

Вищий державний навчальний заклад України  
«Українська медична стоматологічна академія»  
Українська Академія наук національного прогресу

# Проблеми екології та медицини

Том 20 N 5-6 2016

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Заснований в 1997 році

Виходить 1 раз на 2 місяці

## Зміст

### КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

ЕТИОПАТОГЕНЕТИЧНИЙ ПІДХІД ДО НАДАННЯ ДОПОМОГИ ПАЦІЄНТАМ ІЗ ГОСТРИМ ЗАПАЛЕННЯМ  
СТРУКТУР СЕРЕДНЬОГО ВУХА

**Безега М.І.** .....3

ENGLISH VERSION: ETIOPATHOGENETIC APPROACH TO MANAGING PATIENTS WITH ACUTE  
INFLAMMATION OF THE MIDDLE EAR STRUCTURES

**Bezeha M.I.** .....9

ПОПЕРЕДЖЕННЯ ОБЛІТЕРАЦІЇ ШТУЧНОГО СПІВУСТЯ ПІСЛЯ ЕНДОНАЗАЛЬНОЇ ФРОНТОТОМІЇ У  
ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ ФРОНТИТОМ

**А.В. Лобурець, С.Б. Безшапочний** .....14

ENGLISH VERSION: PREVENTING THE OBLITERATION OF ARTIFICIAL ANASTOMOSIS AFTER  
INTRANASAL FRONTOTOMY IN PATIENTS WITH CHRONIC FRONTAL SINUSITIS

**A.V. Loburets, S.B. Bezshapochnyi** .....20

ПАЦІЄНТ ПОХИЛОГО ВІКУ ІЗ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ В ЗАГАЛЬНОЛІКАРСЬКІЙ  
ПРАКТИЦІ

**Ждан В.М., Кітура О.Є., Кітура Є.М., Бабаніна М.Ю., Волченко В.Г., Ткаченко М.В.,  
Гордієнко О.В., Мороз Т.В.** .....25

ENGLISH VERSION: ELDERLY PATIENT WITH CHRONIC HEART FAILURE IN THE GENERAL PRACTICE

**Zhdan V.V., Kitura O.Ye., Kitura Ye.M., Babanina M.Yu., Volchenko V.G., Tkachenko  
M.V.** .....28

### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

СТАН АНТИОКСИЛЮВАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ПІД ВПЛИВОМ МАЛИХ ДОЗ ФТОРИДУ  
НАТРІЮ

**Колісник І.Л.** .....31

ENGLISH VERSION: CONDITION OF ANTIOXIDANT ACTIVITY OF THE LIVER IN RATS UNDER THE INFLUENCE OF SMALL DOSES OF SODIUM FLUORIDE

**Kolisnyk I.L.**.....**37**

ADVERSE EFFECTS OF LAPROL-604 ON PREGNANT WISTAR RATS

**Popova T.M.**.....**43**

## КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

© Безега М.І.

УДК 616.284.7-002:616-091.8-08

### ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНИЙ ПІДХІД ДО НАДАННЯ ДОПОМОГИ ПАЦІЄНТАМ ІЗ ГОСТРИМ ЗАПАЛЕННЯМ СТРУКТУР СЕРЕДЬНОГО ВУХА\*

Безега М.І.

Обласна клінічна лікарня ім. М.В.Склясовського, ЛОР-відділення, м. Полтава

*На сьогоднішній день не изучены признаки перехода от стадии воспаления - антроцелюлита (воспаление слизистой оболочки ячеек сосцевидного отростка) к мастоидиту (гнойного расплавления костных перемычек системы ячеек сосцевидного отростка) и не определены четкие показания к срокам и объему хирургического вмешательства. Цель данной работы - повышение эффективности лечения больных с острым мастоидитом путем использования новой схемы консервативной терапии и модифицированной антростоидотомии с дренированием. Материалы и методы: исследование проводилось в лечебных учреждениях: на базе ЛОР-отделения Полтавской областной клинической больницы, и ЛОР отделения 2 городской клинической больницы г. Полтавы. Всего в период с 2009 по 2016 годы было обследовано и пролечено 83 пациента, больных острым средним отитом, осложненным мастоидитом. Все пациенты были разделены на 2 группы - исследуемая - 1 группа (n = 48) и группа сравнения - 2 группа (n = 35). В зависимости от вида оказываемой медицинской помощи пациенты в пределах групп были разделены на подгруппы. Результаты: У пациентов подгрупп 1-б и 1-в исследуемой группе 1, нами применялась разработанная новая методика хирургической санации сосцевидного отростка с дренированием атикоантрального прохода резиновым дренажем, а послеоперационной полости - тейфлоновыми трубками с одномоментным ушиванием послеоперационной раны. Пациентам исследуемой 1-б группы проводилась туннельная антростоидотомия, целью которой было выяснение состояния ячеек сосцевидного отростка. В случае, когда наблюдались явления их деструкции и некроза, проводили антростоидотомию по собственной методике. При проведении хирургического вмешательства использовались эндоскопические методики, проводилась пневматическая проба на проходимость Атика-антрального соустья. Выводы. При назначении лечения больным с острым мастоидитом, кроме клинических признаков заболевания, необходимо принимать во внимание данные конусно-лучевой компьютерной томографии, наличие сохранения Атика-антрального сообщения, которое, вероятно, зависит от анатомических особенностей строения среднего уха и степени выраженности и распространенности воспалительного процесса. Морфологические данные диктуют необходимость включения в схему терапии противовирусных препаратов, что значительно повышает эффективность лечения больных с острым мастоидитом.*

**Ключевые слова:** острый мастоидит, сосцевидный отросток, морфологическое исследование, иммунотерапия, антростоидотомия.

Актуальність проблеми надання допомоги хворим з гострими запальними процесами структур середнього вуха полягає в серйозних соціальних і медичних наслідках цього захворювання: розвитку приглухуватості, глухоті, втраті працездатності, інвалідності, і навіть загрози для життя пацієнта. З усієї ЛОР-патології захворювання вуха складають близько 28-35% [1, 14, 22, 32, 34], серед яких на долю гострого запалення середнього вуха припадає приблизно 33% обстежуваних [17, 23], з них 7-8% – на ураження соскоподібного відростка [15].

Частота ускладнення гострого середнього отиту гострим мастоїдитом (ГМ) становить близько 10,8%, при цьому в 16% спостережень ГМ закінчується роз-

витком внутрішньочерепних ускладнень, серед яких частіше зустрічаються перисинуозний абсцес, синуситомбоз, абсцеси мозку і мозочку [15, 16, 25].

У той же час, методи і тактика лікування хворих на гнійний середній отит та його ускладнення – мастоїдит, на сьогодні є недостатньо ефективними. Очевидним є наявність патогенетичного ланцюга, який починається з гострого запалення структур порожнини носа та носоглотки, слухової труби з подальшим розповсюдженням на барабанну порожнину, антрум та соскоподібний відросток.

Важливим є те, що до сих пір не вивчені ознаки переходу від початкової стадії запалення – антроцелюліту (запалення слизової оболонки осередків сос-

\* Цитування при атестації кадрів: Безега М.І. Етіопатогенетичний підхід до надання допомоги пацієнтам із гострим запаленням структур середнього вуха // Проблеми екології і медицини. – 2016. – Т. 20, № 5-6. – С. 3–8.

коподібного відростку) до мастоїдиту (гнійного розплавлення кісткових перемичок системи осередків соскоподібного відростка) і не визначені чіткі свідчення що до термінів і обсягу хірургічного втручання, а проведена антромастоїдотомія нерідко виявляється не обов'язковою.

Роль вірусних інфекцій у виникненні гострого середнього отиту вивчали багато вчених [4, 5, 20, 21, 26, 29, 30]. Одні з них вважали віруси основним етіологічним фактором розвитку гострого запалення середнього вуха [4, 5, 27], що підтверджується імунофлюоресцентним та іншими методами діагностики [24, 26], які в основному виявляють віруси грипу, парагрипу, аденовіруси. Решта відводили вірусам роль пускового механізму з подальшим приєднанням бактеріальної флори [7-9, 11, 12, 33].

Дослідження останніх років підтверджують виявлення при гострому середньому отиті герпес-вірусу I та II типу у 40% пацієнтів, аденовірусної інфекції - у 24%, а при захворюваннях навколоносових пазух вірусу – Епштейна-Барра – в 56,7%, аденовірусної інфекції – у 40% [10, 13]. При визначенні поняття гострий середній отит стає зрозуміло, що запальне ураження слизової оболонки відбувається як в слуховій трубі і барабанній порожнині, так і в слизовій оболонці антруму та соскоподібного відростку. Тому, якщо гострий середній отит вірусної етіології ускладнюється ГМ, необхідно розглядати останній з точки зору тієї ж етіологічної причини [26, 28]. Вивчаючи етіологічний фактор гострого середнього отиту М.К.Драгнева [8], робить висновок, що бактеріальний фактор не є провідним в етіології мастоїдиту, а також вважає ГМ хірургічним захворюванням.

З часів Шварце, якого вважають родоначальником антростоїдектомії (АМ), техніка операції за багато десятиріч практично не змінилася. До теперішнього часу в більшості випадків після АМ трепанаційна рана залишається відкритою.

Так як традиційна АМ є досить травматичною операцією, багато авторів відзначають, що використовувати її в тому вигляді, в якому вона була запропоно-

вана 150 років тому, не доцільно. В даний час активно впроваджуються ошадливі органозберігаючі методи хірургічного втручання на соскоподібному відростку: антроренування, трансмастоїдальне шунтування, мікрохірургічні органозберігаючі операції. Саме в контексті органозберігаючих ошадливих методик в лікуванні гострих запальних процесів структур середнього вуха необхідно проводити пошук нових ефективних етіопатогенетичних підходів.

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування хворих на гострий мастоїдит шляхом використання нової схеми консервативної терапії та модифікованої антростоїдектомії із дренажуванням.

### Матеріали і методи дослідження

У відповідності з метою та завданнями, дослідження проводилося в лікувальних установах: на базі ЛОР-відділення Полтавської обласної клінічної лікарні, та ЛОР відділення 2 міської клінічної лікарні м.Полтави, які є базами кафедри оториноларингології з офтальмологією ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». Всього в період з 2009 по 2016 роки у вказаних лікувальних закладах було обстежено та проліковано 83 пацієнти, хворих на гострий середній отит, ускладненим мастоїдитом.

Критерії включення пацієнтів у дослідження:

Чоловіки і жінки віком 18 - 65 років, хворі на гострий середній отит, ускладнений мастоїдитом.

Критерії виключення з дослідження:

1. Вік до 18 років.
2. Вагітність і годування груддю.
3. Пацієнти з внутрішньочерепними отогенними ускладненнями (менінгіт, абсцеси мозку та мозочку).
4. Пацієнти з атиповими формами мастоїдиту.
5. Наявність супутніх захворювань (цукровий діабет, ВІЛ-інфіковані).
6. Пацієнти з хронічними гнійними захворюваннями середнього вуха (мезо- або епітимпаніт).

Всі пацієнти були розділені на 2 групи – досліджувана – 1 група (n = 48) і група порівняння – 2 група (n=35) (Таб. 1).

Таблиця 1.  
Розподіл пацієнтів за віком та статтю

вік	Усього:		Усього по групах:		чоловіки		жінки	
	абс.	%	1 група	2 група	абс.	%	абс.	%
18-25	19	22,9	11	8	9	10,8	10	10,8
26-35	22	26,5	11	11	11	13,3	11	13,3
36-45	20	24,1	12	8	8	9,6	12	9,6
45-65	22	26,5	14	8	12	14,5	10	14,5
Всього	83	100,0	48	35	40	48,2	43	48,2

Як свідчать дані, наведені у таблиці, статистично за віком і статтю групи були однорідними. Пацієнтам 1-ї, досліджуваної групи, в комплексну терапію гострого мастоїдиту, крім загальноприйнятої, додатково призначали противірусну терапію. Крім того, усім цим пацієнтам в першу добу госпіталізації проводилось шунтування барабанної перетинки. Частина з них вже на 1 добу госпіталізації було проведено хірургічне втручання

В залежності від виду наданої медичної допомоги пацієнти в межах груп були поділені на підгрупи:

1-а – досліджувана група – лікування проведено без хірургічного втручання на соскоподібному відростку. Пацієнтам цієї групи місцево застосовували парацетез із шунтуванням барабанної перетинки. Особ-

ливістю загальної терапії було призначення противірусних препаратів.

1-б – досліджувана група – тунельна антротомія + противірусна терапія;

1-в – досліджувана група – модифікована антростоїдектомія + противірусна терапія;

2-а – група порівняння – пацієнти цієї групи отримували консервативне лікування. Місцево проводився традиційний парацетез барабанної перетинки та тимпанопункція.

2-б – група порівняння – пацієнтам цієї групи у різні строки було проведено традиційну антростоїдектомію.

Кількість пацієнтів, що увійшли до кожної з груп представлена у таблиці 2.

Таблиця 2  
Кількісний склад досліджуваних груп пацієнтів

Група пацієнтів:	Підгрупа	К-ть пацієнтів		Усього
		Абс.	%	
1 - досліджувана	а	26	54,2	48
	б	17	35,4	
	в	5	10,4	
2 - порівняння	а	11	31,4	35
	б	24	68,6	

У пацієнтів 1-б та 1-в досліджуваної групи, нами застосовувалась розроблена нова методика хірургічної санації соскоподібного відростка з дренажуванням атикоантрального ходу гумовим дренажем, а післяопераційної порожнини – тефлоновими трубками з одномоментним ушиванням післяопераційної рани.

Усім пацієнтам досліджуваної 1-б групи проводилась тунельна антротомія, метою якої було з'ясування стану комірок соскоподібного відростка. В разі, коли спостерігались явища їх деструкції та некрозу, наявності в'язкого гнійного ексудату, проводили антростаїдотомію за власною методикою, а ці пацієнти переходили до досліджуваної групи – 1-в. крім того, при проведенні тунельної антротомії проводилось ендоскопічне дослідження стану антротимпанального співустя. Воно розширювалось до тих меж, коли при проведенні пневматичної проби повітря або рідина починали вільно проходити через нього. Ендоскопічне дослідження (використовувались ендоскопи діаметром 4 мм з кутом 0° - 30°. Завдяки його використанню стало можливим більш ретельно відновити атико-антральне сполучення, уникнути небезпечного травмування важливих анатомічних структур.

Невідкладні хірургічні втручання в перші години після звернення хворих на ГМ проводились тільки в осіб з важким клінічним перебігом захворювання, ускладненнями або за наявності рентгенологічних даних про деструкції перегородок між осередками соскоподібного відростка.

У схему стандартного обстеження пацієнтів була включена аудіометрія та комп'ютерна томографія соскоподібних відростків. Перевага надавалась конусно-променевої томографії, при якій пацієнт отримує майже в 10 разів менше променевого навантаження (не більше 50 мкЗв). При цьому сканується тільки зона інтересу – соскоподібний відросток, відповідно зменшується і променеове навантаження, а це дозволяє проводити контрольні рентгенологічні дослідження по ходу лікування з мінімальною шкодою здоров'ю пацієнта. Перевагою конусно-променевої томографії є також висока якість візуалізації кісткових структур, тому що товщина КТ-зрізів становить від 0,125 мм, що значно менше звичайної комп'ютерної томографії (0,5 мм).

При виборі підходу до комплексного лікування хворих на ГМ нами були розроблені показання до консервативної тактики їх ведення, а також клінічні, рентгенологічні та часові аспекти необхідності переходу до хірургічного втручання. При цьому ми враховували такі комбінації даних, що впливають на вибір тактики лікування: клінічні (місцеві і загальні), рентгенологічні, лабораторні та наявність ускладнень. Клінічні симптоми включали больовий синдром, гіпертермію, загальноінтоксикаційні прояви, погіршення слухової функції, місцеві прояви (дані отоскопії, зміни в завушній ділянці).

Для проведення морфологічного дослідження матеріал після вилучення фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну, ущільнювали в парафін за загальноприйнятною методикою [18], та виготовляли гістологічні зрізи завтовшки 3-5 мкм. Зрізи, після забарвлення гематоксиліном та еозином, заключали в полістирол під покривні скельця і після полімеризації вивчали в світловому мікроскопі Biogex – 3 BM – 500T з цифровою мікрофотонасадкою DCM 900.

### Результати та їх обговорення

Аналізуючи результати гістологічного дослідження видаленої слизової оболонки соскоподібного відростка під час антростаїдотомії, ми відзначили зміни, характерні для вірусного ураження слизової оболонки. При вивченні зрізів, забарвлених гематоксиліном та еозином встановлено, що в клітинах епітеліальної пластинки візуалізувались явища гідропічної дистрофії. В цитоплазмі визначались численні вакуолі, які містили оптично прозору рідину, ядро було зміщено на периферію.

У поверхневих шарах власної пластинки слизової оболонки комірок соскоподібного відростка на тлі явищ гіпергідратації аморфної речовини виявлялись лімфоцитарні інфільтрати, які іноді зливались (рис. 1). У судинах поверхневої сітки визначалось повнокров'я, локально – явища стазу.

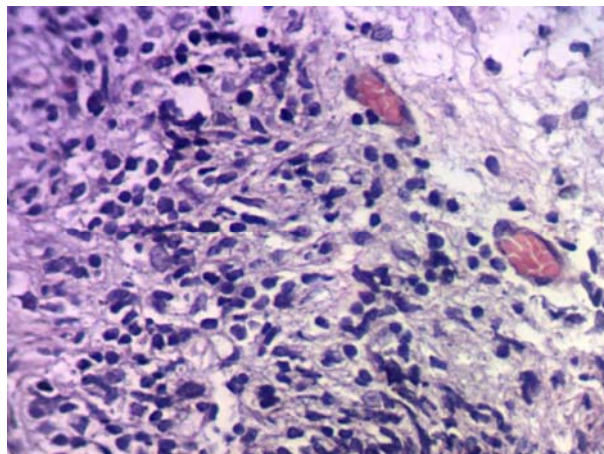


Рис. 1. Мікрофотографія лімфоцитарних інфільтратів у власній пластинці слизової оболонки комірок соскоподібного відростка пацієнта з гострим вторинним мастоїдитом. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Об.:40, Ок.: 10.

В глибоких шарах власної пластинки виявлялись морфологічні ознаки гіпергідратації, що проявлялось розшаруванням волокон колагену. Периваскулярно локалізувались клітини лейкоцитарного ряду – макрофаги, лімфоцити, плазмоцити. В венозних судинах

спостерігались явища повнокров'я і стазу. Подекуди – діapedезні крововиливи (Рис. 2).

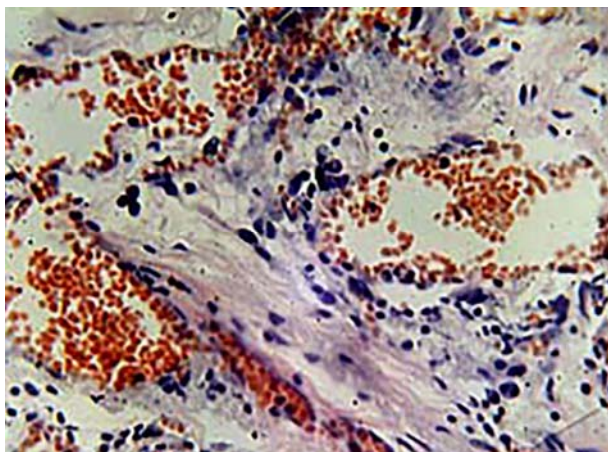


Рис. 2. Мікрофотографія венозного гіперемії у глибоких шарах власної пластинки слизової оболонки комірок соскоподібного відростка пацієнта з гострим мастоїдитом. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: Об.:40, Ок.: 10.

Проведене гістологічне дослідження за сукупністю встановлених змін в слизовій оболонці комірок соскоподібного відростка (гідропічна дистрофія епітеліальних клітин, лімфоцитарні інфільтрати, венозне повнокров'я та діapedезні крововиливи у власній пластинці) дозволяє припустити вірусну етіологію запалення у даної групи пацієнтів.

Результати цього дослідження стали підставою для включення в комплексне лікування антивірусних препаратів. Проводячи пошуки ефективного протівірусного засобу, ми використували «Протефлазід» за стандартною базовою схемою, а також застосовували його для промивань, компресів і у вигляді фонофорезу. Вітчизняний препарат «Протефлазід» рослинного походження з вираженими адаптогенними, імуномодулюючими та протівірусними властивостями не токсичний, практично не викликає побічних явищ. Рідкий розчин препарату дозволяє використовувати його як в системній, так і в місцевій терапії при ГМ.

Всім пацієнтам призначалося консервативне лікування, яке включало стандартну схему: антибактеріальні

засоби (комбінація 2-3 антибактеріальних препаратів широкого спектра дії), протизапальні, дегідратаційні, антигістамінні і місцеві (ранній парацентез, промивання барабанної порожнини антисептиками, анемізація слизової оболонки порожнини носа і т. п.). При наявності на КТ-знімках негомogeneous затемнення системи осередків соскоподібного відростка з присутністю навіть 1-2 інтактних клітин при отриманні серозного вмісту при парацентезі призначена нами терапія проводилася протягом 2-3 днів, потім виконувалася повторна конусно-променева томографія. При поліпшенні клінічних та лабораторних даних, а також при позитивній рентгенологічній динаміці, яка проявлялася в збільшенні кількості повітряноносних осередків, а головне, - у відновленні мастоїдо-тимпанального сполучення, консервативне лікування тривало далі до одужання.

Ускладнення ГМ нами було поділено на дві групи: ускладнення в межах системи середнього вуха і ускладнення, що вийшли за його межі, що має практичне значення при виборі тактики лікування. До ускладнень в межах середнього вуха ми віднесли бульозний мірингіт, герпетичний отит, а також парез лицьового нерва, так як останній мав характер периферичного ураження. До ускладнень, що вийшли за межі середнього вуха, перш за все, віднесли внутрішньочерепні ускладнення (менінгіт, менінгоенцефаліт, синустромбоз, абсцеси мозку), а також субперіостальний абсцес, зигоматицит, петрози та ін.

Треба відзначити, що на часові аспекти, тобто необхідність операції на 7-9-й день розвитку отиту або 3-4-й день мастоїдиту, ми не спиралися, так як анамнез кожного пацієнта значно відрізнявся як за інтенсивністю процесу, так і за складом засобів попереднього лікування, особливо різними за потужністю антибіотиками. У зв'язку з цим ми приймали рішення про необхідність відстроченого хірургічного втручання тільки при відсутності позитивного клінічного ефекту, негативної лабораторної динаміці, а особливо – при відсутності повітряноносних осередків у соскоподібному відростку при повторній комп'ютерній томографії і наявності повітряносної барабанної порожнини, що трактувалося нами як блокада антро-атико-тимпанальної дренажної системи.

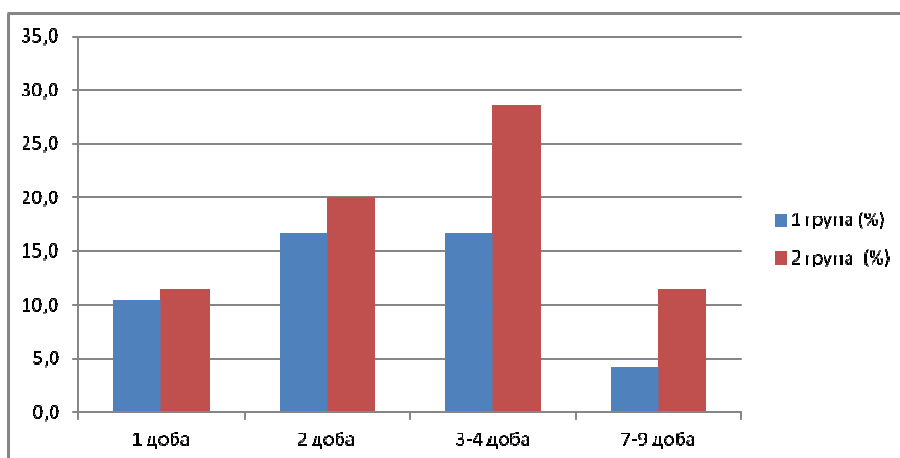


Рис. 3. Строки проведення хірургічних втручань у пацієнтів досліджуваної групи та групи порівняння.

Кількість пацієнтів досліджуваної групи, що потребували хірургічного втручання, достовірно відрізнялась від групи порівняння (Рис.3.). В динаміці у паціє-

нтів 1-ї, досліджуваної, групи спостерігається тенденція до зменшення кількості операцій відносно групи порівняння на 3-4 та, особливо, – на 7-9 добу ліку-

вання. На нашу думку, це пов'язано із більш ефективним відновленням функціонування аттико-антрального сполучення, як завдяки проведенню протівірусної терапії, так і ефективності шунтування барабанної порожнини. Завдяки цьому, у першій, досліджуваній групі кількість відстрочених хірургічних втручань була достовірно меншою ( $P < 0,05$ ) від пацієнтів групи порівняння. Усього ж консервативне лікування закінчилось одужанням 26 пацієнтів досліджуваної і 11 – групи порівняння, що відповідно складає 52,1% та 28,6%.

Таким чином, при призначенні лікування хворим на гострий мастоїдит необхідно брати до уваги, крім клінічних ознак захворювання, дані конусно-променевої комп'ютерної томографії, наявність збереження аттико-антрального сполучення, яке, ймовірно, залежить від анатомічних особливостей будови середнього вуха (ширини отвору між аттиком та антрумом) і ступеню вираженості і розповсюдженості запального процесу. При цьому лікування повинно бути комплексним і направленим на всі ланки патогенетичного перебігу запалення – від порожнини носа і слухової труби до кісткових структур соскоподібного відростку. З моменту надходження хворого слід звертати особливу увагу на відновлення дренажної системи середнього вуха. Такий підхід може допомогти уникнути травматичного хірургічного втручання і привести до одужання, а запропонована нами методика операції скорочує час перебування пацієнта в стаціонарі, що має суттєве економічне значення. Отримані нами морфологічні дані диктують необхідність включення в схему терапії протівірусних препаратів (протепфлазид), що значно підвищує ефективність лікування хворих гострим мастоїдитом.

### Література

1. Авдеева С.Н. Распространенность заболеваний ЛОР-органов среди городского населения на современном этапе / С.Н.Авдеева // Рос. оториноларингология. – 2006. - №3. – С. 33-37.
2. Безега М.И. Новые подходы к хирургическому лечению острых мастоидитов М.И.Безега., В.В.Рымар // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2007. - №3-с. – С. 26-27.
3. Безега М.И. Острый мастоидит, особенности консервативной и хирургической тактики в зависимости от этиологического фактора / М.И.Безега, В.В. Рымар // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2008. - №3-с.
4. Бикбаева А.И., Некоторые электрофизические методы исследования при отогенных внутричерепных осложнениях / А.И.Бикбаева, В.М. Шуленов // Вестн. оториноларингологии. – 1978. - №5. – С. 70-74.
5. Гариб М.Ю. К вопросу этиологии, патогенеза, клиники и лечения рецидивирующих гнойных средних отитов у детей раннего возраста: Ав-тореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1972.
6. Гарюк Г.И., Меркулов А.Ю., Гарюк О.Г. Компьютерная томография в диагностике заболеваний полости носа и околоносовых пазух / Г.И.Гарюк, А.Ю.Меркулов, О.Г.Гарюк– Харьков, 2013. 104 с.
7. Гуревич П.С., Вертлиб Я.М., Попов Н.П. О поражении среднего уха при острой респираторной вирусной инфекции / П.С.Гуревич, Я.М.Вертлиб, Н.П.Попов // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. – 1978. – №2. – С. 37-39.
8. Драгнева М.К., Стовбун Ф.И., Шеврыгин Б.В. Роль инфекции среднего уха у предварительно леченых антибиотиками/ М.К.Драгнева., Ф.И.Стовбун, Б.В.Шеврыгин // Вестн. оториноларингологии. – 1984. - №4. – С.31-34.
9. Драгнева М.К. Антрит, мастоидит и хронический средний отит / М.К.Драгнева– Кишинев: ШТИНЦА, 1992. – С. 32-33, 36-37, 46-48.
10. Заболотный Д.И. и соавт. Значение вирусологических методов исследования в оториноларингологии/ Д.И.Заболотный, М.Б.Самбур, Ю.В.Кикоть, О.Л.Костюченко, Н.О.Пелешенко, Т.Д.Савченко, Л.Д.Кривохатская // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2008. - №5-с. – С. 67.
11. Козлов М.Я. Вопросы организации ЛОР – помощи больным заболеванием органа слуха / М.Я.Козлов // Тез. докл. науч.-практ. конф. ЛПМИ. – Л., 1986. – С. 14-16.
12. Комашко Н.А. Лечение больных хроническим катаральным синуситом с Эпштейна-Барра вирусной инфекцией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук – К., 2009.
13. Козлов М.Я. Острые отиты у детей и их осложнения. – Л.: Медицина. Ленингр. отд-ние, 1986. – 232 с.
14. Лайко А.А., Заболотный Д.И., Горішній Ш.Ш. Секреторный средний отит./ А.А.Лайко, Д.И.Заболотный, Ш.Ш.Горішній Навч. метод. посіб. для лікарів-інтернів і лікарів-слухачів курсів підвищ. кваліфікації закл. (ф-тів) післядипломн. освіти. – Київ: Логос, 2006. – 120 с.
15. Лучихин Л.А. Современные представления о диагностике и лечении мастоидита / Л.А.Лучихин // Вестн. оториноларингологии. – 1999. - №6. – С.9-13.
16. Мишенькин Н.В. Лабиринтиты // Руководство по отоларингологии / Под ред. И.Б. Солдатова. - М.: Медицина, 1997. - 608 с.
17. Моїсеєнко Р.О. Протокол лікування дітей, хворих на гострий середній отит / Р.О Моїсеєнко // Мед. індекс. хірургія. – 2006. - №1. – С. 25-26.
18. Методики морфологічних досліджень: Монографія / Багрії М.М., Діброва В.А., Попадинець О.Г., Гришук М.І. ; за ред. Багрія М.М., Діброви В.А. – Вінниця: Нова книга, 2016. – 328 с.
19. Петров И.Ф., Чаукина В.А., Рымша М.А. Острый перфоративный средний отит: значение лабораторной диагностики в определении тактики местного лечения // Рос. оториноларингология. – 2007. – №6. – С.115-119.
20. Петрова Л.Н., Макаревич И.Г., Милькинт К.К., Румель Н.Б. Диагностика острого вирусного перфоративного отита с помощью иммунофлуоресцентного метода // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. – 1986. – №4. – С. 56-59.
21. Сергиенко П.В., Пушкарева Н.С., Ельчанинова И.И. Некоторые аспекты этиологии, патогенеза, клиники и лечения затяжных форм острого среднего отита // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. – 1975. – №1. – С. 40-45.
22. Славинский А.А., Семенов Ф.И. Противоречивые аспекты проблемы экссудативного среднего отита / А.А.Славинский, Ф.И. Семенов // Вестн. оториноларингологии. – 2006. – №2. – С. 62-65.
23. Трофимов А.Е. Фармакоэпидемиология острого и хронического гнойного отита у городских и сельских жителей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Смоленск, 2006. – 20 с.
24. Фаль Н.И., Сушко Ю.А., Рымар В.В. Диагностика и лечение гнойного анаэробного сальпингоотита/ Н.И.Фаль, Ю.А.Сушко, В.В.Рымар // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. – 1985. – №5. – С. 10-14.
25. Эяд Иззат Махмуд Таннинех. Клиническое и патоморфологическое обоснование хирургического лечения больных хроническим гнойным эпи-, эпимезотимпанитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – 2004. – 24 с.
26. Янагисава Е., Кмуча С. Оториноларингология и хирургия головы и шеи / Под ред. Дж. Ли (США). - Киев: Здоровье, 1995. – Раздел 6. – С. 78-82.
27. Berenyi J., Jori J. Az otitis media ehsudativa koris merese es kerelese / J.Berenyi, J.Jori// Ful. org. gegegyogy. – 1983. – V.29, №4. – P. 229-235.

28. Brook I., Schwartz R. Anaerobic bacteria in acute otitis media/ I.Brook, R. Schwartz // *Acta otolaryngol.* – 1981. – 71, №1-2. – P. 111-114.
29. Hayasky M., Sato H. Eustachian tube function and otitis media with effusion. Review of literature // *Pract. Otol.* – 1987. – 80, №5. – P. 819-824.
30. Karma P., Palva A., Kokko E. Immunological Defects in children with Otitis Media // *Acta otolaryng. (Stockh.)*. – 1976. - 82, №3-4. – P. 193-195.
31. Lim D.J., De Maria T.F. Panel discussion: Pathogenesis of otitis media. Bacteriology and immunology // *Laryngoscope.* – 1982. - 98, №1, 2. – P. 2-9.
32. Dai C., Wood M.W., Gan R.Z. Tympanometry and laser Doppler interferometry measurements on otitis media with effusion model in human temporal bones / C.Dai, M.W.Wood, R.Z.Gan // *Otol. Neurotol.* – 2007. – Vol.28, N4. – P. 551-558.
33. Migirov L., Yakirevitch A., Kronenberg J. Mastoid subperiosteal abscess: a review of 51 cases // *Int. J. Pediat. Otorhinolaryngol.* – 2005. – Vol.69, N11. – P.1529-1533.
34. Tokumaru A., Eguchi T., Watanabe K. Characteristics of migrating cells in effusion of the middle ear in patients with «eosinophilic otitis media»/ A.Tokumaru, T.Eguchi, K. Watanabe // *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho.* – 2007. – Vol.110, N11. – P. 713-719.



## ENGLISH VERSION: ETIOPATHOGENETIC APPROACH TO MANAGING PATIENTS WITH ACUTE INFLAMMATION OF THE MIDDLE EAR STRUCTURES\*

Bezeha M.I.

M.V. Sklifosovskii Regional Clinical Hospital, ENT Department, Poltava

*At present, the signs of transition from the stage of inflammation – antrocellulitis (inflammation of the lining cells of the mastoid process), to mastoiditis (purulent fusion of bone cells of the mastoid process system) are not studied, and clear evidence of the timing and extent of surgery is not identified. The aim of the research is improving the treatment of patients with acute mastoiditis by new scheme of using conservative therapy and modified antromastoidotomy with drainage. Material and methods: the study was conducted in clinical settings: Otolaryngology Department of Poltava Regional Hospital and Otolaryngology Department of the City Hospital No.2 of Poltava. Results in the period from 2009 to 2016 were examined, and 83 patients with acute and middle otitis, complicated with mastoiditis, were treated. All patients were divided into 2 groups: study group – Group 1 (n = 48) and control group – Group 2 (n = 35). Results: in patients of studied groups 1-b and 1-c, we used new developed technique of surgical sanitation of the mastoid process with draining the atticointral passage with rubber drainage, and postoperative cavity – with teflon tubes with momentary wound suturing. Patients of group 1-b underwent tunnel antrotomy, the aim was to determine the condition of the cells of the mastoid process. In cases when the phenomena of destruction and necrosis were observed, antromastoidotomy was conducted by our own methodology. In conducting surgery, endoscopic techniques was used, air permeability test for atticointral part was performed. Conclusions. When prescribing the treatment of patients with acute mastoiditis, it is necessary to take into account, in addition to clinical signs of disease, the data of cone-beam CT, the presence of atticointral connection, which probably depends on the anatomical features of the structure of the middle ear and the severity and prevalence of inflammatory process. Morphological data necessitate the inclusion of antiviral drugs in the scheme of treatment, which significantly increases the effectiveness of treatment of patients with acute mastoiditis.*

**Key words:** acute mastoiditis, mastoid process, morphological studies, immunotherapy, antrotomy, mastoidotomy.

The relevance of managing patients with acute inflammation of the middle ear structures is determined by the serious social and health consequences of the disease: the development of hearing loss, deafness, loss of labor capacity, disability, and even danger to patient's life. Out of all ENT pathologies, ear disorders constitute about 28-35% [1, 14, 22, 32, 34], in which acute otitis media accounts for approximately 33% of patients [17, 23], including 7.8% with lesions of the mastoid process [15].

The frequency of complications of acute otitis media by acute mastoiditis (AM) is about 10.8%, while in 16% of cases of observation, AM ends in development of intracranial complications among which perisinuous abscess, sinus thrombosis, abscesses of the brain and cerebellum are the most common [15, 16, 25].

At the same time, the methods and tactics of treatment of patients with purulent otitis media and its complication – mastoiditis, at present is not sufficiently effective. Obvious is the presence of pathogenic chain that begins with acute inflammation structures of nasal cavity and nasopharynx, auditory tube, with subsequent spread to the tympanic cavity, antrum and the mastoid process.

An important point is that the signs of transition from the initial stage of inflammation – antrocellulitis (inflammation of the lining cells of the mastoid process) to mastoiditis (purulent fusion of bone cells of the mastoid process system) has not yet been studied, and there is no clear evidence of the timing and extent of surgery, whereas antromastoidotomy is often unnecessary.

The role of viral infections in the occurrence of acute otitis media has been studied by numerous scientists [4, 5, 20, 21, 26, 29, 30]. Some viruses are considered the main etiological factors of acute otitis media [4, 5, 27], as evidenced by immunofluorescence or other methods of diagnosis [24, 26], which detect mainly influenza viruses, parainfluenza, adenoviruses. The remaining viruses are

assigned the role of trigger mechanisms, followed by additional overlay of bacterial flora [7-9, 11, 12, 33].

Recent studies confirm the detection of herpes virus type I and II in acute otitis media in 40% of patients, adenoviral infection – in 24%, and in diseases of paranasal sinuses – Epstein-Barr virus – in 56.7%, adenoviral infection – 40 % [10, 13]. In defining acute otitis media it becomes clear that inflammatory lesion of the mucous membranes occurs both in the auditory tube, tympanic cavity and in the mucosa of antrum and the mastoid process. Therefore, if acute otitis media of viral etiology is complicated by AM, the latter should be considered from the standpoint of the same etiological cause [26, 28]. Studying the causative factor of acute otitis media, M.K. Drahneva [8] concluded that bacterial factor is not the leading one in the etiology of mastoiditis, and AM is considered a surgical disease.

Since the times of Schwartz, who is considered the ancestor of antromastoidotomy, the surgical technology has not virtually changed after many decades. So far, in most cases the trephine wound remains open after antromastoidotomy.

Since the traditional antromastoidotomy is a rather traumatic surgery, many authors note that it is not appropriate to apply it in the form in which it was proposed 150 years ago. Currently, the organ preserving surgery methods on the mastoid process are actively implemented: antrodainage, transmastoid bypass surgery, organ preserving microsurgical operations. In the context of organ-saving techniques in the treatment of acute inflammation of middle ear structures, it is needed to search for new effective etiopathogenetic approaches.

The aim of the research is to increase the effectiveness of treatment of patients with acute mastoiditis by using the new scheme using of conservative therapy and modified antromastoidotomy with drainage.

\* To cite this English version: Bezeha M.I. Etiopathogenetic approach to managing patients with acute inflammation of the middle ear structures // Problemy ekologii ta medytsyny. - 2016. - Vol 20, № 3-4. - P. 9-13.

**Materials and methods**

In accordance with the aim and the tasks of the research, the study was conducted in clinical settings: Otolaryngology Department of Poltava Regional Hospital and Otolaryngology Department of the City Hospital No.2 of Poltava, which are the bases of the Department of Otorhinolaryngology with Ophthalmology of Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy". Results in the period from 2009 to 2016 were examined, and 83 patients with acute and middle otitis, complicated with mastoiditis, were treated.

The criteria for exclusion from the study were as follows:

1. Age under 18.
2. Pregnancy and lactation.
3. Patients with intracranial otogenic complications (meningitis, brain abscesses and cerebellum).
4. Patients with atypical forms of mastoiditis.
5. The presence of comorbidities (diabetes, HIV positive).
6. Patients with chronic suppurative middle ear disease (mesotympanitis or attic disease).

All patients were divided into 2 groups: the study Group 1 (n = 48) and the control Group 2 (n = 35) (Table. 1).

*Table 1.  
The distribution of patients by age and gender*

Age	Total:		Total in groups:		Men		Women	
	abs.	%	Group 1	Group 2	abs.	%	abs.	%
18-25	19	22.9	11	8	9	10.8	10	10.8
26-35	22	26.5	11	11	11	13.3	11	13.3
36-45	20	24.1	12	8	8	9.6	12	9.6
45-65	22	26.5	14	8	12	14.5	10	14.5
Total	83	100.0	48	35	40	48.2	43	48.2

According to the data presented in Table, groups were statistically homogeneous by age and gender. Patients of the 1st, (study) group were administered antiviral therapy in addition to the conventional comprehensive therapy of acute mastoiditis. Moreover, all these patients underwent eardrum bypass in the first day of hospitalization. Some of them underwent surgery on the 1st day of hospitalization.

Depending on the type of medical care, patients within the groups were divided into subgroups:

1-a – the study group – treatment without surgery was performed on the mastoid process. Patients in this group underwent topical paracentesis with eardrum bypass.

The feature of the overall treatment was the prescription of antiviral drugs.

1-b – the study group – tunnel antrotomy + antiviral therapy;

1-c – the study group – modified antromastoidotomy + antiviral therapy;

2-a – the control group – patients of this group received conservative treatment. Local traditional paracentesis of eardrum and auripuncture were performed.

2-b – the control group – patients of this group underwent traditional antromastoidotomy in different periods.

The number of patients included in each group is presented in Table 2.

*Table 2  
The quantitative composition of the studied groups of patients*

Group of patients:	Subgroup	Number of patients		Total
		Abs.	%	
1 – study group	a	26	54.2	48
	b	17	35.4	
	c	5	10.4	
2 – control group	a	11	31.4	35
	b	24	68.6	

In patients of study groups 1-b and 1-c, a new method, developed by us, was applied: surgical sanitation of the mastoid process with draining the atticantrol passage by rubber drainage and the postoperative cavity – by teflon tubes with momentary suturing of surgical wounds.

All patients of study group 1-b underwent tunnel antrotomy, whose aim was to determine the state of the cells of the mastoid. In case when the phenomena of destruction and necrosis, the presence of viscous purulent exudates were observed, antromastoidotomy was conducted by our own method, and these patients were transferred to the study group 1-c in. In addition, during the tunnel antrotomy, endoscopy of antro-tympanic anastomosis was conducted. It expanded to the extent of air when in samples air or liquid began to flow freely through it. In endoscopic study, endoscopes with a diameter of 4 mm with an angle of 0° – 30° were used. Through its use,

it has become possible to recover the atticantrol communication more carefully, to avoid dangerous traumas of important anatomical structures.

Emergency surgery in the early hours after treatment of patients with AM was conducted only in patients with severe clinical course of the disease, complications or the presence of radiological data of destruction in the partitions between the cells of the mastoid process.

In the standard scheme of patients' examination, audiometry and computed tomography of the mastoid process were included. Preference was given to cone-beam imaging, in which a patient receives almost 10 times less radiation exposure (less than 50 mSv). In this context, only the area of interest is scanned – the mastoid process, and the radiation exposure is accordingly reduced, which allows the control radiological research along with treatment and minimal damage to the health of the patient. The advantage of cone-beam tomography is

also high quality imaging of bone structures, so that the thickness of CT slices ranges from 0.125 mm, which is significantly less than conventional computed tomography (0.5 mm).

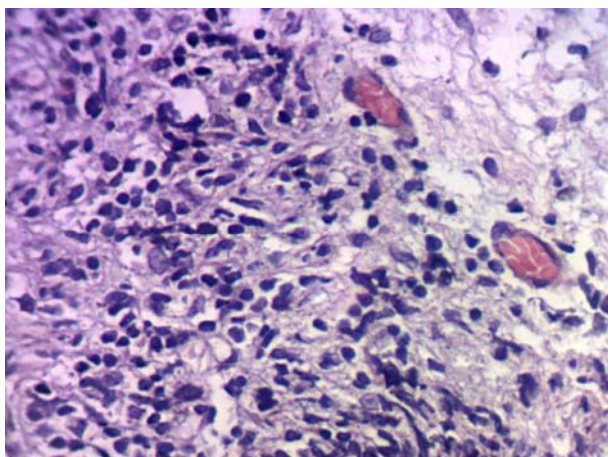
When choosing an integrated approach to the treatment of AM, we have developed indications for conservative tactics of their management as well as clinical, radiological and temporal aspects or the need to move to surgery. In this case, we considered the following combination of data that influence the choice of treatment strategy: clinical (local and general), X-ray, laboratory, and presence of complications. Clinical symptoms include pain, hyperthermia, general intoxication manifestations, deterioration of auditory function, local manifestations (data of otoscopy, changes in the postaural area).

For morphological study, material after extracting were fixed in 10% neutral formalin solution, condensed in paraffin by conventional method [18], and histological sections were made, 3-5 microns thick. Slices after staining with hematoxylin and eosin, were put in the polystyrene coating under the lenses and after polymerization were examined in the light microscope Biorex – VM3 – of 500T with digital photomicrographic attachment DCM 900.

**Results and discussion**

Analyzing the results of histological examination of the removed mastoid mucosa during antromastoidotomy, we observed the changes characteristic for viral lesions of the mucous membranes. In the study of sections stained with hematoxylin and eosin, we revealed that in the cells of epithelial plate the phenomena of hydropic dystrophy were visualized. In the cytoplasm numerous vacuoles were defined containing optically transparent liquid, nucleus was shifted to the periphery.

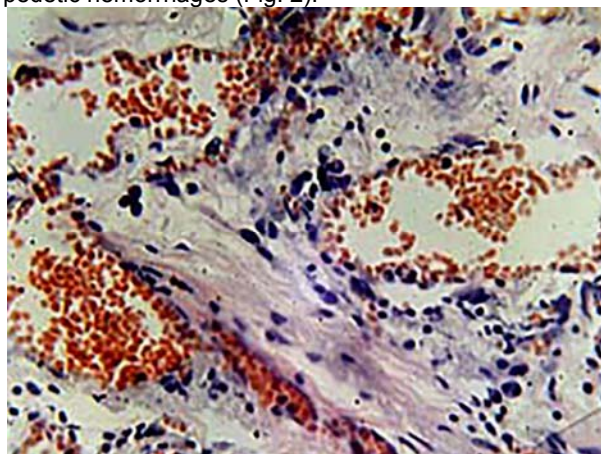
In the surface layers of the lamina propria mucosa of the cells of mastoid process against the background of hydration events in amorphous substances lymphocytic infiltrates are identified, sometimes merging (Fig. 1). In vessels of surface networks, plethora was determined; locally – the phenomena of stasis.



*Fig. 1. Photomicrograph of lymphocytic infiltrates in the lamina propria of mucosa cells of the mastoid in patients with secondary acute mastoiditis. Staining: hematoxylin-eosin. Magnification: Ob.: 40, R.: 10.*

In the deep layers of the lamina propria morphological features of hydration are identified that are manifested in the dissection of collagen fibers. Perivascularly, leukocyte cells number are – macrophages, lymphocytes, plasmocytes. In venous vessels, the phenomena of

plethora and stasis were observed. Sometimes – diapedetic hemorrhages (Fig. 2).



*Fig. 2. Photomicrograph of the venous congestion in the deep layers of the lamina propria in the mucosa cells of the mastoid in patients with acute mastoiditis. Staining: hematoxylin-eosin. Increase: Ob.: 40, R.: 10.*

The conducted histological study of the established changes in the mucosa cells of the mastoid (hydropic degeneration of epithelial cells, lymphocytic infiltrates, and diapedetic hemorrhage and venous plethora in the lamina propria) suggests the viral etiology of inflammation in this group of patients.

The results of this study became the basis for inclusion of antiviral drugs in the treatment. In the search for effective antiviral agents, we used "Proteflazidum" for standard basic scheme and used it for irrigation, compresses and as phonophoresis. "Proteflazidum" is of domestic production, of plant origin, with pronounced adaptogenic, immunomodulating and antiviral properties; it is non-toxic, and has virtually no side effects. The liquid drug solution can be used in both systemic and local therapy for AM.

All patients were prescribed conservative treatment, which included the standard pattern: antibacterials (combination of 2-3 antibiotics of broad-spectrum), anti-inflammatory, dehydration agents, antihistamines and local (early paracentesis, irrigation of tympanic cavity with antiseptics, anematizing the nasal mucosa, etc.). In the presence of inhomogeneous darkening at CT-images in the system of mastoid process cells, even with the presence of 1-2 intact cells in obtaining serous content with paracentesis, the prescribed therapy was carried out for 2-3 days, then cone-beam tomography was re-conducted. With the improvement of clinical and laboratory data, and with positive radiologic dynamics, which was manifested in the increased number of air cells, and most importantly – in restoring the mastoid-tympanic conjunction, the conservative treatment continued up to recovery.

Complications of AM were divided into two groups: complications within the system of the middle ear and complications that went beyond that are of practical importance in choosing treatment. Complications within the middle ear were: bullous myringitis, herpetic otitis and facial nerve paresis, as the latter had the character of peripheral lesions. Complications that came out of the middle ear, were primarily the intracranial complications (meningitis, meningoencephalitis, sinus thrombosis, brain abscess) and subperiosteal abscess, zygomatic abscess, petrositis and others.

It should be noted that we did not rely on the time aspects, i.e., the need for surgery on the 7th-9th day of otitis media or on the 3rd-4th day of mastoiditis, as the history of each patient differed in the process intensity and composition of means in the previous treatment, especially various antibiotics. In this regard, we have taken a

decision to delay surgery only in the absence of positive clinical effect, negative laboratory dynamics, and especially – in the absence of air cells in the mastoid process with repeated CT and availability of air tympanic cavity, which we considered as a blockade of antro-attico-tympanic drainage system.

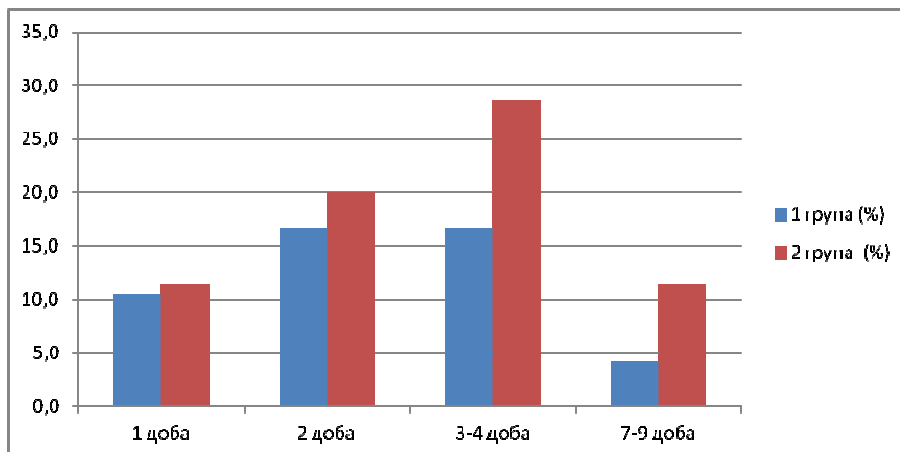


Fig. 3. Timing of surgery in patients of the study group and the control group.

The number of patients of the study group which needed surgery, was significantly different from the control group (Figure 3.). In the dynamics in patients in the 1st study group, the number of surgeries tends to reduce, as compared to the control group on the 3rd-4th and especially – on the 7th-9th days of treatment. In our opinion, this is due to a more efficient recovery in the functioning of atticoantral communication, both through the antiviral therapy and efficiency of the tympanic cavity bypass. Due to this, in the study group, the amount of delayed surgery was significantly lower ( $P < 0.05$ ) than in patients in the control group. In general, conservative treatment ended in recovery in 26 patients of the study and in 11 – of the control group that is 52.1% and 28.6%, respectively.

Thus, in the prescription of treatment for patients with acute mastoiditis it is necessary to take into account, in addition to clinical signs of disease, the data of cone-beam CT, the presence of preserved atticoantral communication, which probably depends on the anatomical features of the structure of the middle ear (the width of the hole between the attic and antrum) and the prevalence and severity of inflammation. This treatment should be comprehensive and aimed at all levels of pathogenic course of inflammation – from the nasal cavity and auditory tube to the mastoid bone structures. Since admitting the patient, one should pay special attention to the restoration of the drainage system of the middle ear. This may help to avoid traumatic surgery and lead to recovery, and our proposed method of operation reduces the patient's stay in hospital, which has significant economic value. The obtained morphological data necessitate the inclusion of antiviral drugs (Proteflazidum) in the scheme of treatment, which significantly increases the effectiveness of treatment of patients with acute mastoiditis.

### References

1. Avdeyeva S.N. Rasprostranennost' zabolevaniy LOR-organov sredi gorodskogo naseleniya na sovremennom etape / S.N.Avdeyeva // Ros. otorinolaringologiya. – 2006. – №3. – S. 33-37.
2. Bezega M.I. Novyye podkhody k khirurgicheskomu lecheniyu ostrykh mastoiditov M.I.Bezega., V.V.Rymar

// Zhurn. vushnikh, nosovikh i gorlovikh khvorob. – 2007. – №3. – S. 26-27.

3. Bezega M.I. Ostryy mastoidit, osobennosti konservativnoy i khirurgicheskoy taktiki v zavisimosti ot etiologicheskogo faktora / M.I.Bezega, V.V. Rymar // Zhurn. vushnikh, nosovikh i gorlovikh khvorob. – 2008. – №3.
4. Bikbayeva A.I., Nekotoryye elektrofizicheskiye metody issledovaniya pri otogennykh vnutricherepnykh oslozhneniyakh / A.I.Bikbayeva, V.M. Shulenov // Vestn. otorinolaringologii. – 1978. – №5. – S. 70-74.
5. Garib M.YU. K voprosu etiologii, patogeneza, kliniki i lecheniya retsidiviruyushchikh gnoynnykh srednikh otitov u detey rannego vozrasta: Av-toref. dis. ... kand. med. nauk. – M., 1972.
6. Garyuk G.I., Merkulov A.YU., Garyuk O.G. Komp'yuternaya tomografiya v diagnostike zabolevaniy polosti nosa i okolonosovykh pazukh / G.I.Garyuk, A.YU.Merkulov, O.G.Garyuk. – Khar'kov, 2013. – 104 s.
7. Gurevich P.S., Vertlib YA.M., Popov N.P. O porazhenii srednego ukha pri ostryy respirationnoy virusnoy infektsii / P.S.Gurevich, YA.M.Vertlib, N.P.Popov // Zhurn. ushnykh, nosovykh i gorlovyykh bolezney. – 1978. – №2. – S. 37-39.
8. Dragneva M.K., Stovbun F.I., Shevrygin B.V. Rol' infektsii srednego ukha u predvaritel'no lechenykh antibiotikami/ M.K.Dragneva., F.I.Stovbun, B.V.Shevrygin // Vestn. otorinolaringologii. – 1984. – №4. – S. 31-34.
9. Dragneva M.K. Antrit, mastoidit i khronicheskiy sredniy otit / M.K.Dragneva– Kishinev: Shtiintsa, 1992. – S. 32-33, 36-37, 46-48.
10. Zabolotnyy D.I. i soavt. Znachenie virusologicheskikh metodov issledovaniya v otorinolaringologii/ D.I.Zabolotnyy, M.B.Sambur, YU.V.Kikot', O.L.Kostyuchenko, N.O.Peleshenko, T.D.Savchenko, L.D.Krivokhatskaya // Zhurn. vushnikh, nosovikh i gorlovikh khvorob. – 2008. – №5-s. – S. 67.
11. Kozlov M.YA. Voprosy organizatsii LOR – pomoshchi bol'nym zabolevaniyem organa slukha / M.YA.Kozlov // Tez. dokl. nauch.-prakt. konf. LPMI. – L., 1986. – S. 14-16.
12. Komashko N.A. Lecheniye bol'nykh khronicheskim kataral'nym sinusitom s Epshteyna-Barra virusnoy infektsiyey: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk – K., 2009.
13. Kozlov M.YA. Ostryye otity u detey i ikh oslozhneniya. – L.: Meditsina. Leningr. otd-niye, 1986. – 232 s.
14. Layko A.A., Zabolotniy D.I., Gorishniy SH.SH. Sekretorniy seredniy otit:/ A.A.Layko, D.I.Zabolotniy, SH.SH.Gorishniy Navch. metod. posib. dlya likariv-

- interniv i likariv-slukhachiv kursiv pidvishch. kvalifikatsiif zakl. (f-tiv) pislyadiplomn. osviti. – Kiiiv: Logos, 2006. – 120 s.
15. Luchikhin L.A. Sovremennyye predstavleniya o diagnostike i lechenii mastoidita / L.A.Luchikhin // Vestn. otorinolaringologii. – 1999. – №6. – S.9-13.
  16. Mishen'kin N.V. Labirintity // Rukovodstvo po otolarinologii / Pod red. I.B. Soldatova. – M.: Meditsina, 1997. – 608 s.
  17. Moiseenko R.O. Protokol likuvannya ditey, khvorikh na gostriy seredniy otit / R.O Moiseenko // Med. indeks. khirurgiya. – 2006. – №1. – S. 25-26.
  18. Metodiki morfologichnikh doslidzhen': Monografiya / Bagriy M.M., Dibrova V.A., Popadinet's O.G., Grishchuk M.I. ; za red. Bagriya M.M., Dibrovi V.A. – Vinitsi: Nova kniga, 2016. – 328 s.
  19. Petrov I.F., Chaukina V.A., Rymsha M.A. Ostryy neperforativnyy sredniy otit: znacheniye laboratornoy diagnostiki v opredelenii taktiki mestnogo lecheniya // Ros. otorinolaringologiya. – 2007. – №6. – S.115-119.
  20. Petrova L.N., Makarevich I.G., Mil'kint K.K., Rumel' N.B. Diagnostika ostrogo virusnogo neperforativnogo otita s pomoshch'yu immunofluorescentnogo metoda // Zhurn. ushnykh, nosovykh i gorlovykh bolezney. – 1986. – №4. – S. 56-59.
  21. Sergiyenko P.V., Pushkareva N.S., Yel'chaninova I.I. Nekotoryye aspekty etiologii, patogeneza, kliniki i lecheniya zatyazhnykh form ostrogo srednego otita // Zhurn. ushnykh, nosovykh i gorlovykh bolezney. – 1975. – №1. – S. 40-45.
  22. Slavinskiy A.A., Semenov F.I. Protivorechivyye aspekty problemy ekssudativnogo srednego otita / A.A.Slavinskiy, F.I. Semenov // Vestn. otorinolaringologii. – 2006. – №2. – S. 62-65.
  23. Trofimov A.Ye. Farmakoepidemiologiya ostrogo i khronicheskogo gnoynogo otita u gorodskikh i sel'skikh zhiteley: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. – Smolensk, 2006. – 20 s.
  24. Fal' N.I., Sushko YU.A., Rymar V.V. Diagnostika i lecheniye gnoynogo anaerobnogo sal'pingootita/ N.I.Fal', YU.A.Sushko, V.V.Rymar // Zhurn. ushnykh, nosovykh i gorlovykh bolezney. – 1985. – №5. – S. 10-14.
  25. Eyad Izzat Makhmud Tanninekh. Klinicheskoye i patomorfologicheskoye obosnovaniye khirurgicheskogo lecheniya bol'nykh khronicheskim gnoynym epi-, epimezotimpanitom: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. – 2004. – 24 s.
  26. Yanagisava Ye., Kmucha S. Otorinolaringologiya i khirurgiya golovy i shei / Pod red. Dzh. Li (SSHA). – Kiyev: Zdorov'ye, 1995. – Razdel 6. – S. 78-82.
  27. Berenyi J., Jori J. Az otitis media ehsudativa koris merese es kerelese / J.Berenyi, J.Jori// Ful. orr. gegyogy. – 1983. – V.29, №4. – P. 229-235.
  28. Brook I., Schwartz R. Anaerobic bacteria in acute otitis media/ I.Brook, R. Schwartz // Acta otolaryngol. – 1981. – 71, №1-2. – P. 111-114.
  29. Hayasky M., Sato H. Eustachian tube function and otitis media with effusion. Review of literature // Pract. Otol. – 1987. – 80, №5. – P. 819-824.
  30. Karma P., Palva A., Kokko E. Immunological Defects in children with Otitis Media // Acta otolaryng. (Stockh.). – 1976. – 82, №3-4. – P. 193-195.
  31. Lim D.J., De Maria T.F. Panel discussion: Pathogenesis of otitis media. Bacteriology and immunology // Laryngoscope. – 1982. – 98, №1, 2. – P. 2-9.
  32. Dai C., Wood M.W., Gan R.Z. Tympanometry and laser Doppler interferometry measurements on otitis media with effusion model in human temporal bones / C.Dai, M.W.Wood, R.Z.Gan // Otol. Neurotol. – 2007. – Vol.28, N4. – P. 551-558.
  33. Migirov L., Yakirevitch A., Kronenberg J. Mastoid subperiosteal abscess: a review of 51 cases // Int. J. Pediat. Otorhinolaryngol. – 2005. – Vol.69, N11. – P.1529-1533.
  34. Tokumaru A., Eguchi T., Watanabe K. Characteristics of migrating cells in effusion of the middle ear in patients with «eosinophilic otitis media» / A.Tokumaru, T.Eguchi, K. Watanabe // Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho. – 2007. – Vol.110, N11. – P. 713-719.

*Матеріал надійшов до редакції 27.01.2017*

© А.В. Лобурець, С.Б. Безшапочний  
УДК 616.216.2-002

## ПОПЕРЕДЖЕННЯ ОБЛІТЕРАЦІЇ ШТУЧНОГО СПІВУСТЯ ПІСЛЯ ЕНДОНАЗАЛЬНОЇ ФРОНТОТОМІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ ФРОНТИТОМ\*

А.В. Лобурець, С.Б. Безшапочний

ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», Кафедра оториноларингології з офтальмологією

*В большинстве случаев хронические формы фронтитов требуют применения хирургических методов лечения. Анализ данных мировой литературы показывает, что частота рецидивов фронтита после эндоскопической функциональной синусотомии составляет около 20%, при этом почти в половине случаев требуется проведение реоперации. Цель исследования: изучить эффективность пластики лобно-носового соустья с применением мукоперистального лоскута на ножке при проведении эндоназальной фронтотомии пациентам с хроническим фронтитом. Материалы и методы исследования. В период с января 2014 года по январь 2017 на базе ЛОР-отделения Полтавской областной клинической больницы было проведено хирургическое лечение 248 пациентов с хроническим воспалением лобной пазухи. В рамках данного исследования было отобрано 67 пациентов с неосложненным течением хронического фронтита. Эти пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа - 31 пациент, были прооперированы по классической методике эндоназальной фронтотомии типа расширенного дренажа (Draf II), 2 группа - 36 пациентов прооперированы по модифицированной методике. С целью профилактики облитерации образованного искусственного лобно-носового соустья при эндоназальном доступе и для получения устойчивых функциональных результатов был применен модифицированный способ эндоназальной фронтотомии. Результаты исследования. Показатели эндоскопии, риноманометрии до хирургического вмешательства и через 1 месяц имеют статистически достоверную разницу у пациентов 2 группы, которым была выполнена эндоназальная фронтотомия с коррекцией внутриносовых структур ( $p < 0,05$ ). Выводы: 1. Среди всех пациентов ЛОР-стационара изолированное или сочетанное хроническое воспаление лобного синуса в общей структуре синуситов наблюдалось в 21,64% случаев. 2. Хроническое воспаление лобной пазухи требует применения хирургической лечебной тактики в 95% случаев. 3. Применение пластики лобно-носового соустья при проведении эндоназальной фронтотомии способствует более раннему клиническому выздоровлению пациентов, снижению количества рецидивов фронтита. 4. Применение риноманометрии позволяет дать качественную и количественную характеристику состояния назальной вентиляции, является важным критерием эффективности проводимой коррекции внутриносовых структур и прогностическим показателем вентиляции ННП.*

**Ключевые слова:** хронический фронтит, эндоназальная синусохирургия, пластика лобно-носового соустья.

### Введення

Запальні захворювання навколоносових пазух є найбільш поширеними в структурі ЛОР-патології і складають близько 25% серед дорослого населення. Кількість виявлених синуситів має постійну тенденцію до збільшення [1, 2, 4, 6, 10]. Лобні пазухи уражаються рідше, ніж верхньощелепні та решітчасті, але гострий запальний процес в них частіше переходить у хронічну форму. Велика варіабельність будови лобних пазух призводить до великої різноманітності клінічних проявів фронтитів.

У більшості випадків хронічні форми фронтитів вимагають застосування хірургічних методів лікування. Відкриті екстраназальні радикальні доступи на сьогодні достатньо рідко використовуються для хірургічного лікування синуситів, проте ендоскопічний ендоназальний доступ, що став широко впроваджуватись в останні роки, нерідко не виявляє достатньої клінічної ефективності. Аналіз даних світової літератури показує, що частота рецидивів фронтиту після ендоскопічної функціональної синусотомії становить близько 20%, при цьому майже в половині випадків вимагається проведення реоперації [2, 3, 5, 7, 8, 9]. Зважаючи на достатньо високий рівень рецидивів

хронічного фронтиту після ендоназальних фронтотомій, причина яких частіше пов'язана з рубцевою облітерацією штучного співустя, ми задалися ціллю розробити ефективні способи їх попередження, які б задовольняли своїми функціональними результатами.

Зі способів хірургічного лікування синуситу, спрямованих на відновлення співустя ураженого синусу з порожниною носа, найбільш фізіологічними є ті варіанти, при яких мінімально травмується слизова оболонка в ділянці штучного співустя. Слизова оболонка зі збереженою функцією миготливого епітелію, з одного боку, забезпечує нормальну біомеханіку слизу, а з іншого – перешкоджає утворенню зайвої сполучної тканини і рубцюванню співустя, що є одним з основних причин рецидиву. Одним із пріоритетних завдань для малоінвазивної хірургії, є ощадність по відношенню до слизової оболонки носа та навколоносових пазух (ННП). На етапі раннього післяопераційного періоду важливим є досягнення швидкої і повноцінної епітелізації слизової оболонки, з відновленням функціонування мукоциліарної транспортної системи, дренажу та вентиляції синусів, носового дихання і, як результат, своєчасного клінічного одужання пацієнта.

Ціль дослідження. Вивчити ефективність пластики лобно-носового співустя із застосуванням мукоперіос-

\* Цитування при атестації кадрів: А.В. Лобурець, С.Б. Безшапочний. Попередження облітерації штучного співустя після ендоназальної фронтотомії у пацієнтів з хронічним фронтитом // Проблеми екології і медицини. – 2016. – Т. 20, № 5-6. – С. 14–19.

тального клаптя на ніжці при проведенні ендоназальної фронтотомії пацієнтам з хронічним фронтитом.

**Матеріали та методи дослідження**

В період з січня 2014 по січень 2017 року на базі ЛОР-відділення Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В.Склясовського було проведено хірургічне лікування 248 пацієнтів з хронічним запаленням лобної пазухи.

В залежності від характеру змін в лобній пазусі, залучення в патологічний процес інших ННП та наявності морфологічних порушень внутрішньоносових структур (ВНС) виконувались такі види хірургічних втручань: ендоназальні фронтотомії (20,9%); ендоназальні фронтотомія з корекцією ВНС (6,5%); фронтотомії у складі полісинусотомії (40,3%); полісинусотомії, що включали фронтотомію та корекцію ВНС (22,6%); екстраназальні фронтотомії (9,7%). У всіх випадках при виконанні фронтотомії виконувалась передня етмоїдотомія. У всіх випадках екстраназальна

фронтотомія поєднувалась із ендоназальним підходом.

Показаннями для фронтотомії була наявність стійких морфологічних змін слизової оболонки лобної пазухи, що підтверджено рентгенологічними методами діагностики, та неефективність консервативного лікування.

З усіх прооперованих пацієнтів, в рамках даного дослідження, ми відібрали 67 випадків неускладненого перебігу хронічного фронтиту. Ці пацієнти були розподілені на 2 групи: 1 група – 31 пацієнт, що були прооперовані за класичною методикою ендоназальної фронтотомії типу розширеного дренажу (Draf II), 2 група – 36 пацієнтів прооперовані за модифікованою методикою.

В таблиці 1 представлено розподіл пацієнтів за об'ємом хірургічного втручання, та таблиці 2 – за віком, статтю та груповій належності.

Таблиця 1.

Співвідношення видів хірургічно втручання у пацієнтів 1 та 2 груп.

Група дослідження		Всього	Ендоназальна фронтотомія	Ендоназаль. фр.+кор. ВНС	Полісинусотомія	Полі+кор ВНС
1 група	К-сть	31	9	4	11	7
	%	46,3	13,45	6	16,4	10,45
2 група	К-сть	36	12	5	9	10
	%	53,7	17,9	7,45	13,45	14,9

Таблиця 2.

Розподіл пацієнтів за віком та статтю, груповій належності.

Вік	Всього		Чоловіки		Жінки		Всього по групах:			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	1 гр.		2 гр.	
							ч	ж	ч	ж
15-25	18	26,9	12	17,9	6	9	6	3	6	3
26-35	21	31,3	13	19,4	8	11,9	10	4	3	4
36-45	13	19,4	4	5,95	9	13,4	1	4	3	5
46-55	7	10,4	4	5,95	3	4,5	-	1	4	2
56-66	8	12	5	7,5	3	4,5	2	-	3	3
Всього	67	100%	38	56,7	29	43,3	19	12	19	17

Середній вік пацієнтів склав 34,7 роки.

З метою профілактики зрощення утвореного штучного лобно-носового співустя при ендоназальному доступі і для отримання стійких функціональних результатів нами було застосовано модифікований спосіб ендоназальної фронтотомії, за основу якого взято методику розширеного дренажу лобної пазухи. Ця методика була виконана усім пацієнтам 2 клінічної групи.

Спосіб здійснюється наступним чином. Операцію, як правило, виконують під внутрішньовенним наркозом з інтубацією. Методика хірургічного втручання подібна класичній фронтотомії типу розширеного дренажу – Draf II. Її відмінністю є те, що в ході хірургічного втручання гачкоподібний відросток не видаляється, а моделюється в мукоперіостальний клапоть, який частково компенсує дефект слизової оболонки, що виникає під час операції при формуванні лобної кишені та лобно-носового каналу.

Під ендоскопічним контролем виконується медіальна люксація середньої носової раковини, гідропаровка ділянки гачкоподібного відростка і, по можливості, – agger nasi і ділянки bulla ethmoidalis. Проводиться парціальна унцінатотомія між середньою та нижньою третиною гачкоподібного відростка, при цьому, гачкоподібний відросток повністю не видаля-

ється, нижня його третина зберігається з мукоперіостом. Далі формується П-подібний мукоперіостальний клапоть на ніжці, відсепарований від верхніх двох третин гачкоподібного відростка з переходом на латеральну стінку порожнини носа в ділянці agger nasi. Причому основою клаптя є виділений фрагмент слизової оболонки задньої поверхні гачкоподібного відростка (задня ніжка) та слизова, взята з ділянки нижньої частини agger nasi, що продовжується до нижньої третини гачкоподібного відростка (передня ніжка). Мукоперіостальний клапоть зміщується догори в бік лобної пазухи, частково видаляється кістка, що формує processus uncinatus. Далі формується штучний лобно-носовий канал до розмірів, необхідних для нормального дренажу та вентиляції лобної пазухи. Остаточним етапом операції є укладання виділеного клаптя на ніжці в лобну кишеню та сформований лобно-носовий канал. Фіксація клаптя здійснюється за допомогою спеціальної силіконової дренажної трубки.

В післяопераційному періоді пацієнти обох груп отримували лікування згідно сучасних протоколів, що включають туалет порожнини носа, зрошення його слизової сольовими розчинами починаючи з 3-ї доби після хірургічного втручання, місцеві деконгенстанти (ксилометазолін) коротким курсом, інтраназальні кортикостероїди (мометазону фураат) в дозі 50 мкг в ко-

жну половину носа 2 р/д починаючи з 10 доби. Тривалість застосування кортикостероїдів варіювала від 2 тижнів до 1-го місяця.

Всім пацієнтам виконували риноманометричне дослідження до та після операції, ендоскопічне обстеження протягом часу знаходження в стаціонарі та у віддаленому післяопераційному періоді.

### Результати та їх обговорення

До 2008 року переважаючим типом операцій на лобній пазусі були екстраназальні хірургічні підходи,

які виконувалися в 84% випадків, часто проводилася фронтотомія з шунтуванням. Більшість операцій виконувалось в екстреному порядку, за життєвими показаннями, а середній термін перебування пацієнта в стаціонарі становив 13,2 дня (при 7,1 дня в 2016 р). Починаючи з 2009 року, в 54% випадків хірургічні втручання носили плановий характер.

Темпи зростання хірургічної активності щодо лобної пазухи за останні 16 років наочно представлено на діаграмі (Рис.1).

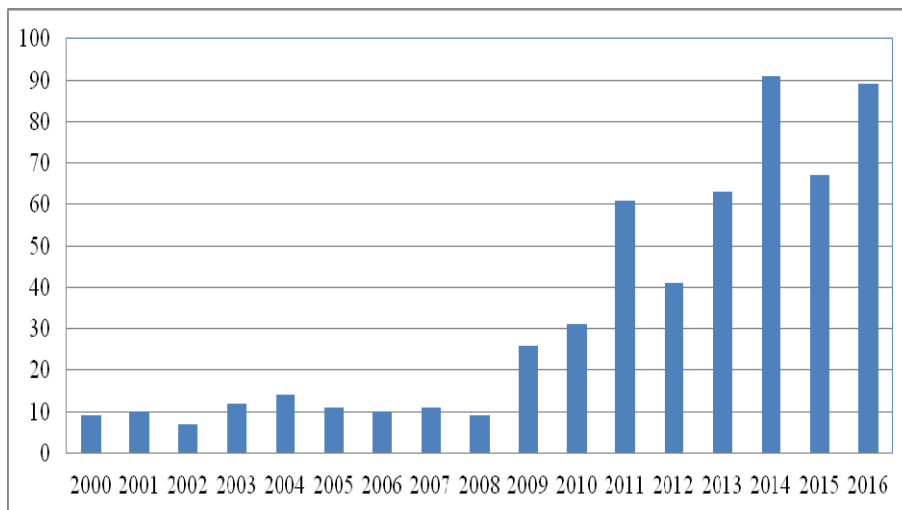


Рис.1 Частота проведення фронтотомій в період з 2000 по 2016 рр.

Аналізуючи дані, отримані при статистичній обробці архівних даних, ми прийшли до висновку, що підвищення хірургічної активності безпосередньо пов'язане з впровадженням сучасної ендоскопічної техніки та поступовим оволодінням хірургами навичками рино- та синусохірургії. Також, на зростанні кількості цих хірургічних операцій могло позначитись суттєве підвищення рівня методів діагностики, серед яких домінуючу роль зайняла комп'ютерна томографія з можливістю 3D моделювання.

За останні 3 роки (з 2014 по 2016 рр.) в ЛОР-клініці Полтавської ОКЛ було проліковано 1206 пацієнтів з загостренням хронічного риносинуситу, в тому числі 261 (21,64%) пацієнтів з хронічним запаленням лобного синусу, яке спостерігалось як ізольоване захворювання або у складі полісинуситу. З них, хірургічні втручання на навколосинусових пазухах з приводу хронічного риносинуситу було виконано 1093 пацієнтам (90,63%). Питома вага виконаних фронтотомій склала 22,68% (248 пацієнтів). При цьому 68 пацієнтам виконана фронтотомія з приводу хронічного ізольованого

фронтиту, 156 пацієнтам фронтотомія виконувалась у складі полісинуситомії. У 24 пацієнтів фронтотомія мала комбінований ендоскопічний та екстраназальний доступ. 13 пацієнтам фронтотомія при хронічному фронтиті не виконувалась за відмовою пацієнта від операції за власним бажанням. Таким чином, майже в кожному 4-му хірургічному лікуванні пацієнтів з патологією навколосинусових пазух проводилось дренивання лобної пазухи.

Основною скаргою у пацієнтів 1 та 2 групи з ізольованим фронтитом був головний біль, що мав різну інтенсивність. При цьому ендоскопічна симптоматика часто була досить мізерною. При полісинуситах домінуючими були скарги на патологічні виділення з носа та утруднення носового дихання. При цьому більшість пацієнтів обох груп визначали порушення емоційної сфери, що проявлялись в порушенні уваги та сну, дратівливості. Семіотику захворювання на хронічний фронтит у пацієнтів 1 та 2 групи представлено в таблиці 3.

Таблиця 3.  
Скарги пацієнтів 1 та 2 групи

Скарги <sup>1</sup>	1 група		2 група	
	Ізольовані фронтити, n=13	Полісинусити, n=18	Ізольовані фронтити, n=17	Полісинусити, n=19
Головний біль	13	7	17	11
Виділення з носу	2	16	4	15
Утруднення носового дихання	4	16	5	14
Порушення емоційної сфери	10	12	13	11

<sup>1</sup> у кожного пацієнта можливо декілька скарг одразу

За модифікованим способом нами було прооперовано 36 хворих на хронічний фронтит. Етапи проведення пластики лобно-носового співустя за даними

ендоскопії представлено на рисунках 2–5. Ускладнень в ході проведення хірургічного втручання не спостерігалось.



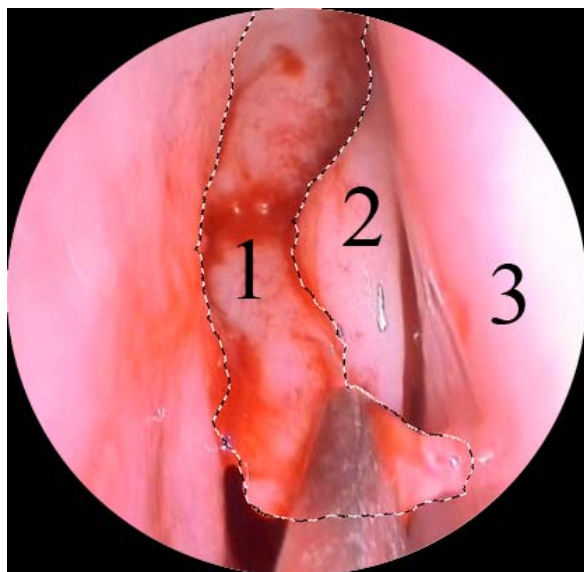


Рис. 2. Етап ендоскопічної фронтотомії: 1 - Виділений фрагмент мукоперіостального клаптя; 2 – середня носова раковина; 3- носова переділлка.

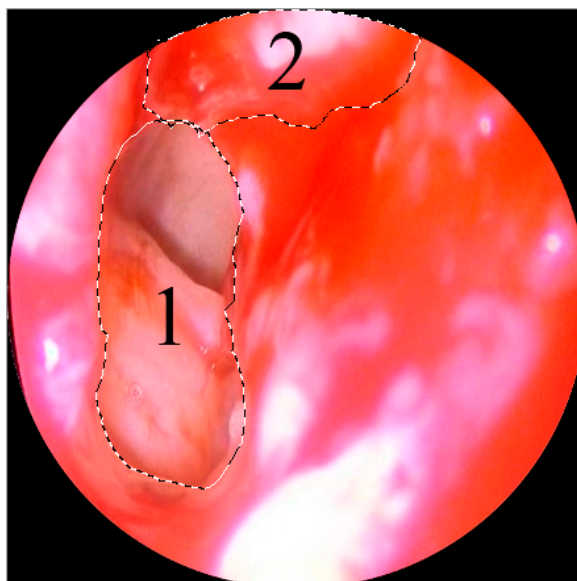


Рис. 3. Етап ендоскопічної фронтотомії: 1 – сформоване співустя лобної пазухи; 2 – мукоперіостальний клапоть, укладений на передню поверхню лобно-носового каналу.

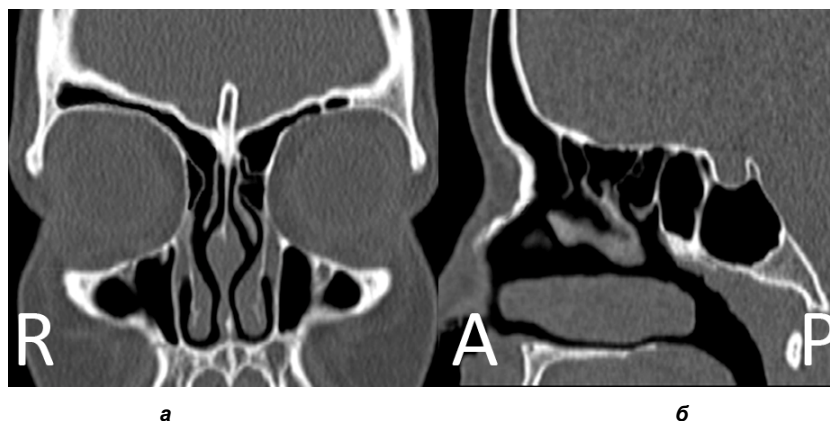


Рис. 4. КТ ННП через 1 місяць після операції (а – коронарна проекція, б – сагітальна проекція).

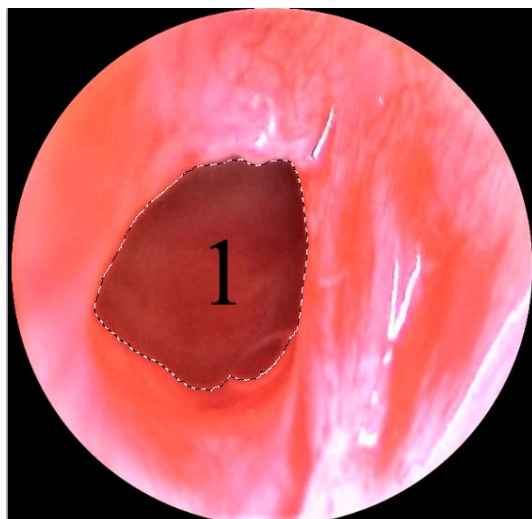


Рис. 5. Ендориноскопія лобного карману через 1 місяць після фронтотомії: 1- штучне співустя правої лобної пазухи.

Результати клінічних досліджень у пацієнтів 1 та 2 групи після хірургічних втручань

Результати риноманометричного дослідження представлені в таблиці 4. Показники риноманометрії до хірургічного втручання та через 1 місяць мають статистично достовірну різницю у пацієнтів 2 групи, яким було виконано ендоназальну фронтотомію з корекцією внутрішньоносових структур ( $p < 0,05$ , при значенні t-критерію Стьюдента 2.306). Показники риноманометрії у пацієнтів обох груп, яким виконана фронтотомія без корекції ВНС не мали статистично значущої різниці. Корекція внутрішньоносових структур змінює аеродинамічний носового опір на великій ділянці, і в широкому діапазоні значень, а без корекції - тільки на ділянці, що безпосередньо примикає до ділянки співустя, а також за рахунок загального зменшення набряку слизової.

Таблиця 4.  
Риноманометричне дослідження пацієнтів 1 та 2 групи.

Група дослідження	Об'єм хірургічного втручання	Задня активна риноманометрія		
		До операції, А ±стд. відх.	Через 1 місяць після операції А ± стд. відх.	А*/А**
1 група	Ендоназал. фронтотом. (n=9)	1,46±0,13	1,31 ±0,12	1,11
	Ендоназал. фр.+кор. ВНС (n=4)	2,04±0,33	1,30±0,14	1,56
	Полісинусотомія (n=11)	1,84±0,29	1,47±0,24	1,25
	Полісинусотомія+кор ВНС (n=7)	2,44±0,48	1,60±0,23	1,52
2 група	Ендоназал. фронтотом. (n=12)	1,44±0,19	1,14±0,28	1,26
	Ендоназал. фр.+кор. ВНС (n=5)	2,29±0,23	1,39±0,17	1,65
	Полісинусотомія (n=9)	1,78±0,17	1,38±0,13	1,28
	Полі+кор ВНС (n=10)	2,07±0,33	1,35±0,18	1,5(3)

Коефіцієнт аеродинамічного носового опору – А;

\*- на етапі планування операції;

\*\* - 1 місяць після операції

Причинами, які призводили до ускладнень в післяопераційному періоді в більшості випадків було недотримання рекомендацій стосовно відвідувань лікаря для виконання туалету порожнини носу після виписки пацієнта з стаціонару. До найбільш частих видів

ускладнень після ендоназальної полісинусотомії відносяться синехії порожнини носу та рубцеві звуження штучних співусть навколоносових пазух, що є основною причиною рецидиву захворювання (табл. 5).

Таблиця 5.  
Ускладнення після фронтотомії у пацієнтів 1 та 2 групи

Група дослідження	Об'єм хірургічного втручання	Ускладнення (кількість випадків)			
		Синехії порожнини носу	Звуження сформованого співусть лобної пазухи	Рецидив фронтиту впродовж 1-го року	Рецидив синуситу (окрім фронтиту) протягом 1-го року
1 група	Ендоназал. фронтотом. (n=9)	-	2	1	-
	Ендоназал. фр.+кор. ВНС (n=4)	1	1	1	-
	Полісинусотомія (n=11)	3	3	2	3
	Полісинусотомія+кор ВНС (n=7)	2	2	2	4
2 група	Ендоназал. фронтотом. (n=12)	-	1	1	-
	Ендоназал. фр.+кор. ВНС (n=5)	1	-	-	-
	Полісинусотомія (n=9)	1	2	3	2
	Полі+кор ВНС (n=10)	2	1	1	3

Таким чином, через низку факторів, в 1 групі впродовж року спостереження, виявилось 7 випадків рецидиву фронтиту, що становить 19,35%. В 2 групі зафіксовано 5 випадків загострення фронтиту (13,88%). Всім пацієнтам виконалась ревізія оперованої пазухи, після якої ми зробили висновки, що у 8 пацієнтів 1 групи та у 4 пацієнтів 2 групи виникла рубцева облітерація штучного співусть. Вона мала частковий (у 10 пацієнтів) або повний характер (у 2 пацієнтів). У цих пацієнтів протягом усього строку спостереження відмічалось періодичне загострення фронтиту. Виключенням був поодинокий випадок, коли при задовільних розмірах співусть спостерігалось виникнення помірного набряку слизової оболонки в лобному синусі, що призводило до вираженої больової симптоматики

До загострення синуситу, як правило, призводила гостра респіраторна вірусна інфекція. У пацієнтів обох груп випадків виникнення ускладнених форм синуситів не спостерігалось.

### Висновки

1. Серед усіх пацієнтів ЛОР-стаціонару ізольоване або поєднане хронічне запалення фронтального синусу в загальній структурі синуситів спостерігалось в 21,64% випадків.

2. Хронічне запалення лобної пазухи потребує застосування хірургічної лікувальної тактики в 95% випадків.

3. Застосування пластики лобно-носового співусть при проведенні ендоназальної фронтотомії сприяє більш ранньому клінічному одужанню пацієнтів, зниженню кількості рецидивів фронтиту.

4. Застосування риноманометрії дозволяє дати якісну та кількісну характеристику стану назальної вентиляції, що є важливим критерієм ефективності проведеної корекції внутрішньоносових структур та прогностичним показником вентиляції ННП.

### Література

1. Волков А. Г. Новый взгляд на пластику костных структур лобных пазух после удаления остеом / А. Г. Волков, Ю. В. Тюкин // Российская оториноларингология. – 2014. - № 4 (71). – С. 22-26.
2. Волков А.Г. Острый и хронический фронтит: современный взгляд на проблему / А.Г. Волков, И.В. Стагниева // Вестник оториноларингологии. - 2012. - №6. - С.98-102.
3. Гюсан А.О. Риносинусогенные орбитальные осложнения: распространенность и принципы лечения. / А.О. Гюсан // Вестн оторинолар. – 2010. - № 4. - С.64—67.
4. Курятина Е.И. Особенности хирургического лечения воспалительных и травматических поражений лоб-

- ных пазух / Е.И. Курятина // Рос ринол. - 2011. - №2. - С. 14—15.
5. Пискунов С.З. Особенности хирургических вмешательств на лобной пазухе при воспалительных и травматических поражениях / С.З.Пискунов, Е.И.Курятина, И.В.Тарасов // Вестн оторинолар. – 2011. - №1.- С. 22—25.
  6. Староха А.В. Формирование лобно-носового соустья с помощью устройства, обладающего эффектом памяти формы / А.В. Староха, В.В. Коврыжных, Т.Ю.Серикова, Л.А. Монасевич. // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. – 1987. - №6. - С. 69-71.
  7. Тарасова Н.В. Отдаленные результаты эндоназального вскрытия лобной пазухи с пластикой искусственного отверстия / Тарасова Н.В. // Рос. Ринол. - 2011. - №2. С. 18—19.
  8. Штаммбергер Х. Эндоскопическая диагностика и хирургия при заболеваниях придаточных пазух носа и передней части основания черепа. – Туттлинген: «Браун-Друк», 1996. - 82 с.
  9. Khalid A.N., Smith T.L., Anderson J.C., Mace J., Sautter N.B. Fracture of bony lamellae within the frontal recess after balloon catheter dilatation. Am J Rhinol Allergy 2010; 24: 1: 55—59.
  10. Sowerby L.J. Endoscopic frontal sinus septectomy in the treatment of unilateral frontal sinusitis: revisiting an open technique. / L.J.Sowerby, S.D.MacNeil, E.D. Wright // J Otolaryngol Head Neck Surg. – 2009. – 38. - №6. – P. 652—654.

## ENGLISH VERSION: PREVENTING THE OBLITERATION OF ARTIFICIAL ANASTOMOSIS AFTER INTRANASAL FRONTOTOMY IN PATIENTS WITH CHRONIC FRONTAL SINUSITIS\*

A.V. Loburets, S.B. Bezshapochnyi

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy"

Department of Otorhinolaryngology with Ophthalmology

*In most cases, chronic forms of sinusitis require the use of surgical treatments. The analysis of data in the world literature shows that the recurrence after endoscopic sinusitis functional sinusotomy is about 20%, and in almost half of cases it is required to conduct reintervention. The aim of the research: To study the effectiveness of plastic reconstruction of frontal-nasal anastomosis using muco-periosteal flap on the leg during intranasal frontotomy in patients with chronic frontal sinusitis. Materials and methods. In the period from January 2014 to January 2017 at the ENT department of Poltava M.V. Sklifosovskii Regional Clinical Hospital, surgical treatment of 248 patients with chronic inflammation of the frontal sinus was conducted. The study included 67 patients with uncomplicated course of chronic sinusitis. These patients were divided into 2 groups: Group 1 – 31 patients that were operated using the classical method of intranasal frontotomy, by extended drainage type (Draf II), Group 2 – 36 patients operated using the modified method. In order to prevent fusion of the formed artificial fronto-nasal anastomosis in endonasal access and to obtain stable functional results, we have used the modified method of intranasal frontotomy. Research results. Indicators of rhinomanometry before surgery and in 1 month display a statistically significant difference in patients of Group 2, who underwent nasal frontotomy with correction of INS ( $p < 0.05$ ). Conclusions: 1. In all patients of ENT Department, isolated or combined chronic inflammation of frontal sinus in general structure of sinusitis was observed in 21.64% of cases. 2. Chronic inflammation of frontal sinus requires the use of surgical management in 95% of cases. 3. The application of plastic reconstruction of frontal-nasal anastomosis during intranasal frontotomy promotes earlier clinical convalescence of patients, reduces the number of relapses of frontal sinusitis. 4. The application of rhinomanometry allows us to give qualitative and quantitative characteristics of the status of nasal ventilation, which is an important criterion for the effectiveness of the correction of INS structures and prognostic indicator of PNS ventilation.*

**Keywords:** chronic sinusitis, nasal sinus-surgery, plastic reconstruction of the frontal-nasal anastomosis.

### Introduction

Inflammatory diseases of the paranasal sinuses are most common in the structure of ENT pathologies and constitute about 25% of the adult population. The number of identified cases of sinusitis demonstrates a constant tendency to increase [1, 2, 4, 6, 10]. Frontal sinuses are affected less frequently than the maxillary and ethmoid ones, but the acute inflammatory process in them often becomes chronic. Great variability in the structure of frontal sinuses leads to a wide variety of clinical manifestations of sinusitis.

In most cases, chronic forms of sinusitis require the application of surgical treatment. At present, open extranasal radical approaches are quite rarely used for surgical treatment of sinusitis, but endoscopic endonasal access, which has become widely implemented in recent years, often does not have the sufficient clinical effectiveness. The analysis of data in the world literature shows that the recurrence after endoscopic sinusitis functional sinusotomy is about 20%, and in almost half of cases it is required to conduct reintervention [2, 3, 5, 7, 8, 9]. Given the fairly high level of chronic sinusitis relapse after intranasal frontotomy caused by cicatricial obliteration of artificial anastomosis, we set out the aim to develop effective methods of prevention, which would satisfy patients by their functional results.

Among the methods of surgical treatment of sinusitis aimed at restoring anastomosis of the affected sinus with the nasal cavity, the most physiological are variants in which mucosa in the area of artificial anastomosis is minimally injured. Mucosa with preserved function of ciliated epithelium, on the one hand, ensures the normal

biomechanics of mucus, and on the other – prevents the formation of excess connective tissue and cicatricial anastomosis, one of the main reasons for relapse. One of the priorities for minimally invasive surgery is to preserve the mucous membrane of the nose and paranasal sinuses (PNS). At the stage of early postoperative period, it is important to achieve rapid and complete epithelialization of the mucous membrane with the recovery of mucociliary transport system, drainage and ventilation of the sinuses, nasal breathing and as a result, timely clinical convalescence of a patient.

The aim of the research is to study the effectiveness of plastic reconstruction of frontal-nasal anastomosis using muco-periosteal flap on the leg during intranasal frontotomy in patients with chronic frontal sinusitis.

### Materials and methods

In the period from January 2014 to January 2017 at the ENT department of Poltava M.V. Sklifosovskii Regional Clinical Hospital, surgical treatment of 248 patients with chronic inflammation of the frontal sinus was conducted.

Depending on the nature of changes in the frontal sinus, involvement of PNS in the pathological process and presence of morphological disorders of intranasal structures (INS) the following types of surgery were performed: endonasal frontotomy (20.9%); endonasal frontotomy with correction of INS (6.5%); frontotomy as part of polysinusotomy (40.3%); polysinusotomy that included frontotomy and correction of INS (22.6%); extranasal frontotomy (9.7%). In all cases, frontal ethmoidotomy was carried out in frontotomy. In all cases, extranasal frontotomy was combined with intranasal approach.

\* To cite this English version: A.V. Loburets, S.B. Bezshapochnyi Preventing the obliteration of artificial anastomosis after intranasal frontotomy in patients with chronic frontal sinusitis // Problemy ekologii ta medytsyny. - 2016. - Vol 20, № 3-4. - P. 20-24.

Indications for frontotomy were the presence of persistent morphological changes in the mucosa of frontal sinus, as confirmed by radiographic diagnostics methods, and ineffective conservative treatment.

Of all operated patients, for this study we selected 67 cases with chronic sinusitis of uncomplicated course. These patients were divided into 2 groups: Group 1 – 31

patients that were operated using the classical method of intranasal frontotomy, by extended drainage type (Draf II), Group 2 – 36 patients operated using the modified method.

Table 1 demonstrates the distribution of patients by volume of surgery and Table 2 – by age, gender and group affiliation.

*Table 1.  
Ratio of surgical intervention in patients 1 and 2 groups.*

Study group		Total	Endonasal frontotomy	Endonasal frontotomy with correction of INS	Polysinusotomy	Polysinusotomy with correction of INS
Group 1	Amount	31	9	4	11	7
	%	46.3	13.45	6	16.4	10.45
Group 2	Amount	36	12	5	9	10
	%	53.7	17.9	7.45	13.45	14.9

*Table 2.  
The distribution of patients by age and sex, group affiliation.*

Age	Total		Men		Women		Total in groups:			
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	Group 1		Group 2	
							m	f	m	f
15-25	18	26.9	12	17.9	6	9	6	3	6	3
26-35	21	31.3	13	19.4	8	11.9	10	4	3	4
36-45	13	19.4	4	5.95	9	13.4	1	4	3	5
46-55	7	10.4	4	5.95	3	4.5	-	1	4	2
56-66	8	12	5	7.5	3	4.5	2	-	3	3
Total	67	100%	38	56.7	29	43.3	19	12	19	17

The average age of patients was 34.7 years.

In order to prevent fusion of the formed artificial fronto-nasal anastomosis in endonasal access and to obtain stable functional results, we have used the modified method of intranasal frontotomy, which is based on the methodology of advanced frontal sinus drainage. This technique was performed in all patients from clinical group 2.

The method is conducted as follows. The operation is usually performed under intravenous anesthesia with intubation. The surgery technique is similar to classical frontotomy of extended drainage type – Draf II. The difference is that during surgery the ankyroid process is not removed, but modeled into the muco-periosteal flap which partially offsets the mucosal defect that occurs during surgery when forming frontal pocket and fronto-nasal canal.

Under endoscopic control, medial luxation of the middle nasal concha is performed, hydroseparation of the area of ankyroid process is conducted and, if possible, – agger nasi and areas bulla ethmoidalis. Partial uncinectomy between the middle and lower thirds of ankyroid process is conducted, while ankyroid process is not completely removed, its bottom third is preserved along with mucoperiosteum. Further, U-shaped muco-periosteal flap on the leg is formed, separated from the upper two-thirds ankyroid process with transition to the lateral wall of the nasal cavity in the area of agger nasi. At the same time, the foundation of the flap is the selected area of mucosa in the rear surface of ankyroid process (rear leg) and mucus taken from the bottom third of agger nasi, continuing to lower third of ankyroid process (front leg). Muco-

periosteal flap is displaced upwards toward the frontal sinus, the bone that forms the processus uncinatus is partially removed. Further, artificial fronto-nasal canal is formed to the size required for proper drainage and ventilation of the frontal sinus. The final step in operation is laying the selected flap on the leg in the frontal pocket and shaped fronto-nasal channel. The flap is fixed by means of a special silicone drainage tube.

In the postoperative period, patients in both groups were treated according to modern protocols, including the nasal irrigation of mucosa with saline solutions starting from the 3rd day after surgery, short course of local decongestants (xylometazoline), intranasal corticosteroids (mometasone furoate) at a dose of 50 mg in nostril 2 g / d starting from day 10. Duration of corticosteroids application ranged from 2 weeks to 1 month.

All patients underwent rhinomanometry study before and after surgery, endoscopic examination while staying at the hospital and in the remote postoperative period.

### **Results and discussion**

By 2008, the predominant types of operations on the frontal sinus were the extranasal surgical approaches performed in 84% of cases, bypass frontotomy was often carried out. Most of operations were carried out on an emergency basis, for health reasons, and the average patient's stay at the hospital was 13.2 days (with 7.1 days in 2016). Since 2009, 54% of the surgeries were routine in nature.

The rates of growth of surgical activity for frontal sinus in 16 last years are presented graphically in the diagram (Figure 1).

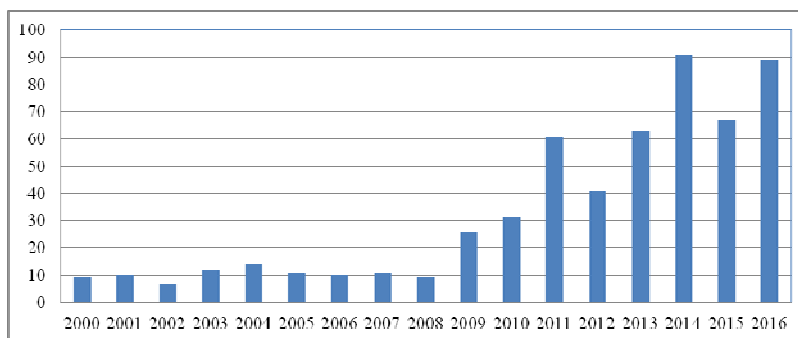


Figure 1. Frequency of frontotomy in the period from 2000 to 2016

Analyzing the data obtained by statistical analysis of archival data, we concluded that the increase in surgical activity is directly related to the introduction of modern endoscopic techniques and surgeons' gradual mastering the skills of rhino- and sinus-surgery. Moreover, the growing number of these surgeries could be affected by significantly improving diagnostic methods, including the dominant role of CT with the possibility of 3D modeling.

Over the past 3 years (from 2014 to 2016) in the ENT Department of Poltava Regional Clinical Hospital 1206 patients with acute exacerbation of chronic rhinosinusitis were treated, including 261 (21.64%) patients with chronic inflammation of the frontal sinus that is observed as an isolated disease or as part of polysinusitis. Among them, surgery on the paranasal sinuses with chronic rhinosinusitis was performed in 1093 patients (90.63%). The share of performed frontotomies was 22.68% (248 patients). Frontotomy is 68 patients was conducted in relation to isolated chronic

sinusitis, in 156 patients frontotomy was performed as a part of polysinusotomy. In 24 patients, frontotomy had combined endo- and extranasal access. In 13 patients with chronic sinusitis, frontotomy was not performed due to patient's waiver. Thus, almost every 4th surgical treatment of patients with pathology of paranasal sinuses was conducted by frontal sinus drainage.

The main complaint of patients in groups 1 and 2 with isolated sinusitis was headache of different intensity. Endoscopic symptoms often were rather insignificant. In cases of polysinusitis, complaints of abnormal discharge from the nose and shortness of nasal breathing were dominant. In the majority of patients in both groups, disorders of the emotional sphere were determined, disrupted attention and sleep, irritability. Semiotics of the disease in patients with chronic sinusitis in groups 1 and 2 is presented in Table 3.

Table 3. Complaints of patients of groups 1 and 2

Complaints <sup>1</sup>	Group 1		Group 2	
	Isolated frontal sinusitis, n=13	Polysinusitis, n=18	Isolated frontal sinusitis, n=17	Polysinusitis, n=19
Headache	13	7	17	11
Discharge from the nose	2	16	4	15
Difficulty in nasal breathing	4	16	5	14
Disorders of the emotional sphere	10	12	13	11

<sup>1</sup>each patient may have several complaints at the same time

According to the modified way we have operated on 36 patients with chronic sinusitis. Stages of plastic reconstruction of fronto-nasal anastomosis according to endoscopy are shown in Figures 2-5. Complications during the surgery were not observed.

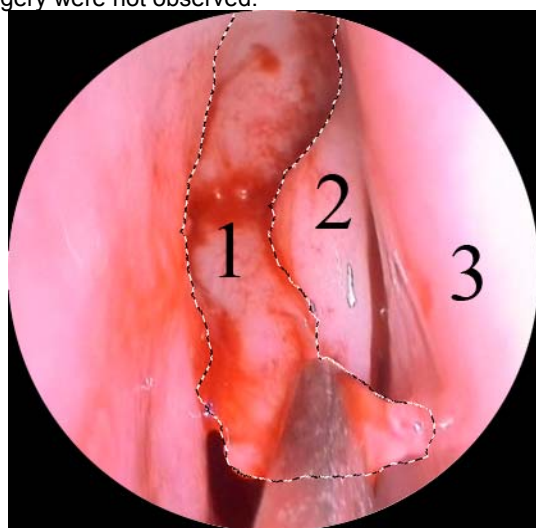


Fig. 2. Stage of endoscopic frontotomy  
1 – selected fragment of muco-periosteal flap; 2 – middle nasal concha; 3 – nasal septum.

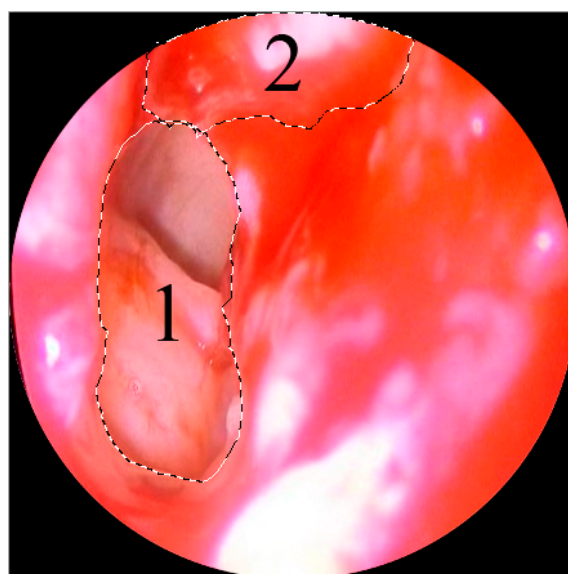


Fig. 3. Stage of endoscopic frontotomy  
1 – formed anastomosis of the frontal sinus;  
2 – muco-periosteal flap is made in the front surface of the frontal-nasal canal.

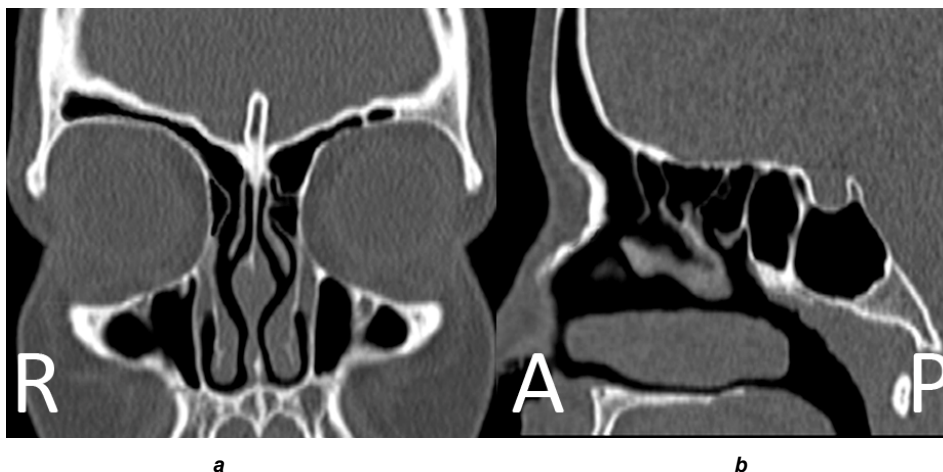


Fig. 4. CT of PNS 1 month after surgery (a – coronary projection, b – sagittal projection).

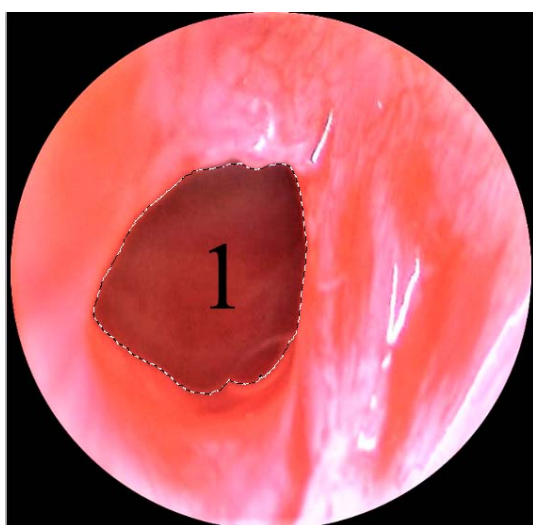


Fig. 5. Endorhinoscopy of frontal pocket 1 month after frontotomy: 1- artificial anastomosis of the right frontal sinus.

Results of clinical studies in patients of Groups 1 and 2 after surgery

Results of rhinomanometry study are presented in Table 4. Indicators of rhinomanometry before surgery and in 1 month display a statistically significant difference in patients of Group 2, who underwent nasal frontotomy with correction of INS ( $p < 0.05$ , value of Student t-test 2.306). Indicators of rhinomanometry in patients of both groups who underwent frontotomy without correction of INS had no statistically significant difference. Correction of INS changes the aerodynamic resistance in a large area, and in a wide range of values, whereas without correction – only in the area immediately adjacent to the site of anastomosis and by overall reduction of mucosal swelling.

The reason that led to complications in the postoperative period in most cases was failure to follow the recommendations as to the visits to the doctor, to perform care for the nasal cavity after discharge of the patient from the hospital.

Table 4. Rhinomanometry study in of patients Groups 1 and 2.

Study group	Volume of surgical intervention	Posterior active rhinomanometry		
		Before surgery, $A \pm$ standard deviation	1 month after surgery $A^{**} \pm$ standard deviation	$A^*/A^{**}$
Group 1	Endonasal frontotomy (n=9)	1.46±0.13	1.31±0.12	1.11
	Endonasal frontotomy with correction of INS (n=4)	2.04±0.33	1.30±0.14	1.56
	Polysinusotomy (n=11)	1.84±0.29	1.47±0.24	1.25
	Polysinusotomy with correction of INS (n=7)	2.44±0.48	1.60±0.23	1.52
Group 2	Endonasal frontotomy (n=12)	1.44±0.19	1.14±0.28	1.26
	Endonasal frontotomy with correction of INS (n=5)	2.29±0.23	1.39±0.17	1.65
	Polysinusotomy (n=9)	1.78±0.17	1.38±0.13	1.28
	Polysinusotomy with correction of INS (n=10)	2.07±0.33	1.35±0.18	1.5(3)

The coefficient of aerodynamic nasal resistance – A;

\* – at the stage of planning the surgery;

\*\* – 1 month after surgery

The most frequent types of complications related to endonasal polysinusotomy were synechiae of the nasal

cavity and cicatricial narrowing of artificial anastomosis in the sinuses, which is the main cause of relapse (Table 5).

Table 5.  
Complications after frontotomy in patients of Groups 1 and 2

Study group	Volume of surgical intervention	Complications of surgery (number of cases)			
		Synechiae of the nasal cavity	Narrowing of the formed anastomosis of the frontal sinus	Relapse of frontal sinusitis within 1 year	Relapse of sinusitis (along with frontal sinusitis) within 1 year
Group 1	Endonasal frontotomy (n=9)	-	2	1	-
	Endonasal frontotomy with correction of INS (n=4)	1	1	1	-
	Polysinusotomy (n=11)	3	3	2	3
	Polysinusotomy with correction of INS (n=7)	2	2	2	4
Group 2	Endonasal frontotomy (n=12)	-	1	1	-
	Endonasal frontotomy with correction of INS (n=5)	1	-	-	-
	Polysinusotomy (n=9)	1	2	3	2
	Polysinusotomy with correction of INS (n=10)	2	1	1	3

Thus, due to a number of factors, in Group 1 within a year of observation, 7 cases of sinusitis relapse were detected, which is 19.35%. In Group 2, there were 5 cases of exacerbation of frontal sinusitis (13.88%). All patients underwent revision of the operated sinus, after which we have concluded that in 8 patients of Group 1 and 4 patients in Group 2 there was cicatricial obliteration of artificial anastomosis. It was of partial (10 patients) or complete nature (2 patients). In these patients for the duration of observation recurrent exacerbation of frontal sinusitis was noted. The exception was an isolated case, when in the satisfactory size of anastomosis occurrence of moderate swelling of the mucous membrane was observed in the frontal sinus, leading to severe pain symptoms. Exacerbation of sinusitis was usually caused by acute respiratory viral infection. In patients of both groups, no cases of complicated forms of sinusitis were observed.

**Conclusions**

1. In all patients of ENT Department, isolated or combined chronic inflammation of frontal sinus in general structure of sinusitis was observed in 21.64% of cases.
2. Chronic inflammation of frontal sinus requires the use of surgical management in 95% of cases.
3. The application of plastic reconstruction of frontal-nasal anastomosis during intranasal frontotomy promotes earlier clinical convalescence of patients, reduces the number of relapses of frontal sinusitis.
4. The application of rhinomanometry allows us to give qualitative and quantitative characteristics of the status of nasal ventilation, which is an important criterion for the effectiveness of the correction of INS structures and prognostic indicator of PNS ventilation.

**References**

1. Volkov A. G. Novyy vzglyad na plastiku kostnykh struktur lobnykh pazukh posle udaleniya osteom / A. G.

Volkov, YU. V. Tyukin // Rossiyskaya otorinolaringologiya. – 2014. – № 4 (71). – S. 22-26.  
 2. Volkov A.G. Ostryi i khronicheskiy frontit: sovremennyy vzglyad na problemu / A.G. Volkov, I.V. Stagniyeva // Vestnik otorinolaringologii. – 2012. – №6. – S. 98-102.  
 3. Gyusan A.O. Rinosinusogennyye orbital'nyye oslozhneniya: rasprostranennost' i printsipy lecheniya. / A.O. Gyusan // Vestn otorinolar. – 2010. – № 4. – S. 64-67.  
 4. Kuryatina Ye.I. Osobennosti khirurgicheskogo lecheniya vospalitel'nykh i travmaticheskikh porazheniy lobnykh pazukh / Ye.I. Kuryatina // Ros rinol. – 2011. – №2. – S. 14-15.  
 5. Piskunov S.Z. Osobennosti khirurgicheskikh vmeshtatel'stv na lobnoy pazukhe pri vospalitel'nykh i travmaticheskikh porazheniyakh / S.Z.Piskunov, Ye.I.Kuryatina, I.V.Tarasov // Vestn otorinolar. – 2011. – №1. – S. 22-25.  
 6. Starokha A.V. Formirovaniye lobno-nosovogo soust'ya s pomoshch'yu ustroystva, obladayushchego efektom pamyati formy / A.V. Starokha, V.V. Kovryzhnykh, T.Yu. Serikova, L.A. Monasevich. // Zhurn. ushnykh, nosovykh i gorlovykh bolezney. – 1987. – №6. – S. 69-71.  
 7. Tarasova N.V. Otdalennyye rezul'taty endonazalnogo vskrytiya lobnoy pazukhi s plastikoy iskusstvennogo otverstiya / Tarasova N.V. // Ros. Rinol. – 2011. – №2. – S. 18-19.  
 8. Shtamberger KH. Endoskopicheskaya diagnostika i khirurgiya pri zabolovaniyakh pridatochnykh pazukh nosa i peredney chasti osnovaniya cherepa. – Tuttingen: «Braun-Druk», 1996. – 82 s.  
 9. Khalid A.N., Smith T.L., Anderson J.C., Mace J., Sautter N.B. Fracture of bony lamellae within the frontal recess after balloon catheter dilatation. Am J Rhinol Allergy 2010. – 24: 1. – P. 55-59.  
 10. Sowerby L.J. Endoscopic frontal sinus septectomy in the treatment of unilateral frontal sinusitis: revisiting an open technique. / L.J.Sowerby, S.D.MacNeil, E.D. Wright // J Otolaryngol Head Neck Surg. – 2009. – 38. – №6. – P. 652-654.

Матеріал надійшов до редакції 09.02.2017



© Ждан В.М., Кітура О.Є., Кітура Є.М., Бабаніна М.Ю., Волченко В.Г., Ткаченко М.В., Гордієнко О.В., Мороз Т.В.  
УДК 616.12-008.46-002.2-053.9

## ПАЦІЄНТ ПОХИЛОГО ВІКУ ІЗ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ В ЗАГАЛЬНОЛІКАРСЬКІЙ ПРАКТИЦІ\*

Ждан В.М., Кітура О.Є., Кітура Є.М., Бабаніна М.Ю., Волченко В.Г., Ткаченко М.В., Гордієнко О.В., Мороз Т.В.\*

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

\*Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського, м. Полтава

*В статтю освітаються особливості течення серцевої недостаточності у пацієнтів похилого віку, питання фармакотерапії хронічної серцевої недостаточності, розглядаються особливості патогенетичної терапії β-адреноблокаторами та інгібіторами АПФ, а також діуретиками та серцевими глікозидами.*

**Ключевые слова:** серцева недостаточність, β-адреноблокатори, інгібітори АПФ, дигоксин, діуретики.

За результатами популяційних досліджень, в розвинених країнах світу середній вік пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) коливається від 70 до 75 років [6,7]. Згідно даних Американської асоціації кардіологів ХСН 12-15 млн. амбулаторних звернень щорічно пов'язані з ХСН. Про серйозність прогнозу клінічно маніфестованої ХСН свідчить те, що приблизно половина таких пацієнтів вмирають протягом 4-х років, а серед хворих з тяжкою ХСН 25-50% хворих похилого віку помирають протягом 1 року. Отже, ХСН – це в першу чергу проблема осіб похилого та старечого віку, частка яких в розвинених країнах має явну тенденцію до збільшення.

Особливістю ХСН у осіб похилого є її поліетіологічний характер; найчастіше етіологічними факторами ХСН в старших вікових групах є ішемічна хвороба серця (ІХС), АГ, їх поєднання і цукровий діабет (ЦД) 2-го типу [5]. Одночасно також нерідко виявляють клапанні вади серця, зокрема аортальний стеноз, сенильний амілоїдоз, фібриляція передсердь (ФП) або ниркова недостатність, які можуть бути основною причиною ХСН або усугубляти її. Сприяють розвитку ХСН притаманні старінню специфічні фізіологічні зміни серцево-судинної системи, а також інших органів і систем. Зниження загальної кількості кардіоміоцитів і розростання сполучної тканини в серцевому м'язі (в тому числі накопичення амілоїду) з віком призводять до підвищення жорсткості міокарда, помірної фізіологічної гіпертрофії з формуванням діастолічної дисфункції шлуночків. Фіброз і ферменту (ІАПФ), блокатори кальцифікація клапанів, порушення збудливості і провідності, що виникають при зменшенні кількості функціонуючих клітин в синусовому вузлі і провідній системі серця, призводять до зниження систолічної функції міокарда. Особливе значення в розвитку ХСН при старінні мають порушення видільної функції нирок, ниркова дисфункція відмічена у 20% пацієнтів похилого віку.

У пацієнтів старшого віку ХСН є вкрай рідко є ізолюваною патологією, частіше поєднується, як мінімум, з трьома, а у 25% хворих – з шістьма і більш супутніми захворюваннями [2,11].

Важливе клінічне значення має та обставина, що з віком значно зменшується частка хворих з ХСН із систолічною дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ), і одночасно збільшується частка хворих з ХСН збереженою систолічною функцією ЛШ. Так, за деякими спостереженнями, СН протікає зі збереженою систолічною функцією ЛШ у 6% хворих молодших 60 років і у 40% хворих старше 70 років [9]. Ці дані узгоджуються з результатами великого популяційного дослідження виконаного в США, – National Heart Failure Project (2003 рік), в якому показано, що ХСН із збереженою систолічною функцією ЛШ зустрічається більш ніж у 50% жінок старше 65 років, але лише приблизно у третини чоловіків того ж віку. Важливо також звернути увагу на те, що у літніх людей з СН частіше зустрічається фібриляція передсердь (ФП). У дослідженні ATRIA (2001) було показано, що близько 70% всіх хворих з ФП – це особи старше 65 років, 50% – старше 75 років. При цьому в популяції хворих ХСН ризик ФП становить від 10 до 30%.

Метою лікування ХСН у пацієнтів старших вікових груп залишаються контроль факторів ризику, зменшення симптомів, поліпшення якості життя, скорочення числа госпіталізацій і, по можливості, поліпшення прогнозу [2,4,5].

Основою тривалої медикаментозної терапії ХСН на сьогоднішній день є препарати, дія яких спрямована на зниження нейрогуморальної активності ренін-ангіотензин-альдостеронової (РААС), симпатoadrenalової систем: інгібітори ангіотензинперетворюючого β-адренорецепторів (β-АВ), антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМР), а також дігосин, діуретики. Існуюча доказова база свідчить про те, що призначення препаратів зазначених класів сприяє не тільки поліпшенню якості, але і збільшенню тривалості життя пацієнтів з ХСН [1,2,4].

Слід враховувати, що є препарати, які не розраховані до призначення при ХСН у літніх: нестероїдні протизапальні засоби, кортикостероїди, антиаритмічні препарати І класу (хінідин, дизопірамід, етацин, етмозин і ін.).

ІАПФ широко використовуються в терапії ХСН похилого віку. Сприятливий вплив ІАПФ при ХСН

\*Цитування при атестації кадрів: Ждан В.М., Кітура О.Є., Кітура Є.М., Бабаніна М.Ю., Волченко В.Г., Ткаченко М.В., Гордієнко О.В., Мороз Т.В. Пацієнт похилого віку із хронічною серцевою недостатністю в загальнолікарській практиці // Проблеми екології та медицини. – 2016. – Т. 20, № 5-6. – С. 25–27.

доведено в багаточисленних широкомасштабних плацебо-контрольованих дослідженнях (CONSENSUS, SOLVD SAVE інші), які підтвердили здатність цієї групи препаратів не тільки покращувати клінічний стан, але і продовжувати життя пацієнтів із ХСН. У той же час, з віком зростає кількість випадків виникнення асоційованих з прийомом ІАПФ ортостатичних гіпотензій і, особливо, азотемії і гіперкаліємії. Тому у хворих літнього віку при титруванні доз ІАПФ необхідно особливо ретельно контролювати артеріальний тиск і відповідні лабораторні показники. Лікування слід починати з мінімальних доз: еналаприл – 2,5 мг 2 рази, квінаприл – 2,5 мг рази, периндоприл – 2 мг 1 раз, раміприл – 2,5 мг 1 раз. Дози подвоюються кожні 3-7 днів. При необхідності швидкість титрування може бути збільшена або зменшена. ІАПФ показані, у поєднанні з β-АВ усім (за відсутності протипоказів) пацієнтам з клінічними проявами ХСН (NYHA II-IV), що мають ФВ ЛШ < 40-45%.

Блокатори АТІ-ангіотензинових рецепторів (БРА) показані, у поєднанні β-АВ та АМР, усім пацієнтам, які не переносять ІАПФ внаслідок кашлю або ангіоневротичного набряку. В даний час при лікуванні хворих з ХСН і зниженою ФВ може застосовуватися кандесартан, вальсартан. Титрування доз сартанів проводиться за тими ж принципами, що і для ІАПФ, у хворих з ХСН старших вікових груп рідше вдається досягти цільових доз ІАПФ, ніж у більш молодих пацієнтів. До призначення ІАПФ або блокаторів АТІ-ангіотензинових рецепторів слід виключити важку анемію (рівень гемоглобіну нижче 70 г/л), гіперкаліємію (рівень калію вище 5,5 ммоль/л), ниркову недостатність (рівень креатиніну вище 300 мкмоль/л) і двосторонній стеноз ниркових артерій, які нерідко зустрічаються у літніх хворих АГ.

β-адреноблокатори (β-АВ). На теперішній час рекомендується призначати β-АВ усім пацієнтам із стабільною ХСН II - IV ФК з ІАПФ і діуретиками при відсутності протипоказів. β-АВ, що можуть застосовуватися при ХСН із систолічною дисфункцією ЛШ, є бісопролол, карведилол, метопролол-сукцинат CR/XL та небіволлол [4,9]. Карведилол має найбільш переконливі докази щодо ефективності у хворих із значно зниженою (< 25%) ФВ ЛШ, в післяінфарктних пацієнтів з ФВ ЛШ < 40%. Проте на практиці багато лікарів не виконують дані рекомендації – тільки 1/3 хворих СН одержують β-АВ, тоді як ІАПФ призначають 2/3 хворих. Призначати β-АВ рекомендується після стабілізації стану з поступовим збільшенням дози до рекомендованого цільового рівня. Для бісопрололу це 10 мг/добу, для карведилолу – 50 мг/добу, для метопрололу – 200 мг/добу, для небіволлолу – 10 мг/добу. Коли в силу тих чи інших обставин при призначенні препарату неможливо досягти цільової дози, слід зупинитися на досягнутій дозі, але ні в якому разі не відмовлятися від призначення β-АВ [3,4,7]. Необхідно пам'ятати, що титрування дози β-АВ процес суцільно індивідуальний і у кожного пацієнта є своя оптимальна доза.

Нами було встановлено, що переносимість терапії β-АВ залежить від тривалості періоду титрування. У багатьох пацієнтів з тяжкою ХСН виникає потреба у продовженні періоду титрування до 6 місяців, що полегшує досягнення цільової дози препарату і дозволяє зменшити частоту побічних ефектів [3]. Результати SENIORS стали важливим підтвердженням того, що β-АВ позитивно впливають на виживання і клінічні

наслідки і у пацієнтів старшого віку, в тому числі зі збереженою ФВ ЛШ.

Діуретики. При застосуванні сечогінних засобів у осіб старших вікових груп можуть виникати певні клінічні проблеми. Існує вищий ризик розвитку гіпотензії і азотемії на фоні активного діурезу, викликаного застосуванням петльових діуретиків, у зв'язку з цим необхідно починати лікування з низьких доз і ретельно контролювати рівні АТ і креатиніну плазми. Тіазиди малоефективні при швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) менше 30 мл/хв і, з огляду на пропорційне віку фізіологічне зниження ШКФ, застосування їх у літніх пацієнтів в якості монотерапії є менш доцільним. У 1/3 пацієнтів спостерігається нетримання сечі, що передбачає можливість катетеризації сечового міхура на період найбільш активної діуретичної терапії. При тривалому застосуванні діуретиків в осіб похилого віку з ХСН часто розвивається рефрактерність до них.

Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) (спіранолактон, еплеренон) показані, у поєднанні з ІАПФ (за непереносності останніх – із БРА) та з β-АВ, усім пацієнтам з клінічними проявами ХСН (NYHA II-IV), що мають ФВ ЛШ < 35%. за умови відсутності гіперкаліємії і суттєвої дисфункції нирок.

Серцеві глікозиди (дигоксин) в гериатричній практиці при ХСН все рідше використовуються при лікуванні СН у хворих з синусовим ритмом, оскільки з'явилися обґрунтовані сумніви в їхній безпеці, навіть при призначенні в низьких дозах. За даними більшості проспективних нерандомізованих досліджень, застосування дигоксину приблизно в 2 рази збільшує смертність хворих з ХСН, причому у хворих як зі збереженою, так і з порушеною систолічною функцією ЛШ. Тому в діючих національних і європейських рекомендаціях його призначення рекомендовано для контролю симптомів і зменшення випадків госпіталізації при важкій ХСН і зниженні ФВ ЛШ або в поєднанні з тахісистоличною формою ФП. Підтримуюча доза дигоксину у хворих похилого віку повинна складати 1/2-1/4 від звичайної для пацієнтів молодого та зрілого віку, тобто 0,0625-0,125 мг/добу.

*Клінічний випадок:* Хворий С, 70 років, скарги на серцебиття, задишку в спокої, набряки нижніх кінцівок, збільшення живота. Хворіє 20 років на артеріальну гіпертензію (АГ). Об'єктивно: вимушене положення ортопное, акроціаноз, застійні дрібнопухирцеві хрипи в нижніх відділах легень, АТ – 125/70 мм рт.ст., пульс 110 уд./хв., аритмічний, ліва межа серця по передній аксиллярній лінії, права – по парастернальній, тони ослаблені, аритмічні, систолічний шум над усіма точками в області верхівки і III-IV міжребер'ї зліва, печінка виступає на 7-8 см нижче краю реберної дуги. В загальному аналізі сечі – білок сліди; креатинін крові 130 мкмоль/л, ЕХОКС – КДР (кінцевий діастолічний розмір) лівого шлуночка – 70 мм, КСР (кінцевий систолічний розмір) 62 мм, ліве передсердя – 46 мм, фракція викиду (ФВ) – 27%, регургітація над мітральним трикуспідальним клапаном; Rtg-графія органів грудної клітки – кардіомегалія за рахунок збільшення лівого і правого шлуночків, кардіальний застій в легенях. ЕКГ – знижений вольтаж, фібриляція передсердь із ЧСС 100-120/хв. Діагноз: Гіпертонічна хвороба III стадії, ступінь 3, ризик 4 (дуже високий), гіпертензивне серце, постійна форма фібриляції передсердь, СН IIb із систолічною дисфункцією ЛШ, NYHA IV ФК.

Хворому призначена терапія: торасемід 20 мг/добу внутрішньовенно, дігосин 0,25 мг/добу, верошпірон 50 мг/добу, раміприл 2,5 мг/добу; на 8-ий день терапії дозу збільшено до 5,0 мг. Через 7 днів після стабілізації стану хворому було назначено β-АВ карведілол по 3,125 мг 2 рази вдень. Після виписки із стаціонару при повторній консультації стан хворого залишається продовжує лікування амбулаторно дігосин 0,25 мг/добу, раміприл 5,0 мг/добу, варфарин 3,75 мг/добу, торасемід – 10 мг 1 раз вдень, верошпірон 0,25 мг/добу, карведілол по схемі титрування (3,125 мг 2 рази вдень, 6,25мг 2 рази вдень, 12,5мг 2 рази вдень, 25мг ранком і 12,5мг ввечері. Хворий досягнув клінічно переносимої дози 37,5 мг. Через 6 місяців задовільним: набряків немає, показники гемодинаміки задовільні, зменшилися розміри серця, хворий постійно приймає 25 мг карведілолу (це клінічно переносима доза), раміприл 5 мг/добу; верошпірон 0,25 мг/добу, дігосин 0,25 мг/добу.

Незважаючи на досягнення сучасної кардіології, ведення хворих з ХСН похилого віку залишається складним завданням. Кількість таких пацієнтів стає дедалі більше, і практичному лікарю все частіше доводиться приймати непрості клінічні рішення. Ми підготували цю публікацію, щоб звернути увагу практичних лікарів на особливості терапії таких пацієнтів похилого віку.

**Література:**

1. Беленков Ю.Н. Лечение сердечной недостаточности в XXI веке: достижения, вопросы и уроки доказательной медицины / Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. // Кардиология. – 2008. – №2. – С.6-16.
2. Воронков Л. Г. Хронічна серцева недостатність у хворих похилого віку: особливості патогенезу, діагностики та фармакотерапії / Л.Г. Воронков // Серце і судини. – 2005. – № 2. – С. 89-96.
3. Жарінов О.Й. Переносність та ефективність метопрололу та бісопрололу у хворих з хронічною серцевою недостатністю залежно від віку / Жарінов О.Й., Кітура О.Є. // Кардіологу-практику. – 2006 р. – Випуск №1 (4). – С.6-16.
4. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності Асоціації кардіологів України та Української асоціації фахівців із серцевої недостатності. – 2012.
5. Ahmed A. DEFEAT heart failure: clinical manifestations, diagnostic assessment, and etiology of geriatric heart failure // Heart Fail Clin. 2007. Vol. 3, № 4. P. 389-402.
6. Bonneux L., Barendregt J.J., Meeter K. et al. Estimating clinical morbidity due to ischemic heart disease and congestive heart failure: the future rise of heart failure. Am. J. Public Health, 1994;84(1): 20-28.
7. Bristow M.R. p-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. Circulation, 2000;101(5): 558-569.
8. Chen Y.T., Vaccarino V., Williams C.S. et al. Risk factors for heart failure in the elderly: a prospective community-based study. Am. J. Med., 1999;106(6): 605-612.
9. Forman D.E., Coletta D., Kenny D. et al. Clinical issues related to discontinuing digoxin therapy in elderly nursing-home patients // Arch. Intern. Med.- 1991.- Vol. 151.- P. 2194-2198.
10. Imazio M. et al. Management of heart failure in elderly people // Int J Clin Pract. 2008. Vol. 62, № 2. P. 270-280.
11. Robin A. P. et al. Heart failure in older patients // Br J Cardiol. 2006. Vol. 13, №4. P.257-266.

## ENGLISH VERSION: ELDERLY PATIENT WITH CHRONIC HEART FAILURE IN THE GENERAL PRACTICE\*

Zhdan V.V., Kitura O.Ye., Kitura Ye.M., Babanina M.Yu., Volchenko V.G., Tkachenko M.V.

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava

*The paper elucidates the peculiarities of heart failure course in elderly patients, as well as issues of pharmacotherapy, chronic heart failure. Features of the pathogenetic therapy of  $\beta$ -blockers and ACE inhibitors, as well as diuretics and cardiac glycosides have been considered.*

**Keywords:** heart failure,  $\beta$ -blockers, ACE inhibitors, digoxin, diuretics.

Findings of the population study show that the average age of patients with chronic heart failure (CHF), residing in the countries with high-income economies, ranges from 70 to 75 years [6,7]. Data from the American Heart Association report about 12-15 million CHF-related outpatient attendances. Almost half of such patients die within 4 years and 25-50% of elderly patients, suffering from the severe CHF die within one year, indicating about the serious prognosis of the clinically manifested CHF. Consequently, CHF is primarily the problem of the elderly and senile people, number of which is tending to increase in the developed countries.

Peculiarity of the CHF in elderly people is its polyetiologic nature; the major etiologic factors of CHF in elderly people are ischemic heart disease (IHD), hypertension and their combination, and Type 2 diabetes mellitus [5]. Likewise, heart valve disease, namely, aortic valve stenosis, senile amyloidosis, atrial fibrillation or kidney failure can be the leading cause for CHF or aggravate it. Specific physiological alterations of the cardiovascular system, as well as other organs and systems which are inherently related to elderly patients can promote the development of CHF. With age the decrease of the total amount of cardiac myocytes and overgrowth of connective tissue in the heart muscle (including accumulation of amyloid) leads to the enhanced stiffness of the myocardium, moderate physiological hypertrophy with the formation of diastolic ventricular dysfunction. Valve fibrosis and calcification, impaired excitability and conductivity occurred in decreased number of functional cells in the sinoatrial node and cardiac conduction system, results in reduced systolic myocardial function. Impairment of excretory function of kidneys is of particular importance in the development of CHF in elderly people. Kidney dysfunction is registered in 20% of elderly patients.

Rarely CHF in elderly people is an isolated pathology and it is often associated with minimum three, and in 25% of patients with six and more concomitant diseases. [2,11].

Notably, the share of CHF patients with left ventricular (LV) systolic dysfunction significantly decreases with age, whereas the share of CHF patients with preserved LV systolic function is increasing. In this regard, some observations show that HF progresses with preserved LV systolic function in 6% of patients under 60 years old and in 40% patients over 70 years [9]. The data is confirmed with the results of the extensive population study made in the USA (National Heart Failure Project (2003)), which shows that CHF with preserved LV systolic function is more common in 50% of women aged over 65 years, and in approximately 1/3 of male population of the same age.

Of note, older people with HF experience atrial fibrillation more often. The ATRIA study (2001) showed that nearly 70% of all patients with AF constitute individuals aged over 65 years, and individuals over 75 years old constitute 50%. In this way the risk for AF in the population of CHF patients accounts for 10 to 30%.

Treatment of older patients with CHF is still aimed at the monitoring of risk factors, lessening of the symptoms, improvement of quality of life, reduction of hospital admissions and improvement of the prognosis, if possible [2,4,5].

Currently, the prolonged drug treatment is based on prescription of medications reducing the neurohumoral activity of renin-angiotensin-aldosterone (RAAS), sympathoadrenal systems, namely, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, beta-blockers ( $\beta$ -AB), mineralocorticoid-receptor antagonists (MRA), as well as Digoxin and diuretics. The existed evidence-based data shows that prescription of the abovementioned agents promotes the improvement of quality of life and increase in life expectancy of CHF patients [1,2,4].

It should be taken into account that such medications as nonsteroidal anti-inflammatory agents, corticosteroids, Class I antidysrhythmic drugs (chinidinum, disopyramidum, ethacyzin, aetmozinum, etc.) are not intended for prescription in elderly with CHF.

ACE inhibitors have been extensively used in treatment of CHF in older people. Positive effect of the ACE inhibitors in CHF has been proved in numerous extensive placebo-controlled trials (CONSENSUS, SOLVD SAVE, and others) that verified the properties of this group of drugs not only to improve the clinical condition but to prolong the life expectancy of patients with CHF. At the same time the number of cases of occurrence of ACE inhibitors-associated postural hypotension and especially azotaemia and hyperpotassemia is increasing with age. Therefore, in titration of ACE inhibitors doses elderly patients should be undergone more thorough monitoring of blood pressure and corresponding laboratory indices. Treatment should be started with minimal doses: enalapril at 2.5 mg twice a day, quinapril at 2.5 mg twice daily, perindoprilum at 2 mg once daily, ramiprilum at 2.5 mg once daily. Doses should be doubled every 3-7 days. The rate of titration can be increased or decreased, if necessary. ACE inhibitors, supplemented with  $\beta$ -AB, are indicated to all patients (unless there are contraindications) with clinical manifestations of CHF (NYHA II-IV), with left ventricular ejection fraction < 40-45%.

Angiotensin II receptor blockers (ARBs), supplemented with  $\beta$ -AB and MRA, are indicated to all patients with ACE inhibitors intolerance due to cough or an-

\* To cite this English version: Zhdan V.V., Kitura O.Ye., Kitura Ye.M., Babanina M.Yu., Volchenko V.G., Tkachenko M.V. Elderly patient with chronic heart failure in the general practice // Problemy ekologii ta medytsyny. - 2016. - Vol 20, № 3-4. - P. 28-30.

gioneurotic edema. Currently, medical treatment of CHF patients with lowered ejection fraction can involve candesartan, valsartan. Titration of doses of sartans is made in the similar way to titration of doses for ACE inhibitors. Elderly patients with CHF are less commonly managed to achieve the target doses of ACE inhibitors as compared with younger patients. Before start of ACE inhibitors or ARBs prescription a severe anemia (hemoglobin < 70 g/L), hyperpotassemia (potassium > 5.5 mmol/L), kidney failure (creatinine > 300  $\mu$ mol/L) and renal artery stenosis of both renal arteries should be excluded in elderly patients with arterial hypertension.

$\beta$ -blockers ( $\beta$ -AB). Currently, the prescription of  $\beta$ -AB, supplemented with ACE inhibitors and diuretics, is recommended to all patients with persistent Functional Class II - IV CHF, unless there are contraindications. Such  $\beta$ -AB, as bisoprololum, carvedilolum, metoprolol succinate CR/XL and nebivololum can be used in CHF with LV systolic dysfunction [4,9]. Carvedilolum has the most convincing evidence as to its effectiveness in patients with significantly lowered (< 25%) left ventricular ejection fraction, and in postinfarction patients with left ventricular ejection fraction < 40%. However, the practice shows that a fair amount of doctors do not adhere to the recommendations; only 1/3 of patients with HF are prescribed with  $\beta$ -AB, whereas ACE inhibitors are prescribed to 2/3 of patients. It is recommended to prescribe  $\beta$ -blockers after a patient's condition has stabilized with gradual increase of the dose to the recommended target level. It is 10 mg/daily for bisoprololum, 50 mg/daily for carvedilolum, 200 mg/daily for metoprolol and 10 mg/daily for nebivololum. In case when, under some circumstances, it is not possible to reach the target dose while prescribing the medication one should stop at the reached dose but on no condition refuse to be prescribed with  $\beta$ -AB [3,4,7]. Importantly, the titration of  $\beta$ -AB dose is a very individual process and each patient has its own optimum dose.

We have established that tolerance of  $\beta$ -AB therapy depends on the duration of the titration period. A great majority of patients with severe CHF requires prolongation of the period of titration to 6 months that makes it easy to reach the target dose of the medication and enables to reduce the frequency of side effects [3]. The results of the SENIORS study were the noteworthy evidence for positive effect of  $\beta$ -AB on survival and clinical aftermath in elderly patients, including patients with preserved left ventricular ejection fraction.

Diuretics. The use of diuretics can cause certain clinical problems in older people. There is a higher risk for the development of hypotension and azotemia associated with active diuresis, caused by the use of loop diuretics that requires start of treatment with low doses and thorough monitoring of blood pressure and plasma creatinine. Thiazides are less effective in glomerular filtration rate (GFR) less than 30 ml/min, and considering the age-related physiological lowering of GFR, their use in elderly patients as a monotherapy is less reasonable. Urinary incontinence that involves the possibility of bladder catheterization during the most active diuretic therapy is observed in 1/3 of patients. In prolonged use of diuretics, the elderly patients with CHF can develop adiphoria to them.

Mineralocorticoid-receptor antagonists (MRA) (spironolactone, eplerenone), supplemented with ACE inhibitors (in case of intolerance of the latter, with ARBs) and  $\beta$ -AB, are indicated to all patients with clinical manifesta-

tions of CHF (NYHA II-IV) with left ventricular ejection fraction < 35%, unless hyperpotassemia and severe renal dysfunction is presented.

In CHF geriatric practice cardiac glycosides (digoxin) are less frequently used in treatment of HF in patients with sinus rhythm, since their nonhazardous effect even in prescription of low doses is reasonably doubted. Findings of major prospective non-randomized studies show that the use of digoxin twice heightens the mortality of CHF patients, including patients with both persevered and impaired LV systolic function. Therefore, the current national and European guidelines recommend its prescription to monitor the symptoms and reduce cases of hospitalization in the severe CHF and lowering of the left ventricular ejection fraction or in combination with tachysystolic form of atrial fibrillation. Maintenance digoxin dose in elderly patients should constitute 1/2-1/4 from the regular dose for young and adult patients, i.e., 0, 0625-0.125 mg/day.

*Clinical case:* 70 year-old patient S. presented with complaints of palpitations, dyspnea at rest, edema of the lower extremities, and enlargement of abdomen. The patient has been suffering from arterial hypertension for 20 years. On examination: enforced position orthopnea, acrocyanosis, congestive fine rales in the lower parts of the lungs, blood pressure 125/70 mm Hg, pulse 110 beats/min, arrhythmic, left heart border is on the anterior axillary furrow, right heart border is on the parasternal furrow, tones are weak, arrhythmic, systolic murmur over all points in the area of the top and III-IV intercostal space on the left, the liver performs at 7-8 cm below the edge of the rib arch. Urinalysis test showed protein traces; blood creatinine 130  $\mu$ mol/L. Echo cardioscopy demonstrated end-diastolic size of the left heart ventricle 70 mm, end-systolic size 62 mm, left atrium 46 mm, ejection fraction 27%, regurgitation over the mitral tricuspid valves; Chest Rtg-graphy showed megalocardia due to the enlargement of the left and right ventricles, cardiac congestion in the lungs. ECG demonstrated reduced voltage, atrial fibrillation with heart rate of 100-120/min. Diagnosis: stage 3 hypertension, risk 4 (very high), hypertensive heart, permanent form of atrial fibrillation, HF 11B with LV systolic dysfunction, NYHA FC IV.

The patient was treated with torasemidum at 20 mg/daily intravenously, digoxin at 0.25 mg/daily, verospiron at 50 mg/daily, ramipril at 2.5 mg/daily; on the day 8 of the therapy the dose was increased to 5.0 mg. Following the 7 days, after the patient's condition stabilized,  $\beta$ -AB carvedilolum was prescribed at 3.125 mg twice daily. After discharge from the hospital the patient continues outpatient treatment with digoxin at 0.25 mg/daily, ramipril at 5.0 mg/daily, warfarin at 3.75 mg/daily, torasemidum at 10 mg once a day, verospiron at 0.25 mg/daily, carvedilolum according to titration scheme (3.125 mg twice daily, 6.25 mg twice daily, 12.5 mg twice daily, 25 mg in the morning and 12.5 mg in the evening). The patient has reached a clinically tolerant dose at 37.5 mg. After 6 months the repeated examination showed patient's satisfactory condition with no edema, satisfactory hemodynamic rates, diminished size of the heart; the patient continuously takes carvedilolum at 25 mg (it is a clinically tolerant dose), ramipril at 5 mg/day; verospiron at 0.25 mg/day, digoxin at 0.25 mg/day.

Notwithstanding the achievements of the contemporary cardiology, management of elderly people with CHF remains a difficult task. The number of such patients is increasing and a general practitioner has to make com-

plicated clinical decisions more frequently. We have prepared this publication to draw attention of general practitioners to the features of therapy of elderly patients.

#### References

1. Belenkov Yu.N. Lechenie serdechnoy nedostatochnosti v XXI veke: dostizheniya, voprosyi i uroki dokazatel'noy meditsiny / Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu. // Kardiologiya. – 2008. – No. 2. – S.6-16.
2. Voronkov L. G. Hronichna sertseva nedostatnist u hvorih pohilogo viku: osoblivosti patogenezu, diagnostiki ta farmakoterapiyi / L.G. Voronkov // Sertse i sudini. – 2005. – No. 2. – S. 89-96.
3. Zharinov O.Y. Perenosnist ta efektnist metoprololu ta bisoprololu u hvorih z hronichnoyu sertsevoyu nedostatnistyu zalezno vid viku / Zharinov O.Y., Kitura O.E. // Kardiologu-praktiku. – 2006 r. – Vipusk No. 1 (4). – S.6-16.
4. Rekomendatsiyi z diagnostiki ta likuvannya hronichnoyi sertsevoyi nedostatnosti Asotsiatsiyi kardiologiv Ukrayini ta Ukrayinskoyi asotsiatsiyi fahivtsiv iz sertsevoyi nedostatnosti. – 2012.
5. Ahmed A. DEFEAT heart failure: clinical manifestations, diagnostic assessment, and etiology of geriatric heart failure // Heart Fail Clin. 2007. Vol. 3, № 4. P. 389-402.
6. Bonneux L., Barendregt J.J., Meeter K. et al. Estimating clinical morbidity due to ischemic heart disease and congestive heart failure: the future rise of heart failure. Am. J. Public Health, 1994;84(1): 20-28.
7. Bristow M.R. p-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. Circulation, 2000;101(5): 558-569.
8. Chen Y.T., Vaccarino V., Williams C.S. et al. Risk factors for heart failure in the elderly: a prospective community-based study. Am. J. Med., 1999;106(6): 605-612.
9. Forman D.E., Coletta D., Kenny D. et al. Clinical issues related to discontinuing digoxin therapy in elderly nursing-home patients // Arch. Intern. Med.- 1991.- Vol. 151.- P. 2194-2198.
10. Imazio M. et al. Management of heart failure in elderly people // Int J Clin Pract. 2008. Vol. 62, № 2. P. 270-280.
11. Robin A. P. et al. Heart failure in older patients // Br J Cardiol. 2006. Vol. 13, №4. P.257-266.

*Матеріал надійшов до редакції 10.0.2017*

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

© Колісник І.Л.

УДК 616.36–018.1–099–092.9:612.015.1

### СТАН АНТИОКСИЛЮВАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ПІД ВПЛИВОМ МАЛИХ ДОЗ ФТОРИДУ НАТРІЮ\*

Колісник І.Л.

Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

*На крысах популяции Вистар исследовано, в подостром опыте, действие малых субтоксических доз фторида натрия на антиокислительную активность печени. Об интенсивности перекисного окисления липидов судили по содержанию его молекулярных продуктов - диеновых конъюгатов (ДК), ТБК-реактантов и шифовых оснований в гомогенате печени крыс (N = 30), которым вводили малые субтоксической дозы фторида натрия. Изучено, что пероральное введение крысам фторида натрия в дозах 1/10 и 1/100 LD50 способствует повышению содержания диеновых конъюгатов во все сроки наблюдения. В печени крыс, с 20-го дня, четко определялось постепенное повышение уровня ТБК-реактантов и шифовых оснований. Выявлено повышение уровня оценочного показателя интенсивности хемилюминисценции (ХЛ) на 37 и 134% в случае действия фторида натрия в дозе 1/10 LD50 соответственно.*

**Ключевые слова:** свободнорадикальные процессы, фторид натрия, печень крыс.

Вивчення тонких механізмів адаптації біологічних систем є важливою складовою сучасної патофізіології. Системно-антисистемна взаємодія біологічних процесів організму регулює і відповідає за нормальну життєдіяльність теплокровних. Порушення стану антиоксидантної системи організму пов'язано з формуванням патологічних процесів. За думкою багатьох дослідників, у розвитку метаболічно обумовлених захворювань виступає активація вільно радикальних процесів та перекисного окислення ліпідів. [1,2,3,4]. Порушення антиокислювальної системи печінки впливатиме на резистентність організму до факторів довкілля, зокрема хімічних чинників, які можуть діяти безпосередньо як природний фактор або завдяки діяльності людини і призводити до порушень систем та функцій організму та створювати умови для передчасного старіння. [9,10,11].

Враховуючи вищенаведене, метою дослідження було вивчення стану системи антирадикального та антиперекисного захисту печінки щурів популяції Вістар, які отримували малі дози фториду натрію.

#### Матеріали і методи дослідження

В роботі були задіяні тварини - статевозрілі щури лінії Wistar – вагою 180-220 г. Перорально вранці натщесерце, одноразово, в стандартних умовах віварію, щурам вводили за допомогою зонда водні розчини

фториду натрію (ФН) протягом 60 діб у дозах 1/10, 1/100 і 1/1000 LD<sub>50</sub>, що відповідно становило 20 мг/кг, 2 мг/кг та 0,2 мг/кг маси тіла (середньолетальна доза ФН для щурів, отримана перорально, становить 200 мг/кг). Тваринам контрольної групи вводили відповідні об'єми питної води. Дослідження показників проводили через 10, 20, 30, 50 і 60 діб після початку експерименту. У кожній групі було по 10 тварин. Забій проводили шляхом декапітації гільйотинним ножом, попередньо анестезуючи тіопенталом натрію у дозі 50 мг/кг маси.

Рівень вільнорадикальних процесів у печінці щурів, яким протягом 60-ти діб вводили ФН у дозах 1/10 і 1/100 LD<sub>50</sub>, оцінювали за інтенсивністю H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-індукованої хемілюмінесценції [7]. Вміст дієнових кон'югатів у гомогенаті печінки щурів оцінювали спектрофотометрично [5,6,7]. Вміст дієнових кон'югатів розраховували, виходячи з коефіцієнта молярної екстинкції  $\varepsilon=2,2 \cdot 10^5$  моль<sup>-1</sup>см<sup>-1</sup>. Вміст ТБК-реактантів у гомогенаті печінки щурів визначали за реакцією між малоновим діальдегідом і тіобарбітуровою кислотою (ТБК), яка при високій температурі та кислому середовищі відбувається з утворенням забарвленого триметинового комплексу з максимумом поглинання при довжині хвилі 532 нм [7]. Кількість ТБК-реактантів розраховували, виходячи з молярного коефіцієнта

\* Цитування при атестації кадрів: Колісник І.Л. Стан антиокислювальної активності печінки щурів під впливом малих доз фториду натрію // Проблеми екології і медицини. – 2016. – Т. 20, № 5-6. – С. 31–36.

екстинкції  $\epsilon=1,56 \cdot 10^5$  моль<sup>-1</sup>см<sup>-1</sup>. Рівень шифових основ - продуктів взаємодії карбонільних сполук і аміногруп білків, амінокислот, нуклеїнових кислот – визначали у гомогенаті печінки спектрофлюориметрично при довжині хвилі збудження 360 нм і довжині хвилі емісії 430 нм з попереднім екстрагуванням сумішшю Фолча (хлороформ-метанол) [8].

Статистичний аналіз результатів проводився за допомогою комп'ютерного пакета прикладних програм для обробки статистичної інформації Statistica 6.1 (StatSoft, Inc., США).

### Результати та їх обговорення

Оцінювали рівень вільнорадикальних процесів за (табл.1). Інтенсивність H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-індукованої хемілюмінесценції (ХЛ) вимірювали на 10 і 20-ту добу (протягом 60-ти діб) експерименту у печінці щурів, яким вводили ФН у дозах 1/10 і 1/100 LD<sub>50</sub>. Виявлено, статистично значиме (p<0,001) по відношенню до контролю, підвищення рівня оціночного показника інтенсивності ХЛ відповідно до доз на 37 і 134 %. Цікавим виявився той факт, що на 60-ту добу перорального введення щуром ФН у дозі 1/10 LD<sub>50</sub> відбувалося статистично значиме (p<0,001) зниження на 33 % рівня інтенсивності ХЛ у печінці щурів порівняно з контролем.

Таблиця 1

Інтенсивність H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-індукованої хемілюмінесценції у гомогенаті печінки щурів при дії фториду натрію у субтоксичних дозах (n=10; Me [25%; 75%] або M±s)

Доба спостереження	Інтенсивність хемілюмінесценції, імп/с		
	контроль	доза, LD <sub>50</sub>	
		1/10	1/100
10	294±23,5	403±29,5 p<0,001	398 [320; 418] p=0,002
20	296 [280; 335]	707±26,2 p<0,001	428 [415; 440] p<0,001
30	321±14,0	650 [638; 689] p=0,003	598 [575; 607] p<0,001
50	317±18,1	539 [498; 550] p<0,001	445 [432; 487] p<0,001
60	343±14,5	229±19,9 p<0,001	409±19,7 p<0,001

Примітка: p – рівень статистичної значущості по відношенню до контролю

Дія ФН у дозі 1/100 LD<sub>50</sub> супроводжувалася достовірно значимим (p≤0,002) при зіставленні з контролем підвищенням інтенсивності надслабкого світіння у всі терміни спостереження, особливо виражене на 30-ту добу - в середньому на 85 %. У наступні терміни рівень інтенсивності ХЛ у печінці щурів поступово знижувався і на 60-ту добу введення ФН становив 19 % підвищення в порівнянні з контролем.

Доведено, що будь-які порушення рухомої рівноваги між про- та антиоксидантами при багатьох патологічних станах організму відображаються на інтенсивності ХЛ біосубстратів [7,8]. Ураховуючи це, підвищення інтенсивності ХЛ гомогенату печінки щурів за дії ФН у дозах 1/10 і 1/100 LD<sub>50</sub> можна пояснити зсувом прооксидантно-антиоксидантної рівноваги у бік підвищеного утворення прооксидантів, зокрема АФК. Але останнім часом у літературі дуже широко дискутується факт участі АФК у передачі сигналу від рецепторів до клітинного ядра та існування залежної від АФК регуляторної редокс-сигнальної системи [6;7;8]. Особливістю останньої є властивість АФК викликати експресію генів, продукти яких мають антиоксидантну активність, що призводить до підвищення буферної ємності та відновлення редокс-гомеостазу. Однак тривала генерація аномально значної кількості АФК може призвести до стійких змін в трансдукції сиг-

налу та експресії генів, порушенню редокс-балансу клітини, розвитку оксидативного стресу, дисрегуляції апоптозу і, як наслідок, розвитку патологічних станів. Окремо слід підкреслити той факт, що АФК у значній кількості виступають як індуктори окислювального пошкодження основних макромолекул клітин, у першу чергу білків, з порушенням їх функціональної активності [9]. Зміна будь-якого компоненту редокс-гомеостазу призводить до його дисбалансу, розвитку компенсаторних реакцій на локальному рівні, що ймовірно виникає й за умов дії на щурів ФН і відображається підвищенням інтенсивності ХЛ. Неспецифічність та розповсюдженість оксидативного стресу у клітинах спричиняє використання енергетичних субстратів та важливих білків для збалансування редокс-системи. Залежно від тривалості оксидативного стресу та функціональних резервів антиоксидантної системи відбуваються виснаження репараційних та адаптаційних можливостей організму, що ймовірно відбувається на 60-ту добу перорального введення ФН у дозі 1/10 LD<sub>50</sub> і підтверджується зниженням інтенсивності ХЛ у гомогенаті печінки щурів.

Динаміку змін інтенсивності ХЛ у печінці щурів у відсотковому відношенні до контролю наведено на рисунку 1.



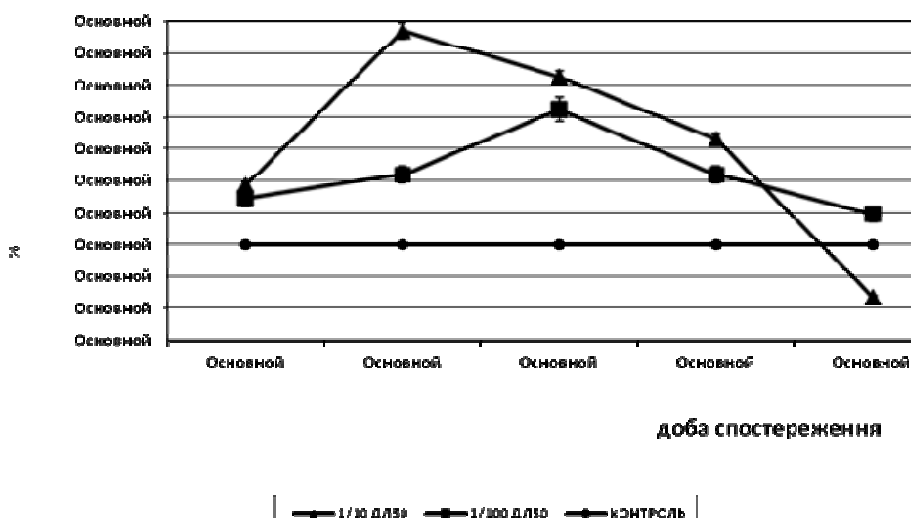


Рис. 1. Динаміка змін інтенсивності ХЛ у печінці щурів при токсифікації фторидом натрію у дозах 1/10 і 1/100 LD<sub>50</sub>

Про інтенсивність перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) у печінці щурів, яким тривалий час перорально вводили ФН у дозах 1/10 і 1/100 LD<sub>50</sub>, судили за вміс-

том його молекулярних продуктів – дієнових кон'югатів (ДК), ТБК-реактантів і шифових основ (табл. 2).

Таблиця 2  
Вміст продуктів перекисного окислення ліпідів у гомогенаті печінки щурів при дії фториду натрію у субтоксичних дозах (n=10; Me [25%; 75%] або M±s)

Доза	Доба спостереження	Дієнові кон'югати нМ/мг білка	ТБК-реактанти нМ/мг білка	Шифови основи ум.од/мг ліпідів
1/10 ДЛ50	10	9,09±0,88 p<0,001	0,70±0,07 p=0,059	0,37 [0,28; 0,40] p=0,545
	20	8,12±0,88 p<0,001	0,91±0,08 p=0,001	0,33 [0,20; 0,47] p=0,290
	30	7,64±0,60 p<0,001	1,04±0,12 p=0,001	1,08 [0,90; 1,15] p<0,001
	50	6,9 [6,2; 7,8] p<0,001	1,45±0,15 p<0,001	1,53±0,16 p<0,001
	60	6,2 [5,9; 7,2] p<0,001	1,76±0,16 p<0,001	1,83 [1,50; 1,91] p<0,001
1/100 ДЛ50	10	7,65 [6,94 8,5] p=0,001	0,66 [0,60; 0,70] p=0,199	0,29±0,07 p=0,791
	20	8,75 [8,54 9,8] p<0,001	0,89 [0,75; 0,94] p=0,019	0,24 [0,20; 0,33] p=0,821
	30	7,35 [6,64 8,0] p<0,001	1,28±0,11 p=0,002	0,79±0,15 p<0,001
	50	6,8 [6,0; 7,2] p<0,001	1,38±0,04 p<0,001	0,90±0,12 p<0,001
	60	6,30±0,72 p=0,002	1,49±0,12 p<0,001	0,97±0,09 p<0,001
Конт-роль	10	2,49±0,54	0,58 [0,52; 0,69]	0,33 [0,19; 0,50]
	20	2,5 [2,3; 2,8]	0,72±0,13	0,29±0,15
	30	2,9 [2,5; 3,2]	0,75 [0,59; 0,86]	0,39±0,09
	50	2,68±0,58	0,81±0,12	0,33±0,10
	60	3,15 [2,8; 3,5]	0,74 [0,65; 0,88]	0,36±0,07

Примітка: p – рівень статистичної значущості по відношенню до контролю

Одержані результати свідчили, що пероральне введення щурам ФН у дозах 1/10 і 1/100 LD<sub>50</sub> сприяє статистично значимому (p<0,002) по відношенню до контрольної групи тварин підвищенню вмісту ДК у всі терміни спостереження. У випадку дози 1/10 LD<sub>50</sub>

найбільш суттєвим збільшення цього показника спостерігалось на 10-ту добу експерименту – на 265 %, а у випадку дози 1/100 LD<sub>50</sub> – на 20-ту добу в середньому на 234 % (рис. 2).

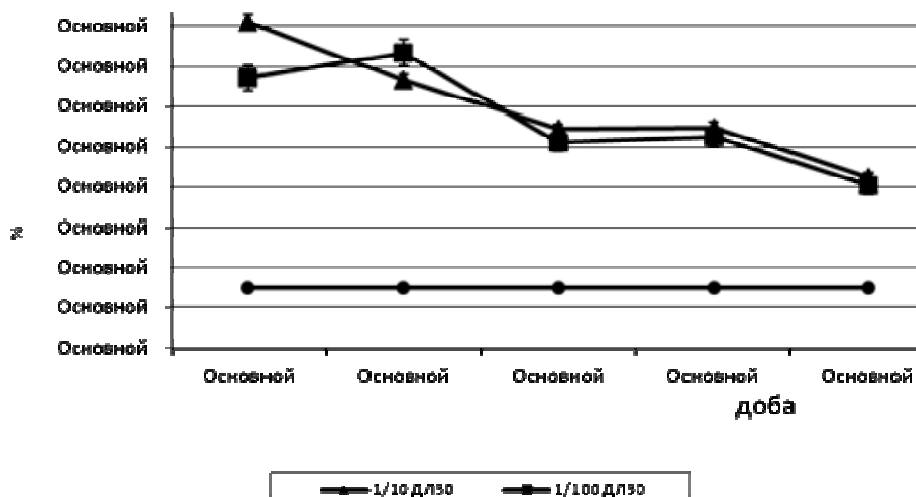


Рис. 2. Динаміка змін вмісту дієнових кон'югатів у печінці щурів при токсифікації фторидом натрію у дозах 1/10 і 1/100 LD<sub>50</sub>

У печінці щурів, токсифікованих ФН, виявилось також й підвищення вмісту ТБК-реактантів (табл. 2). На 10-ту добу експерименту збільшення рівня показника при зіставленні зі значенням у контролі було недостовірним для обох доз ( $p=0,059$  і  $p=0,199$ ). У випадку дози 1/10 LD<sub>50</sub>, починаючи з 20-ї доби, чітко визначалося

поступове підвищення ( $p \leq 0,001$ ) рівня ТБК-реактантів по відношенню до контролю – на 27, 41, 78, 133 %. Аналогічна динаміка змін була характерна й для дії ФН у дозі 1/100 LD<sub>50</sub> – збільшення ТБК-реактантів становило 19, 73, 70, 99 % відповідно на 20, 30, 50 і 60-ту добу спостереження (рис. 3).

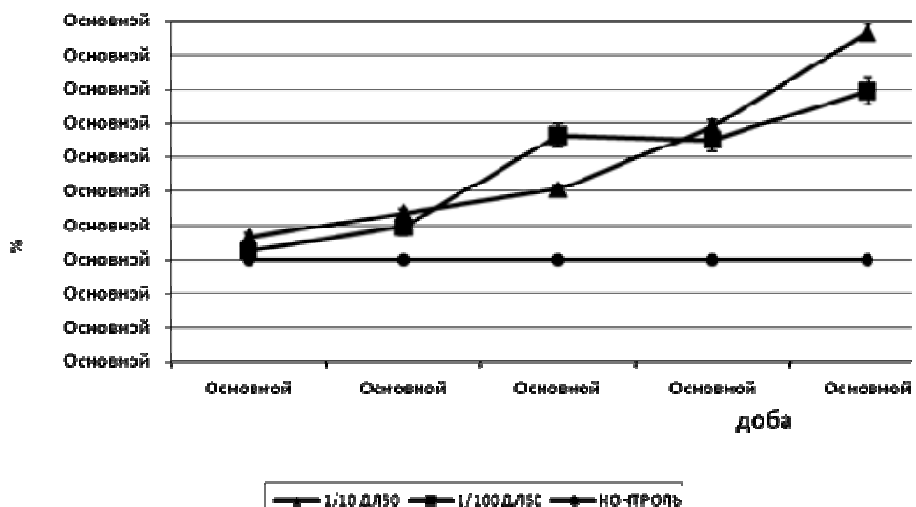


Рис. 3. Динаміка змін вмісту ТБК-реактантів у печінці щурів при токсифікації фторидом натрію у дозах 1/10 і 1/100 LD<sub>50</sub>

На 10 і 20-ту добу дії ФН у дозах 1/10 і 1/100 LD<sub>50</sub> не спостерігалось при порівнянні з контролем статистично значимих змін вмісту кінцевих продуктів ПОЛ – шифових основ. Результати свідчили про суттєве по-

ступове підвищення ( $p < 0,001$ ) рівня цього показника на 30, 50 і 60-ту добу – на 172, 370 і 380 % відповідно. Аналогічну, але менш виражену динаміку виявлено й для дози 1/100 ДЛ50 – на 103, 173 і 169 % (рис. 4).

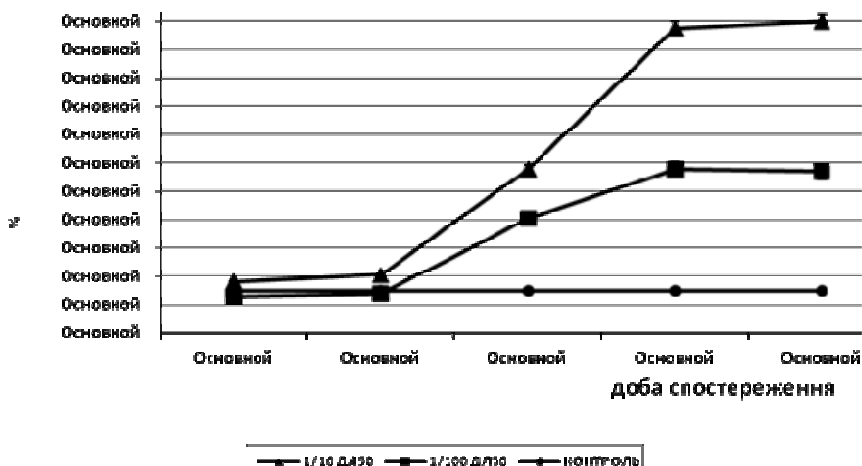


Рис. 4. Динаміка змін вмісту шифових основ у печінці щурів при токсифікації фторидом натрію у дозах 1/10 і 1/100 LD<sub>50</sub>

У цілому одержані результати відображують ініціацію процесу ПОЛ, що можна розглядати як механізм реагування організму щурів на тривалу дію ФН. Динаміка змін вмісту продуктів ПОЛ має певну залежність від строку дії ФН. На початкових етапах (10 і 20-та доба) перорального введення ФН у дозах 1/10 і 1/100 LD<sub>50</sub> реєструється більш виражене збільшення первинних продуктів ПОЛ – ДК, що свідчить про активацію початкового ланцюга процесу. ДК є найбільш нестабільними продуктами ПОЛ, підвищення їх рівня, як правило, відображує значну інтенсивність впливу прооксидантів, наприклад, АФК [10; 11]. Закономірним наслідком активації ПОЛ у печінці щурів за умов дії ФН є підвищення рівня вторинних продуктів – ТБК-реактантів (особливо, починаючи з 30-ї доби), що свідчить про більш інтенсивний та глибокий перебіг про-

цесу. Але у печінці щурів, починаючи з 50-ї доби дії ФН активація ПОЛ більш виражена на рівні утворення кінцевих продуктів – шифових основ, які розглядають як показники хронізації процесів вільно радикального окислення. Вторинні та кінцеві продукти ПОЛ, що виявляються при тривалій дії ФН, так чи інакше сприятимуть порушенню мікроструктури мембран гепатоцитів, їх проникності, зниженню їх ділення та регенерації, а також пригніченню активності ферментів мітохондріального дихального ланцюга та мікросомальної монооксигеназної системи.

Для підтвердження динаміки спрямованості ПОЛ в організмі щурів за умов тривалої дії ФН у дозах 1/10 і 1/100 LD<sub>50</sub> обчислювали коефіцієнт співвідношення шифові основи/(ДК+ТБК-реактанти) (табл. 3).

Таблиця 3  
Коефіцієнт співвідношення шифові основи/(дієни+ТБК-реактанти) у печінці щурів при дії фториду натрію у субтоксичних дозах (n=10; Me [25%; 75%] або M±s)

Доба спостереження	Шифові основи/(дієни+ТБК-реактанти), ум.од.		
	контроль	доза, ДЛ50	
		1/10	1/100
10	0,101±0,043	0,037±0,010 p<0,001	0,036±0,012 p=0,001
20	0,075 [0,053;0,154]	0,038±0,014 p=0,016	0,028±0,008 p=0,005
30	0,105±0,022	0,122±0,017 p=0,096	0,093±0,021 p=0,226
50	0,096±0,036	0,191 [0,160; 0,200] p<0,001	0,112±0,021 p=0,198
60	0,084 [0,071;0,115]	0,202 [0,187; 0,245] p<0,001	0,126±0,014 p=0,008

Примітка: p – рівень статистичної значущості по відношенню до контролю

Доведено статистично значиме (p<0,016) по відношенню до контролю зниження значення коефіцієнта на 10 і 20-ту добу дії ФН у дозі 1/10 ДЛ50 відповідно на 63 і 59 %, тоді як на 30, 50 і 60-ту добу, навпаки, підвищення відповідно на 16, 92 і 120 %. При пероральному введенні ФН у дозі 1/100 LD<sub>50</sub> значення коефіцієнту знижувалося на 10, 20 і 30-ту добу експерименту (відповідно на 69, 70 і 11 %), а на 50 і 60-ту добу – підвищувалося на 17 і 32% по відношенню до значень контролю.

### Висновки

Посилення процесів антиоксидантного захисту ймовірно пов'язане з надлишковою кількістю вільних радикалів та АФК, яке виникає під впливом тривалої дії малих субтоксичних доз фториду натрію. Виявлене підвищення коефіцієнта співвідношення шифові основи/(дієни+ТБК-реактанти) у печінці щурів за дії ФН переконливо свідчить про спрямованість процесу ПОЛ у бік утворення токсичних кінцевих продуктів - шифових основ, а зменшення – про активацію ПОЛ на рівні

утворення первинних і вторинних продуктів. За даними літератури (1-4) така динаміка у печінці антиоксидантного захисту здатно приводить до полімеризації, руйнування, модифікації структур, зміни активності функцій та порушення метаболізму.

#### Література

1. Жуков В.И., Мясоєдов В.В., Пивень В.И., Козин Ю.И. и др. Детергенты-модуляторы радиомиметических эффектов. – Белгород, 2000, - 376 С.
2. Жуков В.И., Попова Л.Д., Зайцева О.В., Кратенко Р.И. и др. Простые и макроциклические эфиры: Научные основы охраны водных объектов. – Харьков, Торнадо, 2000. – 438 С.
3. Щербань Н.Г., Жуков В.И., Мясоєдов В.В., Капустник В.А. Биохимические механизмы радиомиметических эффектов поверхностно-активных веществ. – Харьков «Раритеты Украины», 2012. -126 С.
4. Жуков В.И., Зайцева О.В., Пивень В.И., Сидоренко Н.А. и др. Фториды: биологическая роль и механизм действия. – Белгород, 2006. - 220 с.
5. Меерсон Ф. З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации / Ф. З. Меерсон. – М.: Нурохиа Medical, 1993. – 331с.
6. Дубинина Е. Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). Физиологические и клинико-биохимические аспекты / Е. Е. Дубинина. – СПб. : Медицинская пресса, 2006. – 400 с.
7. Закарян А. Е. Различные методы хемилюминесцентного анализа в оценке уровня свободнорадикального перекисного окисления липопротеинов сыворотки крови человека при развитии патологических процессов в организме / А. Е. Закарян, З. А. Закарян, А. А. Трчунян // ДНАН Армении. – 2012. – Т. 112, № 1. - С. 79-86
8. Лесовская М. И. Хемилюминесцентная диагностика и антиоксидантная коррекция нарушений здоровья при окислительном стрессе / М. И. Лесовская // Современные наукоемкие технологии. – 2010. – № 7. – С. 190-192
9. Клименко М.О. Тривалий субтоксичний вплив лапроксидів на метаболічну активність монооксигеназної системи гепатоцитів у підгострому досліді/ М.О. Клименко, М.О.Кучерявченко, І.Ю.Багмут, В.І.Жуков //Проблеми безперервної медичної освіти та науки. – 2014. – 4 [16] – С. – 57-60.
10. Состояние гидроксилующей монооксигеназной системы гепатоцитов под влиянием разных доз олигоэфиров / Багмут И.Ю., Клименко Н.А., Жуков В.И. //Достижения высшей школы 2013: материалы IX международной научно-практической конференции (Болгария, София, 17-25 ноября 2013) . – Болгария, София: «Бял ГРАД-БГ» ООД, 2013. – Т. 37. – С. 15-20.
11. Багмут І.Ю. Вплив олігоєфірів на стан мітросомоальної монооксигеназної системи гепатоцитів білих щурів в експерименті / І.Ю.Багмут // Стратегические вопросы мировой науки – 2014: материалы IX международной научно-практической конференции (Polska, Przemysl: «Nauka i studia7-15 февраля 2014) –Polska, Przemysl: «Nauka i studia», 2014. – Т. 26. – С. 41-45.
12. . Багмут И.Ю. Подострое влияние олигоэфиров на антиокислительную активность печени у белых крыс / Багмут И.Ю., Зайцева О.В., Жуков В.И., Книгавко В.Г. // Ключевые вопросы в современной науке – 2014: материалы X международной научно-практической конференции (Болгария, София , 17-25 апреля 2014). – Болгария, София: «Бял ГРАД-БГ» ООД, 2014. – Т. 28. - С. 80-85.

## ENGLISH VERSION: CONDITION OF ANTIOXIDANT ACTIVITY OF THE LIVER IN RATS UNDER THE INFLUENCE OF SMALL DOSES OF SODIUM FLUORIDE\*

Kolisnyk I.L.

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education (Kharkiv, Ukraine)

*The effect of small subtoxic doses of sodium fluoride on the antioxidant activity of the liver has been studied in Wistar rats populations in the subacute experiment. The intensity of lipid peroxidation was estimated by the content of its molecular products – diene conjugates (DC), and TBA-reagents and schiff bases in liver homogenate of rats (N = 30) which were administered small subtoxic doses of sodium fluoride. It has been found that oral administration of sodium fluoride in rats at doses of 1/10 and 1/100 LD<sub>50</sub> promotes diene conjugates content in all periods of observation. In rat liver, starting from the 20th day, the gradual increase of TBA-reagents and schiff bases was clearly defined. Enhanced CL intensity estimates by 37 and 134% was detected in the case of sodium fluoride action at a dose 1/10 LD<sub>50</sub>, respectively.*

**Keywords:** free radical processes, sodium fluoride, liver rats.

### Introduction

The study is a part of research work, which is performed at the Department of Clinical Pathophysiology, Topographical Anatomy and Operative Surgery of Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education “Radiotoxins pathophysiological mechanisms of the body, early diagnosis and correction”.

The study of subtle mechanisms of adaptation of biological systems is an important part of modern pathophysiology. System-anti-systemic interaction of biological processes regulates the body and is responsible for normal life of hematothermals. Disorder of the antioxidant system of the body is due to the formation of pathological processes. According to the opinion of many researchers, activation of free radical processes and lipid peroxidation acts in the development of metabolically caused diseases [1,2,3,4]. Disorder of the liver antioxidant system will affect the resistance to environmental factors, particularly chemical factors that can act directly as a natural factor or due to human activity and lead to the disorders of systems and functions, and create conditions for premature aging [9,10,11].

Given the above, the aim of the study was to examine the condition of system and anti-radical and antioxidant protection of Wistar rat liver populations which received small doses of sodium fluoride.

### Material and methods

The work involved animals – mature Wistar rat line – weighing 180-220 g. Rats were administered aqueous solutions of sodium fluoride (SF) orally in the morning on an empty stomach, once a day, in standard vivarium conditions, using a probe, for 60 days at doses of 1/10, 1/100 and 1/1000 LD<sub>50</sub>, which amounted 20 mg / kg, 2 mg / kg and 0.2 mg / kg of the body weight, respectively (SF average lethal dose for rats received orally, is 200 mg / kg). The animals in the control group received the appropriate amounts of drinking water. Research of indices was conducted on the 10th, 20th, 30th, 50th and 60th days after the start of the experiment. Each group consisted of 10 animals. The animals were euthanized by

decapitation with guillotine knife, with pre-anesthesia of thiopental sodium 50 mg / kg.

The level of free radical processes in the liver of rats, which were administered SF during 60 days at doses of 1/10 and 1/100 LD<sub>50</sub>, was evaluated by the intensity of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced chemiluminescence (7). The content of diene conjugates in rat liver homogenate was evaluated by spectrophotometer method [5,6,7]. The content of diene conjugates were calculated based on the molar extinction coefficient  $\epsilon = 2.2 \cdot 10^5 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ . The content of TBA-reagents in rat liver homogenate was determined by reaction between malondialdehyde and thiobarbituric acid (TBA), which at high temperature and acidic environment forms trimethine colored complex with maximum absorption at the wavelength of 532 nm [7]. The number of TBA-reagents was calculated based on the molar extinction coefficient  $\epsilon = 1.56 \cdot 10^5 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ . The level of schiff bases – products of interaction of carbonyl compounds and amino groups of proteins, amino acids, nucleic acids – was measured in the liver homogenate by spectrofluorometry method at the excitation wavelength of 360 nm and emission wavelength of 430 nm with the preliminary extraction with Folch mixture (chloroform-methanol) [8].

Statistical analysis of the results was carried out using the computer application package for the processing of statistical information Statistica 6.1 (StatSoft, Inc., USA).

### Results and discussion

The level of free radical processes was evaluated (Table 1). The intensity of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced chemiluminescence (CL) was measured at the 10th and 20th day (for 60 days) of the experiment in the liver of rats which were administered SF in doses of 1/10 and 1/100 LD<sub>50</sub>. The study found the statistically significant ( $p < 0.001$ ) increase, relatively to the control one, of the estimate of CL intensity to the doses by 37 and 134%, respectively. Interesting was the fact that on the 60th day oral administration of SF in doses 1/10 LD<sub>50</sub>, the statistically significant ( $p < 0.001$ ) reduction by 33% of CL intensity in the liver of rats compared to controls was observed.

\* To cite this English version: Kolisnyk I.L. Condition of antioxidant activity of the liver in rats under the influence of small doses of sodium fluoride // Problemy ekologii ta medytsyny. - 2016. - Vol 20, № 3-4. - P. 37–42.

*Table 1*  
The intensity of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced chemiluminescence of rat liver homogenate by the action of sodium fluoride in doses subtoxic (n = 10; Me [25%; 75%] or M ± s)

Day of observation	Chemiluminescence intensity, imp / s		
	Control	Dose, LD <sub>50</sub>	
		1/10	1/100
10	294±23.5	403±29.5 p<0.001	398 [320; 418] p=0.002
20	296 [280; 335]	707±26.2 p<0.001	428 [415; 440] p<0.001
30	321±14.0	650 [638; 689] p=0.003	598 [575; 607] p<0.001
50	317±18.1	539 [498; 550] p<0.001	445 [432; 487] p<0.001
60	343±14.5	229±19.9 p<0.001	409±19.7 p<0.001

Note: p – level of statistical significance relative to control

The effect of SF in dose 1/100 LD<sub>50</sub> was accompanied by a reliably significant (r≤0.002) increase, when compared to control, in the intensity of superweak luminescence in all periods of observation, which was especially pronounced at the 30th day – an average of 85%. In subsequent periods, the level of chemiluminescence intensity in the liver of rats gradually decreased and on the 60th day of SF administration it amounted to 19% of the increase as compared with the control.

It has been proved that any disorder of dynamic equilibrium between pro- and antioxidants in many pathological conditions is displayed on CL intensity of biological substrates [7,8]. Given this fact, the increase in CL intensity of rat liver homogenate under the action of SF at doses of 1/10 and 1/100 LD<sub>50</sub> can be explained by the shift of prooxidant-antioxidant balance toward the increased formation of pro-oxidants, including ROS. However, recently in the literature the involvement of ROS in signal transduction from the receptors to the cell nucleus is widely discussed, as well as the existence of ROS dependent regulation of redox signaling system [6, 7, 8]. The peculiarity of the latter is the property of ROS to cause the expression of genes, the products of which have antioxidant activity, which leads to increased buffer capacity and restoring of redox homeostasis. However,

the continued generation of abnormally large amounts of ROS can cause persistent changes in signal transduction and gene expression, impaired redox balance in the cells of oxidative stress, apoptosis and dysregulation as a consequence of pathological conditions. One should emphasize the fact that a large number of ROS act as inducers of oxidative damage to macromolecules basic cell, primarily proteins, in disorder of their functional activity. [9]. Change in any component of redox homeostasis leads to its imbalance, compensatory reactions on the local level, which probably arises under conditions of SF effects on rats and is shown in the increased CL intensity. Nonspecific nature and prevalence of oxidative stress in cells entails the use of energy substrates and important proteins to balance the redox system. Depending on the duration of oxidative stress and functional reserves of antioxidant system, depletion of reparation and adaptation capabilities of the organism occurs, which is probably on the 60th day of oral administration of SF at a dose of 1/10 LD<sub>50</sub> and is confirmed by reduced CL intensity in rat liver homogenate.

Dynamics of changes in the intensity of CL in rat liver as a percentage relation to control is displayed in Figure 1.

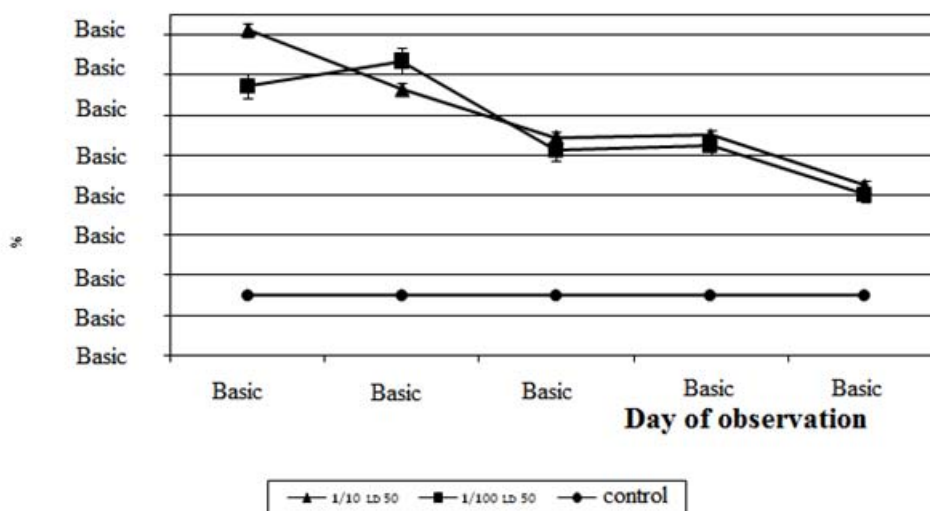


Figure 1. Dynamics of CL intensity in the liver of rats at toxification by sodium fluoride at doses of 1/10 and 1/100 LD<sub>50</sub>

The intensity of lipid peroxidation (LPO) in liver of rats which were orally administered SF at doses of 1/10 and 1/100 LD<sub>50</sub> for a long time, was estimated by the content

of its molecular products – diene conjugates (DC), TBA-reagents and schiff bases (Table 2).

Table 2  
The content of the products of lipid peroxidation in rat liver homogenate (n = 10; Me [25%; 75%] or M ± s)

Dose	Day of observation	diene conjugates Nm/mg of protein	TBA-reagents Nm/mg of protein	Schiff bases Cl/mg of lipids
1/10 LD <sub>50</sub>	10	9.09±0.88 p<0.001	0.70±0.07 p=0.059	0.37 [0.28; 0.40] p=0.545
	20	8.12±0.88 p<0.001	0.91±0.08 p=0.001	0.33 [0.20; 0.47] p=0.290
	30	7.64±0.60 p<0.001	1.04±0.12 p=0.001	1.08 [0.90; 1.15] p<0.001
	50	6.9 [6.2; 7.8] p<0.001	1.45±0.15 p<0.001	1.53±0.16 p<0.001
	60	6.2 [5.9; 7.2] p<0.001	1.76±0.16 p<0.001	1.83 [1.50; 1.91] p<0.001
1/100 LD <sub>50</sub>	10	7.65 [6.94 8.5] p=0.001	0.66 [0.60; 0.70] p=0.199	0.29±0.07 p=0.791
	20	8.75 [8.54 9.8] p<0.001	0.89 [0.75; 0.94] p=0.019	0.24 [0.20; 0.33] p=0.821
	30	7.35 [6.64 8.0] p<0.001	1.28±0.11 p=0.002	0.79±0.15 p<0.001
	50	6.8 [6.0; 7.2] p<0.001	1.38±0.04 p<0.001	0.90±0.12 p<0.001
	60	6.0±0.72 p=0.002	1.49±0.12 p<0.001	0.97±0.09 p<0.001
Control	10	2.49±0.54	0.58 [0.52; 0.69]	0.33 [0.19; 0.50]
	20	2.5 [2.3; 2.8]	0.72±0.13	0.29±0.15
	30	2.9 [2.5; 3.2]	0.75 [0.59; 0.86]	0.39±0.09
	50	2.68±0.58	0.81±0.12	0.33±0.10
	60	3.15 [2.8; 3.5]	0.74 [0.65; 0.88]	0.36±0.07

Note: p – level of statistical significance relative to control

The obtained results showed that oral administration of SF to rats in doses of 1/10 and 1/100 LD<sub>50</sub> promotes statistically significant (r≤0.002) increase, relative to the control group of animals, in DC content during the entire period of observation. In case of 1/10 LD<sub>50</sub> dose, the

most significant increase in this indicator was observed on the 10th day of the experiment – by 265%, and in case of dose 1/100 LD<sub>50</sub> – on the 20th day by average 234% (Figure 2).

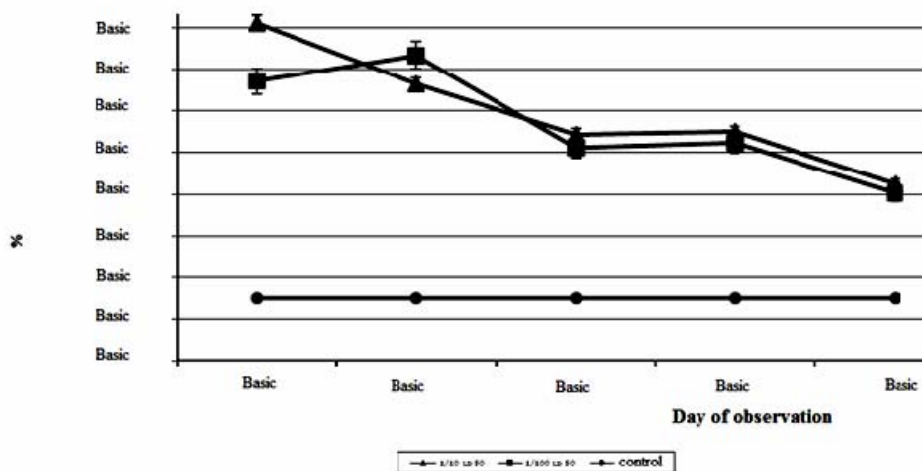


Figure 2. Dynamics of diene conjugates content in the liver of rats at toxification with sodium fluoride at doses of 1/10 and 1/100 LD<sub>50</sub>

In the liver of rats toxified with SF, there was also the increased content of TBA-reagents (Table 2). On the 10th day of the experiment, the increase of indicator when compared with the value in control was unreliable for both doses (p = 0.059 and p = 0.199). In case of dose of 1/10 LD<sub>50</sub>, starting from the 20th day, the gradual in-

crease of TBA-reagents was clearly defined (r≤0.001) relatively to control – by 27, 41, 78, 133%. Similar dynamics of change was characteristic for the action of SF at a dose 1/100 LD<sub>50</sub> as well – the increase of TBA-reagents was 19, 73, 70 and 99%, respectively, on the 20th, 30th, 50th and 60th day of observation (Figure 3).

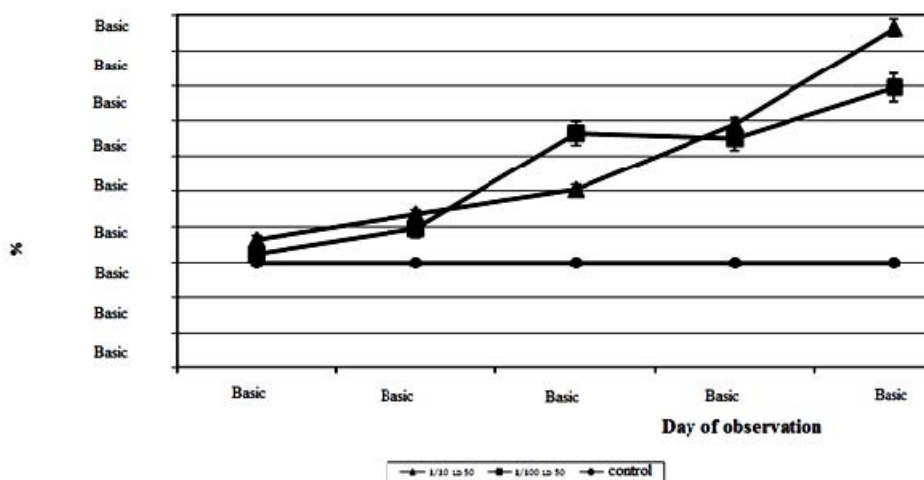


Figure 3. Dynamics of the content of TBA-reagents in the liver of rats at toxification with sodium fluoride at doses of 1/10 and 1/100 LD<sub>50</sub>

On the 10th and 20th day of SF action at doses 1/10 and 1/100 LD<sub>50</sub> no statistically significant changes in the content of the end products of lipid peroxidation – schiff bases were observed when compared to control. The results showed the significant gradual increase ( $p < 0.001$ )

of this indicator on the 30th, 50th and 60th day – by 172, 370 and 380% respectively. The similar, but less pronounced dynamics was found for the dose 1/100 DL<sub>50</sub> – by 103, 173 and 169% (Figure 4).

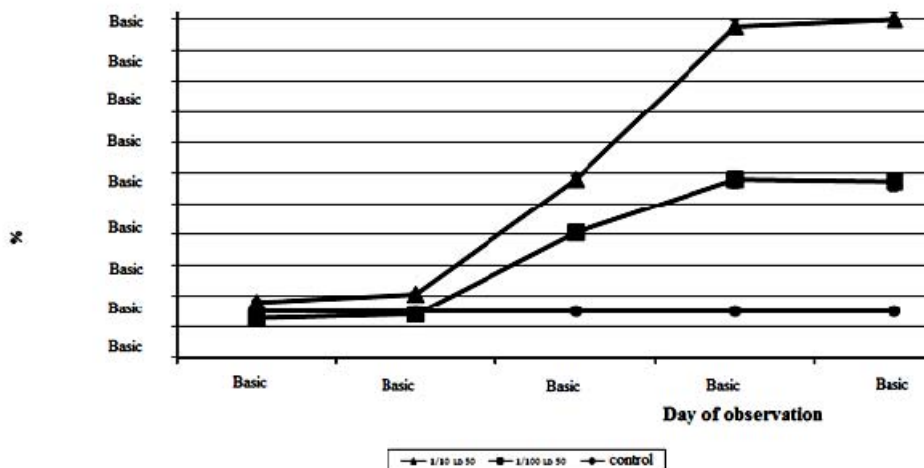


Figure 4. Dynamics in the content changes of schiff bases in the liver of rats at toxification with sodium fluoride at doses of 1/10 and 1/100 LD<sub>50</sub>

In general, the obtained results reflect the initiation of lipid peroxidation process that can be viewed as a response mechanism of the rat's body to long-term effect of SF. Dynamics of lipid peroxidation products content has a certain dependence on the period of SF effect. In the initial stages (the 10th and 20th days) of oral administrating of SF at doses of 1/10 and 1/100 LD<sub>50</sub> a marked increase in primary products of LPO – DC was detected, indicating that the activation of initial process chain. DCs are the most volatile products of lipid peroxidation, increase in their level usually reflects the significant impact of the intensity of pro-oxidants, such as ROS [10; 11]. The logical consequence of activation of lipid peroxidation in the liver of rats under SF action is the increase of secondary products – TBA-reagents (especially starting with the 30th day), indicating a more intense and deep

course of the process. However, in rat liver, beginning with the 50th day of SF action, LPO activation is more pronounced at the level of formation of end products – schiff bases which are regarded as indicators of chronic processes of free radical oxidation. Secondary and end products of lipid peroxidation, which are detected under long-term effect of SF, somehow contribute to the disorder of the microstructure of hepatocytes membranes, their permeability, reduce their division and regeneration, and inhibit the mitochondrial respiratory chain enzymes and microsomal monooxygenase system.

In order to confirm the orientation of the dynamics of lipid peroxidation in rats under conditions of prolonged exposure to SF at doses of 1/10 and 1/100 LD<sub>50</sub>, the ratio of schiff bases / (DC + TBA-reagents) was calculated (Table 3).



Table 3

The correlation ratio of schiff bases / (dienes + TBA-reagents) in rat liver under the action of sodium fluoride in subtoxic doses (n = 10; Me [25%; 75%] or M ± s)

Day of observation	schiff bases / (dienes + TBA-reagents), CI		
	Control	Dose, LD	
		1/10	1/100
10	0.101±0.043	0.037±0.010 p<0.001	0.036±0.012 p=0.001
20	0.075 [0.053;0.154]	0.038±0.014 p=0.016	0.028±0.008 p=0.005
30	0.105±0.022	0.122±0.017 p=0.096	0.093±0.021 p=0.226
50	0.096±0.036	0.191 [0.160; 0.200] p<0.001	0.112±0.021 p=0.198
60	0.084 [0.071;0.115]	0.202 [0.187; 0.245] p<0.001	0.126±0.014 p=0.008

Note: p – level of statistical significance relative to control

The study has proved the statistically significant ( $r \leq 0.016$ ) reduction of the coefficient, as relative to control, on the 10th and 20th day dose at a dose of 1/10 DL<sub>50</sub> by 63 and 59%, respectively, while on the 30th, 50th and 60th day, on the contrary, there was an increase by 16, 92 and 120%, respectively. In oral administration of SF at a dose of 1/100 LD<sub>50</sub> value ratio decreased on the 10th, 20th and 30th day of the experiment (by 69, 70 and 11%, respectively) and on the 50th and 60th day – increased by 17 and 32% relatively to control values.

Conclusions. Increased antioxidant processes are probably due to excess number of free radicals and ROS, which occurs under the influence of prolonged exposure to small subtoxic doses of sodium fluoride. The observed increase in the coefficient of correlation schiff base / (dienes + TBA-reagents) in the liver under the action of SF clearly indicates the direction of LPO towards the formation of toxic end products – schiff bases, whereas the reduction – to the activation of LPO at the level of formation of primary and secondary products. According to the literature (1-4), such dynamics in the antioxidant protection of the liver is capable of leading to polymerization, destruction, modification of structures, changes in the activity of functions and metabolism disorders.

### References

- Zhukov V.I., Myasoyedov V.V., Piven' V.I., Kozin YU.I. i dr. Detergenty-modulyatory radiomimeticheskikh effektov. – Belgorod, 2000. – 376 s.
- Zhukov V.I., Popova L.D., Zaytseva O.V., Kratenko R.I. i dr. Prostyye i makrotsiklicheskiye efiry: Nauchnyye osnovy okhrany vodnykh ob'yektov. – Khar'kov, Tornado, 2000. – 438 s.
- Shcherban' N.G., Zhukov V.I., Myasoyedov V.V., Kapustnik V.A. Biokhimicheskiye mekhanizmy radiomimeticheskikh effektov poverkhnostno-aktivnykh veshchestv. – Khar'kov «Raritety Ukrainy», 2012. – 126 s.
- Zhukov V.I., Zaytseva O.V., Piven' V.I., Sidorenko N.A. i dr. Ftoridy: biologicheskaya rol' i mekhanizm deystviya. – Belgorod, 2006. – 220 s.
- Meyerson F. Z. Adaptatsionnaya meditsina: mekhanizmy i zashchitnyye efekty adaptatsii / F. Z. Meyerson. – M.: Hypoxia Medical, 1993. – 331s.
- Dubinina Ye. Ye. Produkty metabolizma kisloroda v funktsional'noy aktivnosti kletok (zhizn' i smert', sozdaniye i razrusheniye). Fiziologicheskkiye i kliniko-biokhimicheskiye aspekty / Ye. Ye. Dubinina. – SPb.: Meditsinskaya pressa, 2006. – 400 s.
- Zakaryan A. Ye. Razlichnyye metody khemilyuminestentnogo analiza v otsenke urovnya svobodnoradikal'nogo perekisnogo okisleniya lipoproteinov syvorotki krovi cheloveka pri razvitiy patologicheskikh protsessov v organizme / A. Ye. Zakaryan, Z. A. Zakaryan, A. A. Trchunyan // DNAN Armenii. – 2012. – T. 112, № 1. – S. 79-86.
- Lesovskaya M. I. Khemilyuminestentnaya diagnostika i antioksidantnaya korrektsiya narusheniy zdorov'ya pri okislitel'nom stresse / M. I. Lesovskaya // Sovremennyye naukoemykiye tekhnologii. – 2010. – № 7. – S. 190-192
- Zhukov V.I., Myasoyedov V.V., Piven' V.I., Kozin YU.I. i dr. Detergenty-modulyatory radiomimeticheskikh effektov. – Belgorod, 2000. – 376 s.
- Zhukov V.I., Popova L.D., Zaytseva O.V., Kratenko R.I. i dr. Prostyye i makrotsiklicheskiye efiry: Nauchnyye osnovy okhrany vodnykh ob'yektov. – Khar'kov, Tornado, 2000. – 438 s.
- Shcherban' N.G., Zhukov V.I., Myasoyedov V.V., Kapustnik V.A. Biokhimicheskiye mekhanizmy radiomimeticheskikh effektov poverkhnostno-aktivnykh veshchestv. – Khar'kov «Raritety Ukrainy», 2012. – 126 s.
- Zhukov V.I., Zaytseva O.V., Piven' V.I., Sidorenko N.A. i dr. Ftoridy: biologicheskaya rol' i mekhanizm deystviya. – Belgorod, 2006. – 220 s.
- Meyerson F. Z. Adaptatsionnaya meditsina: mekhanizmy i zashchitnyye efekty adaptatsii / F. Z. Meyerson. – M.: Hypoxia Medical, 1993. – 331s.
- Dubinina Ye. Ye. Produkty metabolizma kisloroda v funktsional'noy aktivnosti kletok (zhizn' i smert', sozdaniye i razrusheniye). Fiziologicheskkiye i kliniko-biokhimicheskiye aspekty / Ye. Ye. Dubinina. – SPb.: Meditsinskaya pressa, 2006. – 400 s.
- Zakaryan A. Ye. Razlichnyye metody khemilyuminestentnogo analiza v otsenke urovnya svobodnoradikal'nogo perekisnogo okisleniya lipoproteinov syvorotki krovi cheloveka pri razvitiy patologicheskikh protsessov v organizme / A. Ye. Zakaryan, Z. A. Zakaryan, A. A. Trchunyan // DNAN Armenii. – 2012. – T. 112, № 1. – S. 79-86
- Lesovskaya M. I. Khemilyuminestentnaya diagnostika i antioksidantnaya korrektsiya narusheniy zdorov'ya pri okislitel'nom stresse / M. I. Lesovskaya // Sovremennyye naukoemykiye tekhnologii. – 2010. – № 7. – S. 190-192
- Klimenko M.O. Tryvalyi subtoksichnyi vplyv laproksydiv na metabolichnu aktivnist' monoooksigenaznoy sistemi hepatotsitov u pidgostromu doslidi/ M.O. Klimenko, M.O.Kucheryavchenko, I.Yu.Bahmut, V.I.Zhukov // Problemy bezpererвної medichnoi osvity ta nauky. – 2014. – 4 [16] – S. 57-60.
- Sostoyaniye gidroksiliruyushchey monoooksigenaznoy sistemi gepatotsitov pod vliyaniyem raznykh doz oligoferov / Bagmut I.YU., Klimenko N.A., Zhukov V.I. //Dostizheniya vysshey shkoly 2013: materialy IKH mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii (Bolgariya, Sofiya, 17-25 noyabrya 2013) . – Bolgariya,

- Sofiya: «Byal GRAD-BG» OOD, 2013. – T. 37. – S. 15-20.
19. Bahmut I.Yu. Vplyv olihoefiriv na stan mikrosomoalnoyi monooksyhenaznoyi systemy hepatotsytiv bilykh shchuriv v eksperymenti / I.Yu. Bahmut // Stratehycheskie voprosy mirovoi nauki – 2014: materialy IKH mezhdunarodnoy nauchno-praktycheskoy konferentsyy (Polska, Przemysl: «Nauka i studia7-15 fevralya 2014) –Polska, Przemysl: «Nauka i studia», 2014. – T. 26. – S. 41-45.
20. Bagmut I.YU. Podstroye vliyaniye oligoefirov na antiokislitel'nyuyu aktivnost' pecheni u belykh krysv / Bagmut I.YU., Zaytseva O.V., Zhukov V.I., Knigavko V.G. // Klyuchevyye voprosy v sovremennoy nauke – 2014: materialy KH mezhdunarodnoy nauchno-praktycheskoy konferentsii (Bolgariya, Sofiya, 17-25 aprelya 2014). – Bolgariya, Sofiya: «Byal GRAD-BG» OOD, 2014. – T. 28. – S. 80-85.

*Матеріал надійшов до редакції 16.02.2017*

© Popova T.M.

UDK 612.084: 591.3: 615.9:577.121

## ADVERSE EFFECTS OF LAPROL-604 ON PREGNANT WISTAR RATS\*

Popova T.M.

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

*У статті представлені результати дослідження впливу Лапрола-604 на загальну вагу та вагу печінки вагітних щурів популяції Вістар, їх режим харчування та споживання води у період вагітності. Вагітним щурам (три групи по 25 тварин у кожній) вводили Лапрол-604 у дозі 0,125; 1,25 і 12,5 мг/кг один раз на добу за допомогою шлункового зонду з другого по двадцятий день вагітності. Контрольну групу склали 25 вагітних щурів, які перебували на стандартному раціоні віварію без введення Лапрола-604. Токсична дія Лапролу-604 відзначена дефіцитом ваги вагітних щурів, зниженням споживання їжі, збільшенням питного режиму і зростанням ваги печінки тварин, що спостерігали в 1-ій, 2-ій та 3-ій експериментальних групах. Ефект дії Лапролу-604 на експериментальні тварини був дозозалежним. Відставання у збільшенні ваги особливо відмічали серед вагітних щурів 2-ої і 3-ої груп. Вагітні щури 2-ої (1,25 мг/кг) та 3-ої (12,5 мг/кг) групи мали дефіцит ваги до останнього тижня вагітності. Повільне збільшення ваги відповідало значному зниженню споживання їжі щурами під час вагітності. Вага печінки щурів, що отримали Лапрол-604, за винятком 1-ї групи, відрізнялися від контролю в значній мірі. Слід зазначити, в той час як був дефіцит ваги щурів, відмічали відносно збільшення ваги печінки тварин всіх трьох груп, що отримали Лапрол-604. Протягом експерименту відмічено зниження вживання їжі та збільшення водного режиму серед тварин 2-ої та 3-ої груп в порівнянні з контрольними самками.*

**Ключові слова:** Лапрол-604, поліоли, поверхнево-активних речовин, репродуктивна токсичність, вагітні щури, день гестації, вага печінки, споживання їжі, споживання води.

### Introduction

A great variety of surfactants are currently used and their usage is increasing. They are used in both industry and home, so there are many occupation and home activities in which humans can be exposed to them [4; 14]. Surfactants are also subjected to biological and environmental transformations that may form other compounds [6; 7].

Once released into the environment, the more persistent surfactants can be carried by air and water currents to remote locations and many can be biomagnified through food webs to high levels in humans and other top predators [11; 12]. Transfer of surfactants and their products of biotransformation from the pregnant female to the developing fetus through the placenta and to offspring in mothers' milk also occur in both wildlife and humans [8].

Laprol-604 is non-ionic group of surfactants, including Laproxide-303, methylcellosolve, methylcarbitol, polyol P-373-2-20 et cetera. Laprol-604 is constituent of paints, glues and is used to produce plastic materials [14]. The assessment some of animal health effects of exposure to non-ionic group of surfactants has been done. It is known the results of numerous toxicological researches dealing mainly with allergologic, immunologic effects and impact on metabolisms of lipids, proteins and nucleic acids. Some studies report that Laproxide-303, polyols P-373-2-20 and P-5003-AC may produce detectable reproductive impairments of experimental animals [9; 10; 13]. However the influence of Laprol-604 on reproductive system, as well as, the quantitative data on exposure to Laprol-604 has not been available to allow the dose-response relationship to be characterized.

The weight of pregnant rats, their food and water consumption, as well as their liver weight have been examined with the goal of researching the reproductive toxicity of Laprol-604.

### Materials and methods

Laprol-604 was provided from Science and Production Joint Stock Company "Sintez PAV" (Shebekino, Russian). Laprol-604 was reported to be 96% pure by the supplier. For

all studies, Laprol-604 was diluted in deionized water and prepared fresh daily.

According to biologic characteristic of Wistar rat, the placenta is considerably more porous. This property may increase the chance of fetal exposure to an administered test material.

One hundred pregnant Wistar rats (body weight, 180±30 g at study start) bred within a 4-h period in the afternoon and overnight. Those animals with spermatozoa in a vaginal smear were considered to be at gestation day (GD) 0. They were randomly divided into four groups (25 animals in each group). Laprol-604 was administered to pregnant dams once daily by gavage at doses of 0,125; 1,25 and 12,5 mg/kg, respectively is the 1-st; 2-nd and 3-rd group from GD 2 until GD 19. The 4-th group (controls) consisted of 25 intact animals without Laprol-604 administration. The pregnant rats were kept individually in polypropylene cages with heat-treated pine shavings for bedding and tap water ad libitum.

Pelleted diets were presented to the rats in wide mouthed jars with lids. Animal facilities were controlled for temperature (20-22°C) and relative humidity (50-60%) and kept under a 12-hr light/ 12-hr dark cycle.

All the procedures were performed in the Kharkiv Medical Academy Postgraduate Education, according to Ukrainian and International guidelines for the use of animals in research (Law of Ukraine of 21.02.2006 № 3447-IV «On protection of animals from cruelty» // Supreme Council of Ukraine. 2006; 27:230 and European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg, 18.03.1986, <http://conventions.coe.int/treaty/en/Treaties/Word/123.doc>) [3].

Pregnant rats routinely monitored during study as an assessment of their general health and to effect of Laprol-604 administration. Daily observation was performed in the afternoon to assess the health of the dams. In this observation, behavioral status, respiratory signs, skin, eyes, and excretory products were noted. Pregnant rats have been weighed on the 0, 6, 9, 12, 15, 18, 20-th days of gestation. Throughout rat gestation food and water consumption were recorded.

\* To cite this English version: Popova T.M. Adverse effects of laprol-604 on pregnant wistar rats// Problemy ekologiji ta medytsyny. - 2016. - Vol 20, № 3-4. - P. 43-46.

On 20-th gestational day 10 pregnant rats from each group were euthanized for humane reasons to prevent autolysis and tissue loss.

During the necropsy, an external examination of the pregnant rats was done; all organs were examined, in situ. The livers were removed, weighed and immediately frozen on dry ice and stored at - 80°C for investigation. Liver weights were recorded.

Statistical analysis of the data was performed using GraphPad Prism 5. Student's t test was used to detect differ-

ences between independent groups of normally distributed variables; difference between groups was considered statistically significant at  $p < 0.05$ .

### Results

The influence of Laprol-604 on weight gain in pregnant rats was  $25,10 \pm 1,280g$  (controls),  $22,10 \pm 1,26g$ ,  $18,20 \pm 1,26^*g$  and  $12,63 \pm 1,29^*g$  (1-rst, 2-nd and 3-rd group, respectively) on the 6-th gestational day (Fig.1).

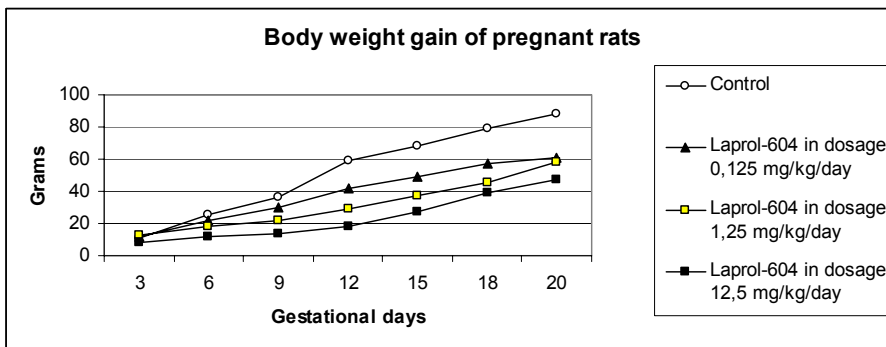


Fig. 1. Impacts of Laprol-604 on weight gain in pregnant rats.

On the 12-th gestational day, the weight gain in pregnant dams were  $59,80 \pm 2,31g$  (controls),  $42,7 \pm 2,96g$ ,  $29,30 \pm 2,18^*g$  and  $18,93 \pm 1,37^*g$  (1rst, 2nd and 3rd group, respectively). On the 18-th gestational day, the weight gain in pregnant rats were  $79,70 \pm 2,68g$  (controls),  $57,5 \pm 2,68g$ ,  $45,10 \pm 2,26^*g$  and  $39,30 \pm 2,09^*g$  (1rst, 2nd and 3rd group, respectively). The results of weighting of rats were  $88,30 \pm 3,52g$  (controls),  $61,11 \pm 1,67^*g$ ,  $58,70 \pm 2,93^*g$  and  $47,80 \pm 2,03^*g$  (1rst, 2nd and 3rd group, respectively) on the 20-th gestational day. A treatment effect of Laprol-604 was significantly different indi-

cated in 3-rd and 2-nd groups compared with controls, with the exception of the 1-rst group (0,125 mg/kg) group. Significant variations from controls for the 12,5 mg/kg dose group beginning at 6 gestational day (GD), the 1,25 mg/kg dose group at from GD 12 to GD 18.

It showed be noted, the significant reduction of food consumption (Fig.2). and, in the same time, the water intake was increased in these groups of pregnant rats (Fig.3).

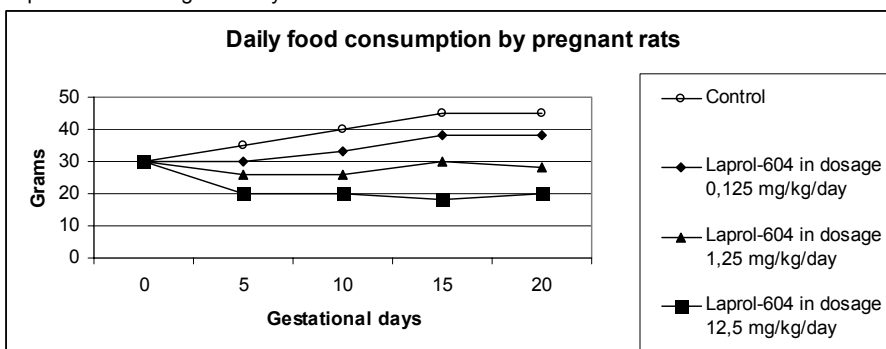


Fig. 2. Daily food consumption by pregnant rats.

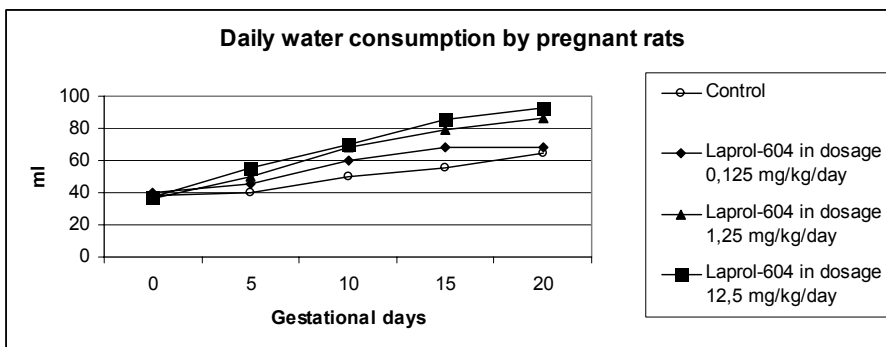


Fig. 3. Daily water consumption by pregnant rats.

Laprol-604 showed dosage dependent developmental toxicity when the pregnant rats were exposed. It led to reduced statistically significant body weight of pregnant dams. In contrast, Laprol-604 administration increased maternal liver weight in a dose-dependent fashion. Indeed, in the highest dosage 3-rd group (12,5 mg/kg), the livers weight

almost doubled ( $16,7 \pm 0,44^*$ ), compared with those ( $9,2 \pm 0,66$ ) in controls. Indeed, in the highest dosage 3-rd group (12,5 mg/kg), the livers weight almost doubled ( $16,7 \pm 0,44^*$ ), compared with those ( $9,2 \pm 0,66$ ) in controls (Table 1).

Table 1  
Effect of Laprol on rat maternal liver weight ( $M \pm m$ )

Gestational day	Groups of animals			
	Control group (n=10)	First group 0,125 mg/kg (n=10)	Second group 1,25 mg/kg (n=10)	Third group 12,5 mg/kg (n=10)
	Liver weight, g			
20	11.7±0.4	13.1±0.5	15.2±0.4*	16.7±0.44*
	Relative liver weight, (%)			
20	4.0±0.1	5.1±0.1	5.8±0.1*	6.8±0.1*

**Note.** \* Significant differences ( $p < 0.05$ ) from control values.

With the 20-day exposure Laprol-604 affected liver weight in pregnant rats (Table 1). The liver/body weight ratio was increased in the 1,25 mg/kg and 12,5 mg/kg dosage groups the most likely reflecting the marked body weight deficit.

### Discussions

Maternal toxicity of Laprol-604 indicated by deficits in weight gain, reduction of food consumption, increase in drinking regimen and largamente of liver weight were observed in 1-rst, 2-nd and 3-rd groups, during pregnancy. The severity Laprol-604 induced effects were dose-dependent. The lag in weight gain was particularly pronounced in the 3-rd group (the highest dosage group, 12,5 mg/kg), which exhibited significant reduction of food intake but water consumption was increased, duration of pregnancy period. The Laprol-604-induced reductions of weight gain in the pregnant rat seen here are comparable to similar alterations produced by the non-ionic surfactant in the rats and mice [13], indicating that the adverse effect on maternal weight gain may be a common feature of toxicity for the non-ionic surfactants. Liver enlargement might be associated with biochemical disturbances is another feature seen after exposure to Laprol-604 and other non-ionic surfactants [9; 10; 13]. A somewhat similar finding was obtained in another study. An increase of liver weight is generally observed in rodents during pregnancy (by about 24% in rat, Buelke-Sam et al., 1982) [2]. Above and beyond this physiological change, significant elevations of hepatic weight were found in the 3-rd group as much as twofold over the corresponding the rat of control group. Interestingly, the small increase in the relative liver weight in the 0,125 mg/kg dosage group largely reflected the reduction of body weight, rather than a net increase of liver weight. Like as an explanation for these findings may be attributed to the relatively low dosage of Laprol-604. Nonetheless, the high sensitivity to Laprol-604-induced liver toxicity in the rat of 3-rd group should be noted and the liver weight increase estimated at 1,7 times.

The liver being the major organ carrying out metabolic and detoxification processes is unique among the body's vital organs. Organ weight can be the most sensitive indicator of an effect of an experimental compound, as significant differences in organ weight between exposure and un exposure (control) animals may occur in the absence of any morphological changes [1].

The liver is such a frequent target organ in toxicity studies (in fact, the most common) that a discussion of some of the more common lesions that occurred in the pregnant rats seems warranted. Observations carried out on the pregnant rats, lead to the following findings: continuous increase of liver weight along pregnancy from 2nd to 20th days, mainly within the 2nd week (organs making), to reach limit value on the 18th day [1; 5].

The overall mother's weight is proportional to liver weight in pregnant rats of control group. All these facts underline metabolic relations between mother and fetus during pregnancy.

Acknowledging the results reported here and the fact that Laprol-604 is frequently used a variety of industry, it is necessary continue research the influence of Laprol-604 on different metabolic pathways of living organisms.

### Conclusion

1. Within the experimental model reported here, we have shown that the exposure to Laprol-604 on pregnant Wistar rats reduces the weight gain and the food consumption of animals, moreover, elevates their daily water intake. The adverse effect of Laprol-604 was dose-dependent.

2. Liver weights of the Laprol-604 -exposed pregnant rats, except 1-rd group, were different from controls appreciably. It should be noted, while body weight was deficit, the relative liver weight of all Laprol-604 dosage groups was significantly increased. Indeed, in the highest dosage 3-rd group (12,5 mg/kg), the livers weight almost doubled (16,7±0,44\*), compared with those (9,2±0,66) in controls. Indicating the adverse effect on maternal weight gain may be linked with intoxication caused by Laprol-604 a common feature of toxicity for the non-ionic surfactants.

### References

- Bailey, S.A., Zidell, R.H. and Perry, R.W. (2004) Relationships between Organ Weight and Body/Brain Weight in the Rat: What Is the Best Analytical Endpoint? *Toxicologic Pathology*, 32, 448-466.
- Buelke-Sam, J., Nelson, C. J., Byrd, R. A., and Holson, J. F. (1982) Blood flow during pregnancy in the rat: I. Flow patterns to maternal organs. *Teratology* 26: 269-277
- Council of Europe [France]. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg, 18.III.1986, <http://conventions.coe.int/treaty/en/Treaties/Word/123.doc>
- Lara-Martin PA, Gomez-Parra A, and Gonzalez-Mazo E (2008) Sources, transport and reactivity of anionic and non-ionic surfactants in several aquatic ecosystems in SW Spain: a comparative study. *Environmental Pollution* 156 (1): 36-45
- Martin-Pont B, Tamboise E. (1984) Study of the weight of the pregnant rat and the maternal liver: their relation to biometric parameters of the developing embryo and placenta. *Bull Assoc Anat (Nancy)*. 68(203):41-58.
- Olkowska E, Ruman M, Kowalska A and Polkowska Z (2013) Determination of surfactants in environmental samples. Part III. Non-ionic compounds. *Ecological Chemistry and Engineering S* 20 (3): 449-461
- Petrovic M, Fernández-Alba AR, Borrull F et al (2002) Occurrence and distribution of nonionic surfactants, their degradation products, and linear alkylbenzene sulfonates in coastal waters and sediments in Spain. *Environmental Toxicology and Chemistry* 21(1): 37-46
- Ramesh C Gupta (2011) Reproductive and Developmental Toxicology. Academic press ELSEVIER: 1223
- RezunenkoYu, Zhukov V, Kucheriavchenko M et al (2015) The effect of Laproxide L-303 on some hormonal exchange indices in prolonged toxicification of white rats *J Clin Exp Med Res* 3(1): 44-50 [in Russian]
- Scherban NG, Zhukov VI, Kapustnik VA et al (2013) Medical toxicological investigation of superficially ac-

- tive substances in connection with the problem of sanitary protection of drinking water sources. International Medical Journal 2: 116-120 [in Russian]
11. Ying G G (2006) Fate, behavior and effects of surfactants and their degradation products in the environment Environ. Int. 32 (3): 417-431
  12. Yuan C L, Xu Z Z, Fan M X et al (2014) Study on characteristics and harm of surfactants Journal of Chemical and Pharmaceutical Research 6(7): 2233-2237
  13. Zhukov V., Telegin V., Zaytseva O. et al (2013) Toxicologic and hygienic characteristics of P-373-2-20; P-5003-AC; P-294-2-35 polyols an prognosis of their potential danger to environment Science Research 1(2): 31-34
  14. Zhukov V.I. (2000) Environmentally-hygienically description of superficially-active substances as contaminants of reservoirs. Kharkov: Tornado:180 [in Russian].

#### Summary

*The article reports the results of research Laprol-604-induced effects on general weight, liver weight of pregnant rats, and their food and water consumption. Pregnant Wistar rats were administered 0,125; 1,25 and 12,5 mg/kg Laprol-604 once daily by gavage from the second gestation day (GD) to the twentieth GD. Maternal toxicity of Laprol-604 indicated by deficits in weight gain, reduction of food consumption, increase in drinking regimen and largamente of liver weight were observed in 1-rst, 2-nd and 3-rd groups, during pregnancy. The severity Laprol-604 induced effects were dose-dependent. The lag in weight gain was particularly pronounced in the pregnant rats of the 2nd and 3-rd groups. Pregnant rats in the 2nd (1,25mg/kg) and 3-rd (12,5 mg/kg) groups failed to gain any weight until the last week of pregnancy. These weight gain deficits corresponded to significant reductions in food consumption throughout gestation. Liver weights of the Laprol-604 -exposed pregnant rats, except 1-rd group, were different from controls appreciably. It should be noted, while body weight was deficit, the relative liver weight of all Laprol-604 dosage groups was significantly increased.*

**Key words:** Laprol-604, polyols, surfactant, reproductive toxicity, pregnant rat, gestation day, liver weight, food consumption, water intake

*Матеріал надійшов до редакції 15.22.2017*

## ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ АВТОРІВ

З метою дотримання міжнародних правил оформлення, авторам рекомендується ознайомитися з "Єдиними Вимогами до Рукописів для Біомедичних Журналів" на [www.icmje.org](http://www.icmje.org).

У якості невід'ємної частини процесу публікації, автори, рецензенти і редактори повинні повідомити про будь-які конфлікти інтересів і надати детальну інформацію, підписавши форму Заяви про Службову Етику та надіславши її на адресу редакції журналу. Автори рукописів зобов'язані поважати право приватності пацієнта. Перед початком дослідження пацієнт повинен заповнити і розписатися у формі Заяви про Інформовану Згоду. До статті додається акт експертної комісії про відсутність конфіденційної інформації та направлення установи. В направленні засвідчується, що жодна частина рукопису не була опублікована і не прийнята до друку іншими виданнями.

Статті публікуються українською, російською або англійською мовами. Авторський оригінал подається у двох примірниках, що складаються із основного тексту (стаття – 15 сторінок, огляд – 20 сторінок, коротке повідомлення – 7 сторінок); списку літератури (статті – до 20, огляди – до 50, короткі повідомлення – до 15 джерел); таблиць; ілюстрацій (не більше 4); назв рисунків; анотацій українською, російською та англійською мовами (орієнтовно 250 слів), що повинні містити обґрунтування мети, матеріалів та методів, результати дослідження.

На першій сторінці зазначаються: шифр УДК; прізвища авторів, ініціали, наукові ступені та звання; назва статті; установи, де працюють автори, місто; ключові слова – від 5 до 10 слів або словосполучень, що розкривають зміст статті. Назва статті російською, українською та англійською мовами повинна бути стислою і не перевищувати 120 символів. Підзаголовок є прийнятним. Текст статті повинен бути структурований наступним чином: вступ, мета, матеріал і методи, результати та висновок. На останній сторінці тексту власноручні підписи всіх авторів: прізвище, ім'я та по-батькові, поштова адреса, номери телефонів (службовий, домашній), за якими редакція буде контактувати із авторами. Подаючи статтю до редакції, автори тим самим підтверджують оригінальність роботи. Це означає, що авторські права або будь-які інші права власності третіх осіб не порушуються. Підписами автори засвідчують, що жодна частина рукопису не була опублікована і не прийнята до друку іншими виданнями. Текст друкується шрифтом не менше 2,8 мм на білому папері через два інтервали, на аркушах формату А4 (210×297 мм), поля з усіх боків по 20 мм. Крім двох роздрукованих копій, матеріал потрібно надати на компакт-диск, текст статті повинен бути у форматі Microsoft Word. Латинські терміни, іншомовні слова повинні бути надруковані курсивом. Тільки загальноживані скорочення можуть подаватися без пояснення. Скорочення у назві статті не є прийнятними. Всі величини приводяться в одиницях СІ, однак допустимими є й інші загальноживані позначення та одиниці вимірювання (l, min., h, C, Da, cal). Ілюстрації (рисунки, фотографії) повинні бути пронумеровані. Назви рисунків повинні бути надруковані на окремій сторінці. Малюнки повинні бути виконані з використанням інструментів, доступних у текстових редакторах або в Excel. Фотографії повинні бути високоякісними. Таблиці розміщуються на окремих аркушах, нумеруються послідовно, кожна сторінка супроводжується коротким заголовком. Рисунки є доповненням до тексту статті і не повинні повторювати інформації, поданої у рукописі. На звороті рисунків олівцем ставлять їхні порядкові номери, зазначають прізвище першого автора, скорочену назву статті. Список літератури оформлюється на окремих сторінках без скорочень. Автори подаються за абеткою, спочатку джерела кирилицею, потім латиницею. Посилання у тексті позначаються цифрами у [квадратних] дужках. Порядок оформлення списку літератури: для монографій – Прізвище, ініціали. Назва книги. Місце видання: видавництво, рік видання. Кількість сторінок; для журналів – Прізвище, ініціали. Назва статті. Назва журналу. Том, номер. Рік: сторінки, на яких вміщено статтю.

Одночасно, автори надають повний переклад тексту, підписаних підписів і табличних матеріалів англійською мовою. У переліку використаної літератури посилання, наведені кирилицею, транслітеруються із застосуванням програми "Trans 1.02" або подібних програм.

Усі рукописи журналу рецензовані незалежними експертами. Процедура рецензування включає перевірку статті протягом двох тижнів двома спеціалістами, призначеними редакційною радою. Рукопис із рецензією надсилається автору для внесення коректив перед остаточним поданням статті до редакції журналу.

Після публікації статті автори передають авторські права редакції журналу. Редакція залишає за собою право змінювати і виправляти рукопис, однак внесені корективи не повинні змінювати загального змісту та наукового значення статті.

Залучаючи до дослідження пацієнтів, автори несуть відповідальність за виконання етичних стандартів Гельсінкської декларації 1975 із поправками 2005 року. Рукопис повинен містити наступний пункт: "Ми заявляємо, що під час дослідження права пацієнтів були враховані у відповідності до вимог Гельсінкської конвенції". При виникненні сумнівів щодо відповідності рукопису до вимог Гельсінкської декларації, автори будуть зобов'язані відзвітуватися про сумнівні аспекти дослідження і обґрунтувати підстави свого підходу.

Якщо дослідження виконується без залучення лабораторних тварин, рукопис повинен містити наступний пункт: "Ми заявляємо, що ми не проводимо досліджень на тваринах". Дослідження, які проводяться на тваринах, повинні відбуватися у відповідності із встановленими інституціональними нормами використання лабораторних тварин. Науковці повинні керуватися принципами гуманного ставлення до тварин, що використовуються в дослідках. Необхідно подати наступну інформацію: вид тварин, генетичний статус: лінія (згідно правил стандартного позначення ліній лабораторних тварин); категорія лабораторних тварин або їх мікробіологічний статус; маса та вік тварин на початку експерименту; карантин або тривалість періоду акліматизації під час перевезення тварин на великі відстані; утримання тварин під час експерименту (параметри мікроклімату, температура, вологість, об'єм повітря, світловий режим, тип клітки, тип підстилки). Автори повинні підтвердити відповідність нормативам утримання та годування тварин (Європейська конвенція по захисту хребтових тварин, що використовуються з експериментальною або іншою метою. – Страсбург, 1986), наявність сертифікату якості, а також повідомити джерело набуття тварин. Необхідно описати всі процедури, які виконуються на тварині, дози препаратів, що вводилися, хірургічні втручання та інші дії, а також відмітити використання при цьому методів анестезії (див. інформацію про Права Людини і Тварини).

Ці правила поширюються на всі види рукописів, у тому числі статті, короткі доповіді, коментарі до клінічних випробувань. Рукописи, які не відповідають цим вимогам, будуть повернені авторам для корекції.

## INFORMATION FOR AUTHORS

In order to comply with the international regulations, the authors are strongly encouraged to consult the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" at [www.icmje.org](http://www.icmje.org).

As an integral part of the publication process, the authors, reviewers and editors are required to confirm whether they have any conflicts of interest to declare, and to provide details of these in the following Conflict of Interest Statement Form. The authors of the articles will respect the patients' right to privacy. Upon the familiarization with the abovementioned details, the patient must complete the Standard Statement of Informed Consent Form. The lack of confidential data must be certified by the act of expert committee attached to the article. The referral from the corresponding establishment with the statement that neither part of the suggested research has been published or accepted for publication in other journals must be sent with it as well.

Articles in Ukrainian, Russian or English are accepted for publication in The Medical and Ecological Problems. The article is submitted to journal in two copies. The article comprises the text of the research (15 pages for articles, 20 pages for reviews, 7 pages for brief reports); the list of cited literature (20 positions at most for articles; 50 positions at most for reviews; 15 positions at most for brief reports); tables, figures (no more than 4); legends and captions; summaries in Ukrainian, Russian and English (approximately 250 words) providing the arguments in support of the aim of the research, explanation of materials and methods, the results and conclusions.

The first page contains UDC code, author's record (name, initials, scholar degrees, title, the title of the article, institution, city) and keywords – from 5 to 10 words or phrases revealing the content of the article. Title of the paper in Russian, Ukrainian and English should be concise, it must not exceed 120 characters. A subtitle is acceptable. The text of original papers must be divided into paragraphs, including introduction, the aim of the research, materials and methods, results and conclusions. The last page must be manually signed by author(s) of the article, featuring first name, last name and patronymic, address, telephone numbers (office, home) for Editorial office to keep contact with. By submitting a paper to the editor, authors thereby confirm the original form of the articles, which means that the copyright or any other property rights of the third parties are not violated. The author(s) sign the article thereby certifying that neither part of the suggested research has been published or accepted for publication in other journals. The text of the manuscript must be in printing type no less than 2,8 mm, double-spaced, on A4-size sheets (210×297 mm); margins from each side – 20 mm. Along with 2 printed copies, the manuscript is provided in Microsoft Word format on electronic media. Latin notions and foreign words must be typed in italics. Only common abbreviations may be left unexplained. No abbreviations are acceptable in the title. All values are set in SI units; however, other generally used abbreviations and units (l, min., h, C, Da, cal) are also accepted. Figures (drawings, photographs) must be numbered. Figure captions are to be printed on a separate page. Drawings should be prepared using tools available in Word processors or in Excel. Photographs must be of high quality. Tables should be on separate sheets, numbered consecutively and headed by a concise title. Figures are adjuncts to the text and should not repeat material presented therein. On the reverse side of the figures it is necessary to write with a pencil their sequence numbers, name of the first author and the short title of the article. The list of cited literature is provided on a separate page without abbreviations. The authors are stated in alphabetical order, at first the sources in Cyrillic alphabet, then in Roman alphabet. The references in the text are indicated in [square] brackets. The cited works are to be compiled in the following way: for monographies – Name, initials. Book name. Place of publication. Publishing house, year. Total number of pages; for journals – Name, initials. Article name. Abbreviated name of journal. Volume, number: pages containing the article.

At the same time the authors provide full translation of the article's text, picture captions and table materials into English. In the list of references, the Cyrillic positions must be transliterated with the use of "Trans 1.02" or similar programs.

The original papers are peer-reviewed. Usually editorial staff chooses two readers who review papers during two weeks. The manuscript with review is sent to authors and after being corrected is delivered to editorial office for final acceptance.

Upon publication of the paper, the authors transfer the copyright to the Editorial office of the journal. The Editorial office reserves the right to alter and correct the manuscript considered for publication in the way that will not change its overall content and value.

When reporting experiments on human subjects, authors should indicate whether the procedures were performed in accordance with the ethical standards of Helsinki Declaration of 1975 as revised in 2005. Therefore the manuscript must include the following clause: "We declare that during research the rights of patients were taken into consideration according to Helsinki Convention". If doubts for that matter arise, the authors must account for the doubtful aspects of the study and explain the reasons for their approach.

If the research does not presuppose experiments on laboratory animals, the article must include the following statement: "We declare that we do not perform research on animals". When reporting experiments on animals, authors should indicate whether the institutional and national guides for care and use of laboratory animals were respected. The authors must follow the principles of humane attitude to animals used in experiments. They must submit the following information: type of animals, genetic status: the line (according to standard rules of defining the lines of laboratory animals); the category of laboratory animals or their microbiological status; weight and age of animals at the beginning of the experiment; quarantine or acclimatization period during transportation over long distances; maintenance conditions during the experiment (microclimate parameters, temperature, humidity, air volume, light conditions, cage type, type of bedding material). The authors must prove the compliance with normative standards on animals maintenance and foddering (European Convention for the Protection of vertebral animals used in experiments or other purposes. – Strasbourg, 1986) and provide the information as to the acquisition source of animals, as well as the quality certificate. It is necessary to describe all procedures performed on animals, introduced doses of medications, surgical interventions and other actions, the use of anesthesia methods (See Statement of Human and Animal Rights).

The abovementioned requirements must apply to all original papers, including original research, brief reports, case reports and also for comments on clinical trials. Manuscripts that do not meet these requirements will be returned to authors for correction.