205[-0.355;0.625]	-3,0[-4.5;-2.5]	-1.27[-1.73;-0.665]	-0.75[-1.5;-0.5]

В ходе статистической обработки получена отрицательная корреляционная связь -0.2 (p=0.03) и -0,22 (p=0,019) между дифференциальной силой роговицы в возвратной 6 мм зоне и периферической

рефракцией в соответствующей ей периферической рефракцией в 20-25° с темпоральной и назальной стороны соответственно (График № 1)

Корреляция дифференциальной рефракции роговицы в 6 мм и соответствующей периферической рефракции



Зная дифференциальную силу роговицы на периферии, можно спрогнозировать результаты периферической рефракции у пользователей ОКЛ, предполагая, что чем больше сила роговицы в

возвратной 6 мм зоне, тем выраженнее миопическая рефракция в зоне проекции на периферии.

Между дефокусом в темпоральной части и градиентом прогрессирования миопии за год получена положительная корреляционная связь с коэффициентом корреляции 0,21 ($p=0,026$), при

этом в назальной части получен такой же результат с коэффициентом корреляции 0,2 ($p=0,036$), то есть, чем положительнее дефокус (т.е., чем миопический дефокус меньше), тем больше градиент прогрессирования или увеличение ПЗО за исследуемый период (График 2,3)

График №2

Корреляция периферического дефокуса в темпоральной зоне и градиента увеличения ПЗО

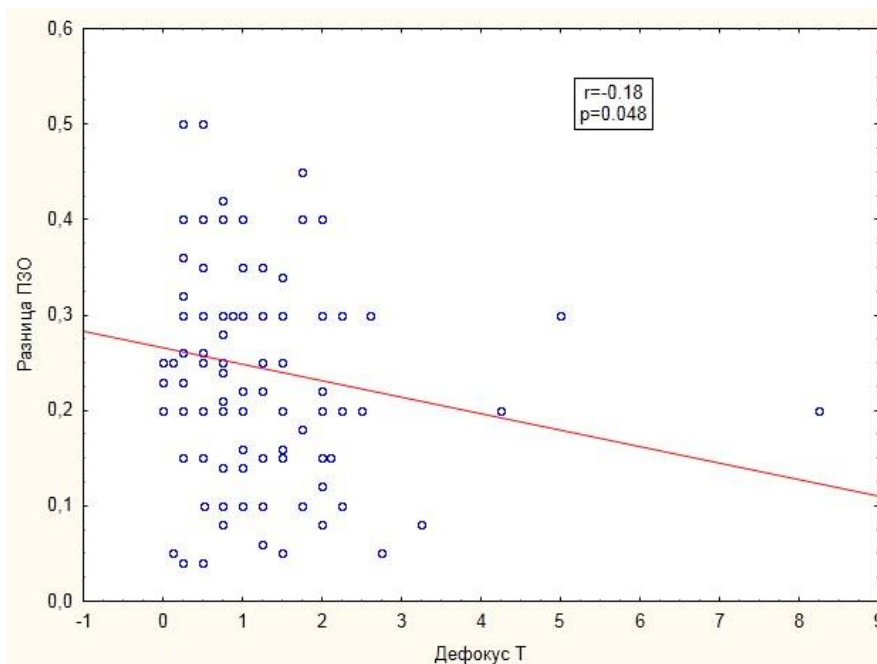
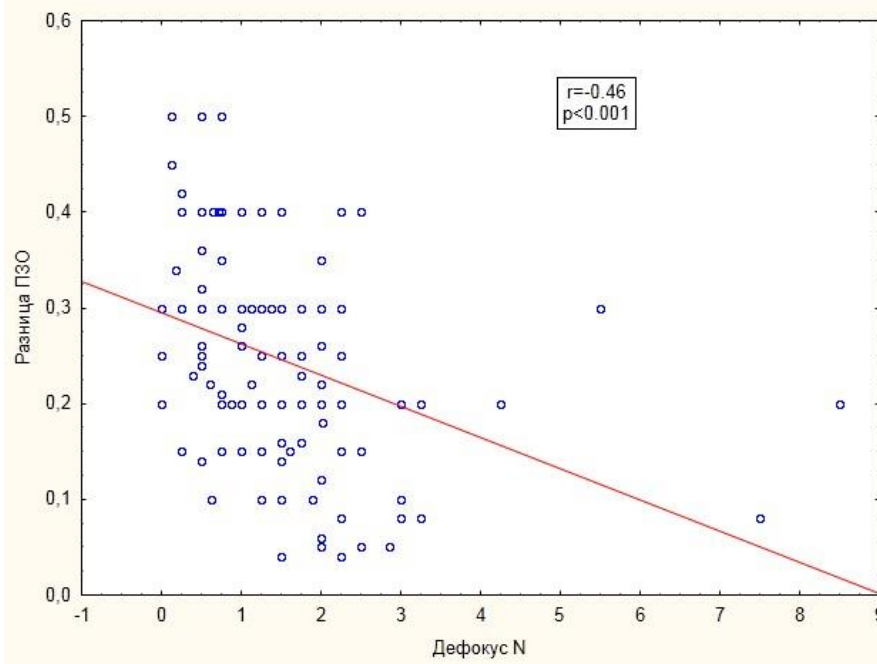


График № 3

Корреляция дефокуса в назальной зоне и градиента увеличения ПЗО



С учетом индивидуальных параметров пациента таких как диаметр зрачка логичным было высчитать дифференциальную силу роговицы именно по краю зрачка и соответственно проекционную периферическую рефракцию в угле

отклонения, рассчитанном по вышеуказанной формуле указывая расстояние от аппекса до края зрачка. На рисунке 4 проиллюстрировано влияние размера зрачка на эффективность контроля миопии

в зависимости от периферической силы роговицы по кольцу возвратной зоны.

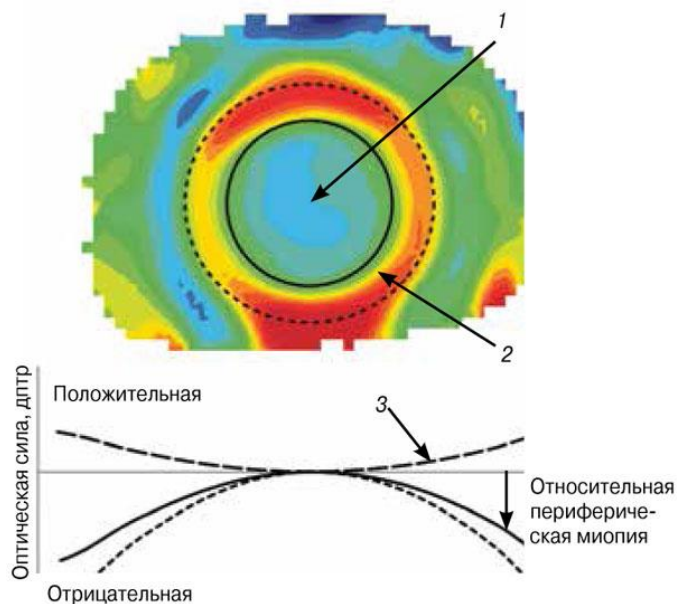


Рисунок №4. Влияние размера зрачка на эффективность контроля миопии
 1 – центральная терапевтическая зона (ОК-линза формирует отрицательную оптическую силу);
 2 – периферическая зона с положительной оптической силой (ОК-линза формирует положительную рефракцию);
 3 – типичный базовый профиль изображения, создаваемого перед сетчаткой до ношения ОК-линз
 — — маленький зрачок; - - - - большой зрачок

Учитывая, что предыдущие исследования показали влияние диаметра зрачка на годичный градиент прогрессирования миопии, наблюдаемые пациенты были разделены на две группы по этому параметру. Так, I группа – диаметр зрачка от 2,78 до 4,51 (ниже среднего) – 56 глаз (47,9%), II группа – диаметр зрачка от 4,52 до 6,30 (выше среднего) – 61 глаз (52,1%). В каждой группе определялся коэффициент корреляции между периферическим дефокусом и разницей в ПЗО за исследуемый период в назальной и темпоральной зонах.

Наиболее статистически значимые корреляции получены в назальной зоне, при этом в группе I с шириной зрачка ниже среднего получилась положительная корреляционная связь 0,46 ($p < 0,001$), что говорит о слабом миопическом дефокусе и соответственно о большем увеличении ПЗО. При этом во II группе с диаметром зрачка выше 4,52 получена связь, то есть чем более миопичнее дефокус, тем меньше градиент увеличения ПЗО.

(График №4)

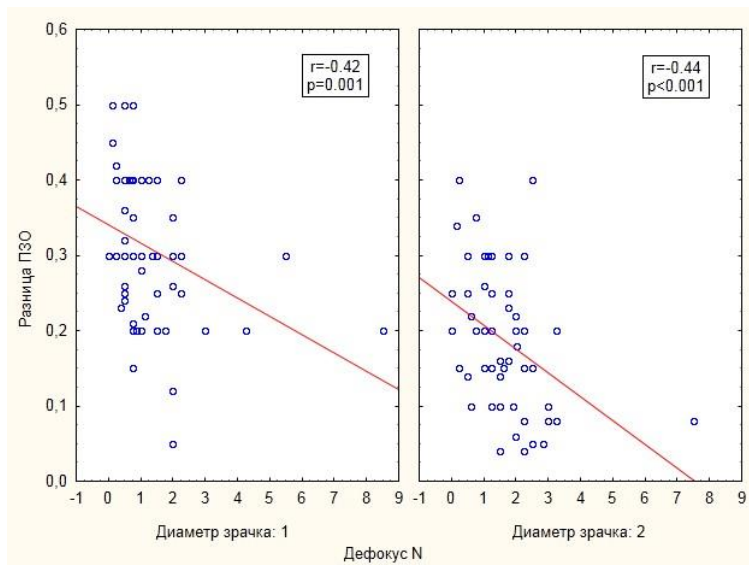


График №4. Корреляция дефокуса в назальной зоне и градиента увеличения ПЗО в зависимости от диаметра зрачка

Из графика видно, что статистически значимая корреляция влияния периферического кольца возвратной зоны на периферический дефокус получена во II группе с диаметром зрачка выше среднего, что сопоставимо с данными иностранных коллег.

Выводы:

1. Рефракционные изменения роговицы по периферии в 6 мм зоне коррелируют с периферической рефракцией в 23 градусах от зрительной оси;

2. Дифференциальная рефракция роговицы на периферии может носить прогностический характер относительно течения миопии у пользователей ОКЛ, предполагая, что чем больше сила роговицы в возвратной 6 мм зоне, тем сильнее миопическая рефракция в зоне проекции на периферии;

3. Чем меньше периферический миопический дефокус, тем больше градиент прогрессирования или увеличение ПЗО за исследуемый период при использовании ортокератологических линз комбинированного дизайна

4. При диаметре зрачка выше среднего более эффективно использование ортокератологических линз комбинированного дизайна для контроля миопии за счет большего влияния сформированного рефракционного кольца роговицы на периферическую рефракцию.

Литература

1. Pan C. W., Ramamurthy D., Saw S. M. World wide prevalence and risk factors for myopia. *Ophthalmic. Physiol. Opt.* 2012. Vol. 32 (1). P. 3–16.
2. Смирнова И. Ю., Ларшин А. С. Современное состояние зрения школьников: проблемы и перспективы. *Глаз.* 2011. №3. С. 2–8
3. Офтальмологічна допомога в Україні за 2014-2017 роки: аналітично-статистичний довідник / Р. О. Моїсєнко, М. В. Голубчиков, В. М. Михальчук, С. О. Риков. Кропивницький : ПОЛУМ, 2018. 314
4. Повещенко Ю. Л. Клінічна характеристика інвалідизуючої короткозорості. Медичні перспективи. 1999, № 3. С. 66-69. 37.
5. Мингазова Э. М., Самойлов А. Н., Шиллер С. И. Роль медикосоциальных факторов в развитии миопии. *Казан. мед. журн.* 2012. №6. С. 958
6. Частота ретинальних ускладнень при міопії високого ступеня / Л. М. Литвинчук, А. М. Сергієнко, Г. Ріхард та ін. *Укр. мед. альманах.* 2012. № 5. С. 109–110.
7. Вітовська О. П., Савіна О. М. Структура та частота хвороб ока та придаткового апарату у

дітей в Україні. Медичні перспективи. 2015. № 3. С. 133–138.

8. Риков С. О., Варивончик Д. В. Дитяча сліпота та слабкозорість в Україні: Ситуаційний аналіз. К.: Логос, 2005. 80 с.

9. Повещенко Ю. Л. Клінічна характеристика інвалідизуючої короткозорості. Медичні перспективи. 1999, № 3. С. 66-69.

10. Carracedo, G. The Topographical Effect of Optical Zone Diameter in Orthokeratology Contact Lenses in High Myopes / G. Carracedo, T.M. EspinosaVidal, I. Martínez-Alberquilla, L. Batres // *J Ophthalmol.* – 2019. – Vol. 2019. – P. 1082472.

11. Lee, E.J. Association of axial length growth and topographic change in orthokeratology / E.J. Lee, D.H. Lim, T.Y. Chung, J. Hyun, J. Han // *Eye Contact Lens.* – 2018. – Vol. 44. – P. 292–298.

12. Chakraborty, R. Hyperopic defocus and diurnal changes in human choroid and axial length / R. Chakraborty, S.A. Read, M.J. Collins // *Optom. Vis. Sci.* – 2013. – Vol. 90, № 11. - P. 1187–1198.

13. Charman, W.N. Longitudinal changes in peripheral refraction with age / W.N. Charman, J.A. Jennings // *Ophthalmic Physiol Opt.* – 2006. – Vol. 26. - P. 447–455. 136 69. Charman, W.N. Peripheral refraction and the development of refractive error: a review / W.N. Charman, H. Radhakrishnan // *Ophthalmic Physiol Opt.* – 2010. – Vol. 30. - P. 321–338.

14. Chen, J. Interocular Difference of Peripheral Refraction in Anisomyopic Eyes of Schoolchildren / J. Chen, J.C. He, Y. Chen [et al.] // *PLoS One.* – 2016. Vol. 11, № 2. – P. e0149110

15. Chen, X. Characteristics of peripheral refractive errors of myopic and nonmyopic Chinese eyes / X. Chen, P. Sankaridurg, L. Donovan [et al.] // *Vision Res.* - 2010. Vol. 50. - P. 31–35.

16. Faria-Ribeiro, M. Effect of Pupil Size on Wavefront Refraction during Orthokeratology / M. Faria-Ribeiro [et al.] // *Optom Vis Sci.* – 2016. – Vol. 93, № 11. – P. 1399-1408. 138

17. Faria-Ribeiro, M. Peripheral refraction and retinal contour in stable and progressive myopia / M. Faria-Ribeiro [et al.] // *Optom and Vis Sci.* – 2013. – Vol. 90, № 1. – P. 9-15

18. Милаш С.В. Периферический дефокус в клинике миопии и стратегические принципы его оптической коррекции: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.07 / Милаш Сергей Викторович. – Москва, 2020. – 155 с.

19. Тарутта, Е.П. Патент РФ на изобретение №2367333 от 22.01.2008 «Способ исследования периферической рефракции» / Е.П. Тарутта, Е.Н. Иомдина, Н.Г. Кварацхелия. – Опубликовано: 20.09.2009 Бюл. №26.

#4(68), 2021 часть 2
Восточно Европейский научный журнал
(Санкт-Петербург, Россия)
Журнал зарегистрирован и издается в России
В журнале публикуются статьи по всем
научным направлениям.
Журнал издается на русском, английском и
польском языках.

Статьи принимаются до 30 числа каждого
месяца.
Периодичность: 12 номеров в год.
Формат - А4, цветная печать
Все статьи рецензируются
Бесплатный доступ к электронной версии
журнала.

Редакционная коллегия

Главный редактор - Адам Барчук

Миколай Вишневецки

Шимон Анджеевский

Доминик Маковски

Павел Левандовски

Ученый совет

Адам Новицки (Варшавский университет)

Михал Адамчик (Институт
международных отношений)

Питер Коэн (Принстонский университет)

Матеуш Яблоньски (Краковский
технологический университет имени
Тадеуша Костюшко)

Петр Михалак (Варшавский университет)

Ежи Чарнецкий (Ягеллонский университет)

Колуб Френнен (Тюбингенский
университет)

Бартош Высоцкий (Институт
международных отношений)

Патрик О'Коннелл (Париж IV Сорбонна)

Мацей Качмарчик (Варшавский
университет)

#4(68), 2021 part 2
Eastern European Scientific Journal
(St. Petersburg, Russia)
The journal is registered and published in Russia
The journal publishes articles on all scientific
areas.
The journal is published in Russian, English
and Polish.

Articles are accepted till the 30th day of each
month.
Periodicity: 12 issues per year.
Format - A4, color printing
All articles are reviewed
Free access to the electronic version of journal

Editorial

Editor-in-chief - Adam Barczuk

Mikolaj Wisniewski

Szymon Andrzejewski

Dominik Makowski

Pawel Lewandowski

Scientific council

Adam Nowicki (University of Warsaw)

Michal Adamczyk (Institute of International
Relations)

Peter Cohan (Princeton University)

Mateusz Jablonski (Tadeusz Kosciuszko
Cracow University of Technology)

Piotr Michalak (University of Warsaw)

Jerzy Czarnecki (Jagiellonian University)

Kolub Frennen (University of Tübingen)

Bartosz Wysocki (Institute of International
Relations)

Patrick O'Connell (Paris IV Sorbonne)

Maciej Kaczmarczyk (University of Warsaw)

Давид Ковалик (Краковский технологический университет им. Тадеуша Костюшко)

Питер Кларквуд (Университетский колледж Лондона)

Игорь Дзедзич (Польская академия наук)

Александр Клиmek (Польская академия наук)

Александр Роговский (Ягеллонский университет)

Кехан Шрайнер (Еврейский университет)

Бартош Мазуркевич (Краковский технологический университет им. Тадеуша Костюшко)

Энтони Маверик (Университет Бар-Илан)

Миколай Жуковский (Варшавский университет)

Матеуш Маршалек (Ягеллонский университет)

Шимон Матысяк (Польская академия наук)

Михал Невядомский (Институт международных отношений)

Главный редактор - Адам Барчук

1000 экземпляров.

Отпечатано в ООО «Логика+»

198320, Санкт-Петербург,

Город Красное Село,

ул. Геологическая,

д. 44, к. 1, литера А

«Восточно Европейский Научный Журнал»

Электронная почта: info@eesa-journal.com,

<https://eesa-journal.com/>

Dawid Kowalik (Kracow University of Technology named Tadeusz Kościuszko)

Peter Clarkwood (University College London)

Igor Dzedzic (Polish Academy of Sciences)

Alexander Klimek (Polish Academy of Sciences)

Alexander Rogowski (Jagiellonian University)

Kehan Schreiner (Hebrew University)

Bartosz Mazurkiewicz (Tadeusz Kościuszko Cracow University of Technology)

Anthony Maverick (Bar-Ilan University)

Mikołaj Żukowski (University of Warsaw)

Mateusz Marszałek (Jagiellonian University)

Szymon Matysiak (Polish Academy of Sciences)

Michał Niewiadomski (Institute of International Relations)

Editor in chief - Adam Barczuk

1000 copies.

Printed by Logika + LLC

198320, Region: St. Petersburg,

Locality: Krasnoe Selo Town,

Geologicheskaya 44 Street,

Building 1, Litera A

"East European Scientific Journal"

Email: info@eesa-journal.com,

<https://eesa-journal.com/>