

ISSN 1996-353X

ISSN 2311-6951



[www.nmu.ua](http://www.nmu.ua)

# УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО- МЕДИЧНИЙ МОЛОДІЖНИЙ ЖУРНАЛ

науково-практичне видання

**UKRAINIAN SCIENTIFIC MEDICAL YOUTH JOURNAL**

theoretical and practical edition

[www.mmj.com.ua](http://www.mmj.com.ua)

№ 3 (89)  
2015



GENERAL IMPACT FACTOR





№ 3 (89)  
2015

ISSN 1996-353X

Міністерство охорони здоров'я України  
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ ВИДАННЯ

# УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-МЕДИЧНИЙ МОЛОДІЖНИЙ ЖУРНАЛ



Засновник – Національний  
медичний університет  
імені О.О. Богомольця  
МОЗ України

Періодичність виходу  
4 рази на рік.

Журнал внесено до переліку  
фахових видань  
з медичних наук  
(постанова Президії  
ВАК України

№1-05/8 від 22.12.2010 р.)  
Реєстраційне свідоцтво  
КВ № 17028-5798ПР.

Рекомендовано  
Вченою Радою  
НМУ імені О.О. Богомольця  
(протокол № 1  
від 24 вересня 2015 р.)  
Усі права стосовно  
опублікованих статей  
залишено за редакцією.  
Відповідальність за добір  
та викладення фактів  
у статтях несуть автори,  
а за зміст рекламних  
матеріалів – рекламодавці.  
Передрук можливий за згоди  
редакції та з посиланням  
на джерело.

До друку приймаються  
наукові матеріали,  
які відповідають вимогам  
до публікації в даному  
виданні.

#### Видавець

ТОВ "Видавництво "КІМ"  
Свідоцтво ДК № 2888  
від 03.07.2007 р.

Підписано до друку  
25.09.2015 р.  
Формат 60x84/8  
Друк офсетний.  
Папір офсетний

Тираж 500. Зам. № 021-15.

#### Адреса

для кореспонденції:  
Редакція Українського  
науково-медичного  
молодіжного журналу,  
науковий відділ,  
бул. Т. Шевченка, 13,  
м. Київ, 01601

www.mmj.com.ua

E-mail: usmj@nmu.ua

© Національний медичний  
університет  
імені О.О. Богомольця,  
2015  
www.nmu.ua

**Видається за наукової підтримки Національної академії наук України  
та Національної академії медичних наук України**

**Представлений в Ulrich's International Periodicals Directory**

**Видання індексується CiteFactor, General Impact Factor, Google Scholar,  
Index Copernicus, Index Science, InfoBase Index, Open Academic Journals  
Index, ResearchBib, Scientific Indexing Services, WorldCat OCLC**

**Імпакт-фактор: 3.0544**

**Головний редактор: Ковальчук О.І.**

**Заступники головного редактора: Мороз В.В., Приступюк Л.О.**

**Відповідальні секретарі: Антоненко О.В., Радиш Г.В.**

#### РЕДАКЦІЙНА РАДА:

*Амосова К.М. (голова ред. ради), Антоненко М.Ю., Бардов В.Г., Боднар П.М.,  
Бур'янов О.А., Булах І.Є., Бутенко Г.М., Васильєва І.В., Венціківський Б.М.,  
Волосовець О.П., Голубовська О.А., Гринь В.К., Грузєва Т.С., Дронов О.І.,  
Дубров С.А., Запорозжан В.М., Захараши М.П., єпископ Іларій (Шишковський Є.С.),  
Гоффе О.Ю., Книшов Г.В., Колеснікова І.П., Крамарьов С.О., Кремень В.Г.,  
Кундієв Ю.І., Лазоришинець В.В., Лизогуб В.Г., Майданник В.Г.,  
Максименко С.Д., Маланчук В.О., Михайличенко Б.В., Міхньов В.А.,  
Мішалов В.Г., Мойбенко О.О., Мороз В.М., Музиченко П.Ф., Науменко О.М.,  
Неспрядько В.П., Нетяженко В.З., Ніженковська І.В., митрополит  
Олександр (Драбинко О.М.), Омельчук С.Т., Петренко В.І., Пиріг Л.А.,  
Розенфельд Л.Г., Романенко О.В., Сердюк А.М., Скрипник Р.Л., Соколова Л.І.,  
Степаненко В.І., Тяжка О.В., Фомін П.Д., Хайтович М.В., Хоменко Л.О.,  
Цехмістер Я.В. (заступник голови), Цимбалюк В.І., Чазов Є.І. (РФ),  
Чайковський Ю.Б., Чалий О.В., Чекман І.С., Черкасов В.Г., Чешук В.Є.,  
Широбоков В.П., Яворовський О.П., Яременко О.Б., Chorostowska-Wynimko  
Joanna (Польща), Freitas Jr. Robert A. (США), Kowalski Janusz (Польща),  
Lotti Torello (Італія), Pace Joseph L. (Мальта), Tsankov Nikola (Болгарія).*

#### РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

*Антонюк О.Я., Бичкова Н.Г., Болжук Б.С., Борисенко А.А., Болтянський В.В.,  
Вельчинська О.В., Вітовська О.П., Волков К.С., Володій М.О., Волох Д.С., Гапонова К.В.,  
Гунас І.В., Давтян Л.Л., Ішук В.О., Карвацький І.М., Короленко В.В., Кузьміна Д.Р.,  
Курбанов А.К., Курченко А.І., Ліходієвський В.В., Лисенко О.Ю., Маліков О.В.,  
Малунова Г.Д., Мелкумян Г.А., Мельник В.С., Мойсенко В.О., Мурланова К.С.,  
Медведєв В.В., Наумова Л.О., Парій В.Д., Петросян А.А., Покотило О.А., Полова Ж.М.,  
Попович В.П., Редькіна О.А., Рибачук А.В., Рижкова Т.А., Савчук О.М., Сарафенюк Л.А.,  
Саханда І.В., Свінцицький А.С., Сокуренько Л.М., Степаненко Р.Л., Стеченко Л.О.,  
Сятиня М.Л., Тарасюк Т.В., Тімохіна Т.О., Ткаченко М.М., Устінов С.І., Фіщенко Я.В.,  
Цуркан О.О., Шандюк В.Ю., Ярмолюк Є.С.*

Ministry of Health of Ukraine  
Bogomolets National Medical University



№ 3 (89)  
2015



THEORETICAL AND PRACTICAL EDITION

# UKRAINIAN SCIENTIFIC MEDICAL YOUTH JOURNAL

**Published by scientific support of the National Academy of Sciences  
of Ukraine and National Academy of Medical Sciences of Ukraine**

**Introduced in Ulrich's International Periodicals Directory**

**Journal's indexing: CiteFactor, General Impact Factor, Google Scholar, Index  
Copernicus, Index Science, InfoBase Index, Open Academic Journals Index,  
ResearchBib, Scientific Indexing Services, WorldCat OCLC**

**Impact Factor: 3.0544**

**Chief Editor: Kovalchuk O.I.**

**Deputy Editors: Moroz V.V., Prystupiyuk L.O.,**

**Executive Secretaries: Antonenko O.V., Radysh G.V.**

#### EDITORIAL COUNCIL:

*Amosova K.M. (head of the editorial council), Antonenko M.Yu., Bardov V.H.,  
Bodnar P.M., Burianov O.A., Bulakh I.Ye., Butenko G.M., Chalyi O.V.,  
Chazov Ye.I. (RF), Chekman I.S., Cherkasov V.G., Cheshuk V.Ye., Dronov O.I.,  
Dubrov S.O., Fomin P.D., Golubovska O.A., Gruzeva T.S., Gryn V.K.,  
Khaitovych M.V., Bishop Ilarij (Shyshkovskiy E.S.), Ioffe O.Yu., Joanna  
Chorostowska-Wynimko (Poland), Joseph L. Pace (Malta), Khomenko L.O.,  
Knyshov G.V., Kolesnikova I.P., Kowalski Janusz (Poland), Kramarov S.O.,  
Kremen V.H., Kundüev Yu.I., Lazoryshynets V.V., Lotti Torello (Italy),  
Lyzohub V.H., Maidannyk V.H., Maksymenko S.D., Malanchuk V.O.,  
Mikhnov V.A., Mishalov V.H., Moibenko O.O., Moroz V.M., Muzychenko P.F.,  
Mykhailychenko B.V., Naumenko O.M., Nespriadko V.P., Netiazhenko V.Z.,  
Nizhenkovska I.V., Metropolitan Alexander (Drabynko O.N.), Omelchuk S.T.,  
Petrenko V.I., Pyrig L.A., Robert A. Freitas Jr. (USA), Romanenko O.V.,  
Rozenfeld L.G., Serdiuk A.M., Shyrobokov V.P., Skrypnyk R.L., Sokolova L.I.,  
Stepanenko V.I., Tchaikovskiy Yu.B., Tiazhka O.V., Tsankov Nikolai (Bulgaria),  
Tsekhmister Ya.V. (deputy head of the editorial council), Tsybaliuk V.I.,  
Vasylieva I.V., Ventskiivskiy B.M., Volosovets O.P., Yaremenko O.B.,  
Yavorovskiy O.P., Zakharash M.P., Zaporozhan V.M.*

#### EDITORIAL BOARD:

*Antonyuk O.Ya., Bozhuk B.S., Borisenko A.A., Boltianskiy V.V., Bychkova N.G., Davtian L.L.,  
Fishchenko Ya.V., Gaponova K.V., Gunas I.V., Ishchuk V.O., Karvatskiy I.M.,  
Korolenko V.V., Kuzmina D.R., Kurbanov A.K., Kurchenko A.I., Likhodiievskiy V.V.,  
Lysenko O.Yu., Malikov O.V., Malunova H.D., Melkumian H.A., Melnik V.S.,  
Moiseienko V.O., Murlanova K.S., Miedvediev V.V., Naumova L.O., Parij V.D., Petrosian A.A.,  
Pokotylo O.A., Polova J.M., Popovych V.P., Redkina O.A., Rybachuk A.V., Ryzhkova T.A.,  
Savchuk O.N., Sakhanda I.V., Sarafenyuk L.A., Shandiuk V.Yu., Sokurenko L.M.,  
Stechenko L.O., Stepanenko R.L., Svintsitskiy A.S., Siatynia M.L., Tarasiuk T.V.,  
Timokhina T.O., Tkachenko M.M., Tsyrcan O.O., Ustinov S.I., Velchynska O.V., Vitovska O.P.,  
Volkov K.S., Volodii M.O., Volosovets A.O., Volokh D.S., Yarmoliuk Ye.S.*

Founder – Bogomolets  
National Medical University  
Ministry of Health  
of Ukraine

Publication frequency –  
4 times a year.

The Journal is included in  
the list of professional  
publications in Medical  
Sciences (Resolution of the  
HAC Presidium of Ukraine  
№1-05/8 from 22.12.2010)  
Registration Certificate  
KB № 17028-5798ПР.

Recommended by the  
Academic Council of the  
Bogomolets National Medical  
University, Kyiv  
(protocol № 1  
of September 24, 2015)

All rights concerning published  
articles are reserved to the  
editorial board.

Responsibility for selection  
and presentation of the facts  
in the articles is held by  
authors, and of the content  
of advertising material –  
by advertisers.

Reprint is possible with  
consent of the  
editorial board and reference.  
Research materials accepted  
for publishing must meet the  
publication requirements  
of this edition.

#### Publisher

"KIM" Publishing house" Ltd.  
Certificate ДК № 2888  
from 03.07.2007

Signed in print on 25.09.2015  
Format 60x84/8 Offset print.  
Offset paper.  
Circulation: 500.  
Order № 021-15.

Correspondence address:  
Editorial board of the  
Ukrainian Scientific Medical  
Youth Journal  
Research Department,  
13, T. Shevchenka blvd.  
Kyiv, 01601

www.mmj.com.ua

E-mail: usmyj@nmu.ua

© Bogomolets National  
Medical University,  
2015  
www.nmu.ua

# ЗМІСТ / CONTENTS

Стор. / Page

ТЕОРЕТИЧНА МЕДИЦИНА	THEORETICAL MEDICINE
<i>Бекесеви́ч А.М., Кривецький В.В., Борис Р.Я.</i> УЛЬТРАСТРУКТУРНА ОРГАНІЗАЦІЯ КРОВОНОСНОГО РУСЛА ШКІРИ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 6	<i>A. Bekesevych, V. Krivetskij, R. Borys</i> ULTRASTRUCTURAL ORGANIZATION OF THE BLOODSTREAM OF THE SKIN UNDER THE EXPERIMENTAL DIABETES
<i>Дзевульська І.В.</i> МІСЯЧНА ДИНАМІКА ГІСТОЛОГІЧНИХ ЗМІН В НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗАХ ЩУРІВ ПІСЛЯ ОПІКУ ШКІРИ, ЯКИМ ПРОТЯГОМ ПЕРШИХ СЕМИ ДІБ ВВОДИЛИ РОЗЧИН ЛАКТОПРОТЕЇНУ З СОРБИТОЛОМ 11	<i>I. Dzevulska</i> MONTHLY DYNAMICS OF HISTOLOGICAL CHANGES IN THE ADRENAL GLANDS OF RATS AFTER SKIN BURNS, WHICH DURING THE FIRST SEVEN DAYS WERE INJECTED SOLUTION LACTOPROTEINS WITH SORBITOL
<i>Ковальчук О.І.</i> АВТОФАГІЯ І КРИНОФАГІЯ В АДЕНОГІПОФІЗИ ЩУРІВ ЗА УМОВ ЛІКУВАННЯ ОПІКОВОЇ ХВОРОБИ ІНФУЗІЄЮ 15	<i>O. Kovalchuk</i> AUTOPHAGY AND CRINOPHAGY IN ADENOHYPHYSIS OF RATS UNDER THE CONDITIONS OF BURN DISEASE TREATMENT BY THE INFUSION
<i>Кошельник М.І., Панова Т.І., Щербак С.М., Бортнікова Г.К., Карвацький І.М., Можейтова О.А., Мороз О.Ф.</i> ПИТОМИЙ ВНЕСОК НЕРВОВИХ І ГУМОРАЛЬНИХ МЕХАНІЗМІВ У РОЗВИТОК АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ РІЗНОГО ПАТОГЕНЕЗУ: ПРИ МЕТАБОЛІЧНОМУ ОЖИРІННЯ І АЛКОГОЛЬНИЙ ЗАЛЕЖНОСТІ У ЩУРІВ 20	<i>T. Panova, M. Kishelnik, S. Sherbak, G. Birtnikova, I.M. Karvatskiy, O. Mozheitova, O. Moroz</i> SPECIFIC CONTRIBUTION OF NEURAL AND HUMORAL MECHANISMS TO THE DEVELOPMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION OF DIFFERENT ORIGIN: UNDER METABOLIC OBESITY AND ALCOHOL ADDICTION IN RATS
<i>Лиходиевский В.В., Корсак А., Чайковский Ю.Б., О. Кривошеева, Лопаткина К., Чернец В.</i> ВОСТАНОВЛЕНИЕ СЕДАЛИЩНОГО НЕРВА КРЫСЫ ПОСЛЕ ТРАВМЫ И ЛЕЧЕНИЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭЛЕКТРОХИРУРГИЧЕСКОГО ИНСТРУМЕНТА В РЕЖИМЕ СВАРИВАНИЯ 30	<i>V. Likhodiiievskiy, A. Korsak, Yu. Chaikovskiy, O. Kryvosheyeva, K. Lopatkina, V. Chernets</i> RAT'S INJURED SCIATIC NERVE RECOVERY AFTER TREATMENT USING ELECTROSURGICAL INSTRUMENTS IN WELDING REGIME
<i>Мітіна О.Л.</i> ПРОЕКТ КОМПЛЕКСНОЇ ОЦІНКИ ПРИБЕРЕЖНИХ РЕКРЕАЦІЙНИХ ЗОН ЗА ЕКОЛОГО-ГІГІЄНИЧНИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ 36	<i>O. Mitina</i> DRAFT COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF COASTAL RECREATIONAL AREAS ON ECOLOGICAL AND HYGIENIC CHARACTERISTICS
<i>Сороченко Е.В., Сороченко В.Ф.</i> ИНГИБИРОВАНИЕ БИФУРКАЦИОННОЙ ЭВОЛЮЦИОННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК ПОЛИФЕНОЛАМИ И ЛИГНИНАМИ СОСУДИСТЫХ РАСТЕНИЙ 40	<i>E. Sorochenko, V. Sorochenko</i> THE INHIBITION OF BIFURCATION EVOLUTION OF RESISTANCE TUMOR CELLS POLYPHENOLS AND LIGNIN OF VASCULAR PLANTS
<i>Тарасенко С.В., Сміянов В.А., Масленко А.О.</i> ПЕРЕДУМОВИ ПОБУДОВИ СИСТЕМИ УПРАВЛІННЯ ЯКІСТЮ ДОНОРСТВА У СУМСЬКОМУ РЕГІОНІ 50	<i>S. Tarasenko, V. Smianov, A. Maslenko</i> BACKGROUND OF BUILDING OF QUALITY MANAGEMENT SYSTEM DONATION IN SUMY REGION
<i>Тимошенко І.О., Андрієнко М.І., Дуднік А.О., Самборська О.О., Філаретова В.В.</i> ТЕХНОЛОГІЇ ВИВЧЕННЯ АНАТОМІЇ ЛЮДИНИ 55	<i>I. Tymoshenko, M. Andriyenko, A. Dudnik, A. Samborska, V. Filaretova</i> TECHNOLOGY IN THE STUDY OF HUMAN ANATOMY
КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА	CLINICAL MEDICINE
<i>Барабанчик О.В.</i> ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ У ПАЦІЄНТІВ З ПОРУШЕННЯМ ОБМІНУ СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ В ПОЄДНАННІ З ОЖИРІННЯМ ТА НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ 58	<i>O. Barabanchuk</i> FEATURE OF THE CLINICAL MANIFESTATIONS IN PATIENTS WITH DISORDERS OF URIC ACID METABOLISM IN COMBINATION WITH OBESITY AND NON-ALCOHOLIC STEATONEPATITIS

## CONTENTS / ЗМІСТ

- Vasquez Abanto A., Arellano Vasquez S., Vasquez Abanto J.*  
HYPERTENSION: RISK FACTORS, TREATMENT TACTICS, JNC 8 63
- Васкес Абанто А.Е., Арельяно Васкас С.Б., Васкес Абанто Х.Е.*  
ГІПЕРТОНІЯ: ФАКТОРИ РИЗИКУ, ЛІКУВАЛЬНА ТАКТИКА, JNC 8
- Vasyuta B.A.*  
ОБІРУНТУВАННЯ МОДЕЛІ УПРАВЛІННЯ СИСТЕМОЮ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ З АТРОФІЄЮ ЗОРОВИХ НЕРВІВ 69
- V. Vasyuta*  
JUSTIFICATION OF THE MANAGEMENT MODEL OF MEDICAL CARE TO PATIENTS WITH OPTIC ATROPHY
- W. Voteva, S. Tertishniy*  
IMMUNOHISTOCHEMICAL EXPRESSION OF MMP-9 AND VEGF IN BENIGN AND MALIGNANT BRAIN MENINGIOMAS 72
- Вотева В.Е., Тертыйшиный С.И.*  
ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭКСПРЕССИИ MMP-9 И VEGF В ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ МЕНИНГИОМАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА
- Y. Zavodovskyi*  
MICROBIOLOGICAL SPECTRUM IN CASE OF TENCKHOFF CATHETER EXIT SITE INFECTION AT PERITONEAL DIALYSIS IN PATIENTS WITH END-STAGE RENAL DISEASE 76
- Заводовський Є.С.*  
МІКРОБІОЛОГІЧНИЙ СПЕКТР У РАЗІ ІНФЕКЦІЇ МІСЦЯ ВИХОДУ КАТЕТЕРА TENCKHOFF ПРИ ПЕРИТОНЕАЛЬНОМУ ДІАЛІЗИ У ХВОРИХ З ТЕРМІНАЛЬНИМИ СТАДІЯМИ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК
- Katsytadze I. Yu.*  
COMPARATIVE EVALUATION OF THE EFFECT OF COMBINATION THERAPY WITH BISOPROLOL BISOPROLOL MONOTHERAPY AND IVABRADINE ON LEFT VENTRICULAR SYSTOLIC FUNCTION, CENTRAL HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH CHRONIC ISCHEMIC HEART DISEASE, WITH MODERATELY REDUCED EJECTION FRACTION 79
- Катитадзе И.Ю.*  
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ТЕРАПИИ КОМБИНАЦИЕЙ БИСОПРОЛОЛА С ИВАБРАДИНОМ И МОНОТЕРАПИИ БИСОПРОЛОЛОМ НА СИСТОЛИЧЕСКУЮ ФУНКЦИЮ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА, ПОКАЗАТЕЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, С УМЕРЕННО СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА
- E. Kovalenko, O. Kovalenko, V. Moiseienko*  
AMETODEPENDENCY SYNDROMAS AS A REFLECTION OF ADAPTIVE CAPABILITIES OF HUMAN BODY DEPENDING ON THE LEVEL OF PHYSICAL ACTIVITY OF YOUNG PEOPLE 85
- Коваленко Є.В., Коваленко О.В., Мойсеєнко В.О.*  
СИНДРОМ МЕТЕОЗАЛЕЖНОСТІ ЯК ВІДОБРАЖЕННЯ АДАПТИВНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ ОРГАНІЗМУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД РІВНЯ ФІЗИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ЛЮДЕЙ МОЛОДОГО ВІКУ
- Yu. Kovbasniuk*  
FEATURES OF DAILY ECG MONITORING IN PATIENTS WITH PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION AND ACCOMPANYING OBESITY 90
- Kovbasnyuk Yu. B.*  
ОСОБЛИВОСТІ ДОБОВОГО МОНІТОРУВАННЯ ЕКГ У ХВОРИХ ІЗ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЮ ФОРМОЮ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ ТА СУПУТНИМ ОЖИРІННЯМ
- G. Kravchenko, N. Turchina*  
COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF CRITERIA OF DIAGNOSTICS OF PRIMARY MYODYSTROPHY OF DAVIDENKO AND LANDOUZY-DEJERINE 94
- Кравченко І.В., Турчина Н.С.*  
ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА КРИТЕРІЇВ ДІАГНОСТИКИ ПЕРВИННИХ МІОДИСТРОФІЙ ДАВІДЕНКОВА ТА ЛАНДУЗІ-ДЕЖЕРІНА
- I. Merkulova, V. Lizogub, T. Bogdan, Y. Moshkovskaya, T. Bruzgina*  
CHANGES RANGE OF FATTY ACID PLATELETS PHOSPHOLIPID MEMBRANES IN CORONARY HEART DISEASE COMBINED WITH PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION PATIENTS 98
- Меркулова І.О., Лизогуб В.Г., Богдан Т.В., Мошковська Ю.О., Брюзгіна Т.С.*  
ЗМІНИ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СПЕКТРУ ФОСФОЛІПІДІВ МЕМБРАН ТРОМБОЦИТІВ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ В ПОЄДНАННІ З ПАРОКСИЗМАЛЬНОЮ ФОРМОЮ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ

## CONTENTS / ЗМІСТ

<i>Назаренко Є. О., Радченко А. О., Белал С.А., Яблучанський М.І.</i> ВПЛИВ СЕАНСІВ БІОЛОГІЧНОГО ЗВОРОТНОГО ЗВ'ЯЗКУ В КОНТУРІ МЕТРОНОМІЗОВАНОГО ДИХАННЯ ТА ПАРАМЕТРІВ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ НА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЮ	103	<i>E. Nazarenko, A.Radchenko, S. Belal, M. Yabluchansky</i> INFLUENCE OF BIOFEEDBACK SESSIONS IN CLOSED LOOP OF PACED BREATHING AND HEART RATE VARIABILITY PARAMETERS ON LIFE QUALITY OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION
<i>Павловський С.А., Свінцицький А.С., Тараненко М.О.</i> МІСЦЕ СИМПАТО-АДРЕНАЛОВОЇ СИСТЕМИ РОЗВИТКУ ЗАПАЛЕННЯ ТА СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО МЕХАНІЗМИ ЇХ ВЗАЄМОДІЇ	107	<i>S. Pavlovsky, A. Svintsitskyi, M. Taranenko</i> SYMPATHOADRENAL PLACE IN DEVELOPMENT OF IGNITION AND MODERN UNDERSTANDING OF THE MECHANISM OF THEIR INTERACTION
<i>Сакало А.В.</i> РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ РЕЗИДУАЛЬНИХ ПУХЛИН СЕМІНОМІ ЯЄЧКА	115	<i>A. Sakalo</i> TREATMENT OF RESIDUAL TUMORS OF THE TESTIS

---

### СТОМАТОЛОГІЯ

---

### STOMATOLOGY

---

<i>Паливода Р.С., Маланчук В.А., Воловар О.С., Ковальчук О.І.</i> ФУНКЦІОНАЛЬНА АНАТОМІЯ ТА СУЧАСНА ДІАГНОСТИКА СКРОНЕВО-НИЖНЬОЩЕЛЕПНОГО СУГЛОБА	120	<i>R. Palivoda, V. Malanchuk, I. Volovar, O. Kovalchuk</i> FUNCTIONAL ANATOMY AND MODERN DIAGNOSTICS OF STATE OF TEMPOROMANDIBULAR JOINT
<i>Ревич В.О., Шуминська Т.А.</i> НАУКОВЕ ОБГРУНТУВАННЯ ПЕРСОНІФІКОВАНОЇ ПЕРВИННОЇ ПРОФІЛАКТИКИ КАРІЄСУ ЗУБІВ ПРИ ОРТОДОНТИЧНОМУ ЛІКУВАННІ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ	128	<i>V. Revich, T. Shuminska</i> THE SCIENTIFIC BASIS FOR PERSONALIZED PRIMARY PREVENTION OF DENTAL CARIES IN ORTHODONTIC TREATMENT IN CHILDREN AND ADOLESCENTS
<i>Сороченко Г.В.</i> ВИВЧЕННЯ ЗМІН НЕЗРІЛОЇ ЕМАЛІ ПОСТІЙНИХ ЗУБІВ ПІД ВПЛИВОМ РЕМІНЕРАЛІЗУЮЧОГО ГЕЛЮ З ВМІСТОМ КАЛЬЦІЮ, ФОСФОРУ ТА МАГНІЮ	132	<i>G. Sorochenko</i> INVESTIGATION OF PERMANENT TEETH IMMATURE ENAMEL CHANGES INFLUENCED BY REMINERALIZING GEL WHICH CONTAINS CALCIUM, PHOSPHORUS AND MAGNESIUM

---

### ІСТОРІЯ МЕДИЦИНИ

---

### HISTORY OF MEDICINE

---

<i>Ковалевська Є.А., Остапенко О.В., Запривода Л.П.</i> КОРОТКИЙ НАРИС ІСТОРІЇ СТАНОВЛЕННЯ КАФЕДРИ ГІСТОЛОГІЇ ТА ЕМБРІОЛОГІЇ НАЦІОНАЛЬНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ	138	<i>E. Kovalevska, E. Ostapenko, L. Zaprivoda</i> SHORT HISTORY OF DEVELOPMENT OF DEPARTMENT OF HISTOLOGY AND EMBRYOLOGY OF BOGOMOLET'S NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY
---	-----	--

## ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 616.379-008.64-091.8

# УЛЬТРАСТРУКТУРНА ОРГАНІЗАЦІЯ КРОВОНОСНОГО РУСЛА ШКІРИ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ



Бекесевич Анна Михайлівна,  
e-mail: rombek75@gmail.com

<sup>1</sup>Бекесевич А.М., <sup>2</sup>Кривецький В.В., <sup>1</sup>Борис Р.Я.

<sup>1</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

<sup>2</sup>Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

**Резюме.** Стаття присвячена проблемі перебудови ланок гемомікроциркуляторного русла шкіри при цукровому діабеті. Проведено експериментальне дослідження ультраструктури кровоносних мікросудин шкіри 32 безпородних статевозрілих білих щурів в динаміці перебігу стрептозотоциніндукованого цукрового діабету. Застосовано метод електронної мікроскопії. Результати дослідження свідчать, що через два тижні перебігу стрептозотоцинового цукрового діабету виникають і поступово прогресують зміни ланок гемомікроциркуляторного русла шкіри білих щурів, що проявляються, в основному, незначним спазмом окремих судин. Стінка переважної більшості судин має нормальну будову, але подекуди вже трапляються капіляри із звуженим просвітом внаслідок випинання ядромісної зони ендотеліоцитів. Через чотири та шість тижнів експерименту спостерігається перебудова усіх мікросудин шкіри білих щурів. Просвіт капілярів набуває неправильної форми. Контури ядер ендотеліоцитів нечіткі, видовженої відросчатої форми з однорідним хроматином, що концентрується в грудочки, базальна мембрана потовщена, наявні ознаки проліферації ендотеліоцитів, що призводить до звуження просвіту судин. Через вісім тижнів перебігу експериментального цукрового діабету відмічаються глибокі генералізовані порушення ангіоархітектоніки шкіри білих щурів. Спостерігаються облітеровані, подекуди навіть зруйновані капіляри, що в подальшому призводить до повної атрофії та декомпенсації капілярного компоненту кровоносного русла шкіри. Дані проведеного дослідження можуть бути використані у практичній медицині при діагностиці та лікуванні патології шкіри при цукровому діабеті.

**Ключові слова:** шкіра, гемомікроциркуляторне русло, ультраструктура, цукровий діабет, експеримент.

**Вступ.** Актуальність проблеми цукрового діабету зумовлена значною поширеністю захворювання, зокрема близько 4–5% у розвинених країнах світу. Відомо, що в осіб після 65 років захворюваність на діабет складає близько 10–15% [6]. Цукровий діабет – це ще й одна з актуальних і найважливіших соціально-економічних проблем клінічної ендокринології [7]. Це захворювання належить до пріоритетних у клінічній ендокринології, оскільки, за визначенням ВООЗ, цукровий діабет називають неінфекційною епідемією ХХІ століття [9]. Сьогодні виникла нова проблема, обумовлена діабетичною патологією – проблема пізніх ускладнень [8, 10], в розвитку яких вирішальною є судинна патологія [1, 2]. Основу ускладнень цукро-

вого діабету складають мікроангіопатії [5, 10] та нейропатії [3, 4]. Мікроциркуляторне русло шкіри є також активною зоною гемодинаміки організму, так, як її судини при цукровому діабеті уражаються характерними патологічними змінами хоч і не найшвидше, але найчастіше при відсутності належного лікування. Вивчені джерела фахової літератури засвідчили, що практично відсутня інформація щодо ураження судинного русла шкіри при цукровому діабеті, тому наші дослідження присвячені проблемі ультраструктурних змін кровоносного русла шкіри за умов даної патології.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Стаття є частиною планової наукової роботи

“Структура органів та їх кровоносного русла в онтогенезі, під дією лазерного опромінення та фармацевтичних засобів, при порушеннях кровопостачання, реконструктивних операціях та цукровому діабеті”, номер державної реєстрації 0110U001854.

**Матеріали і методи дослідження.** У білих щурів інсулінзалежну форму цукрового діабету I типу моделювали одноразовим внутрішньоочеревинним введенням стрептозотоцину фірми “Sigma” з розрахунку 7 мг на 100 г маси тіла тварини (приготованому на 0,1М цитратному буфері, рН = 4,5). Розвиток цукрового діабету протягом 8 тижнів контролювали, спостерігаючи за зростанням рівня глюкози в крові, яку вимірювали глюкозооксидазним методом. Дослідження проводили на тваринах з рівнем глюкози 13,00 ммоль/л і вище. Матеріал для дослідження при експериментальній формі інсулінзалежного цукрового діабету забирали через 2, 4, 6, 8 тижнів від початку експерименту. Інтактні тварини відповідного віку склали контрольні групи.

Усіх тварин утримували в умовах віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, експерименти проведені у відповідності з положенням Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986), Директиви Ради Європи 86/609/ЕЕС (1986), Закону України №3447-IV “Про захист тварин від жорстокого поводження”. Тварин виводили з досліду шляхом передозування внутрішньоочеревинного наркозу з використанням тіопенталу натрію (з розрахунку 25 мг/кг маси тіла тварини). Як матеріал для електронномікроскопічного дослідження використовували некроптки шкіри із присередньої поверхні стегна та спини 32 статевозрілих білих щурів. За допомогою леза відрізували невелику частину шкіри із присередньої поверхні стегна і спини щура, відразу ж поміщали у велику краплю 2% розчину чотириокису осмію на 0,1М фосфатному буфері (рН 7,36) з сахарозою. Після цього, знежиреним в ацетоні лезом вирізували смужки розміром 0,5г0, 1г0, 1см і швидко переносили їх в іншу краплю фіксуючого розчину цього ж складу, розміщеного на восковій пластинці (зуболікарський віск), яка лежить на льодяній плиті. Зі смужок вирізували шматочки (тканинні блоки) шкіри кубічної форми об’ємом 1мм<sup>3</sup>. Тканинні блоки фіксували у 2% розчині чотириокису осмію на 0,1 М фосфатному буфері (рН 7,36) з додаванням сахарози протягом 2 год. на льодяній бані. Після цього їх відмивали буферним розчином цього ж складу (4 свіжі порції по 15 хвилин у кожній). Для дегідратації і підготовки до просякнення водонерозчинними смолами відмиті від залишків фіксаторів тканинні блоки проводили через спирти висхідної концентрації і абсолютний ацетон. Після грубої заточки блоків під мікроскопом УМТП–2 виготовляли півтонкі зрізи товщиною 1 мкм, які забарвлювали 1% розчином метиленового синього. Ультратонкі зрізи готували на ультрамікроскопі УМТП–3М за допомогою скляних ножів, виготовлених на приладі ССН–1. Вивчення і фотографування матеріалу проводили на електронному мікроскопі EM–100AK при прискорюючій напрузі 75 кВ і збільшенні на екрані мікроскопа  $\times 4500 - \times 8000$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** При ультрамікроскопічному вивченні капілярів шкіри білих щурів експериментальної групи через 2 тижні перебігу стрептозотоцинового цукрового діабету нами виявлено, що стінка переважної більшості цих судин має нормальну будову, але подекуди вже трапляються капіляри із звуженим просвітом як наслідок випинання ядровмісної зони ендотеліоцитів. Ядра мають неправильну форму та із глибокими інвагінаціями каріолеми, а по периферії ядра спостерігається велика кількість ядерних пор. Дещо розширеним є перинуклеарний простір та щілини між сусідніми ендотеліоцитами, інтердигітацій не визначається. По периферії цитоплазма одних ендотеліоцитів розширена, інших ущільнена та має вигляд смужки і представлена великою кількістю рибосом, полісом та мікропіноцитозних пухирців. Електроннооптична щільність цитоплазми є дещо вищою, порівняно з контролем, кількість органел зменшується. Базальна мембрана звивиста, ще зберігає свою суцільність, але в деяких ділянках уже потовщена і без чіткого зовнішнього контуру. Гранулярна ендоплазматична сітка подекуди представлена розширеними трубочками, що містять поодинокі рибосоми, комплекс Гольджі – цистернами та великою кількістю пухирців із світлим вмістом. У матриці мітохондрії слабкої електронної щільності, помітні поодинокі розширені кристи (рис. 1).

Через 4 тижні експериментального стрептозотоцинового цукрового діабету в капілярах вже виявляються значні зміни – їхня стінка потовщується, натомість просвіт звужується. Ендотеліоцити набрякають, у їхній цитоплазмі спостерігаються численні мітохондрії і вільні рибосоми. Ядерна частина цитоплазми випинає у просвіт гемокапіляра (рис. 2).

Грудочки хроматину в ядрі ендотеліоцитів розміщені на периферії ядра. Відмічається значна кількість ядерних пор, що свідчить про високу синтетичну активність РНК-синтази.

Апікальна плазмалема у деяких місцях випинається у просвіт судини та утворює мікроворсинки. Ендоплазматична гранулярна сітка представлена вакуолями, що ха-

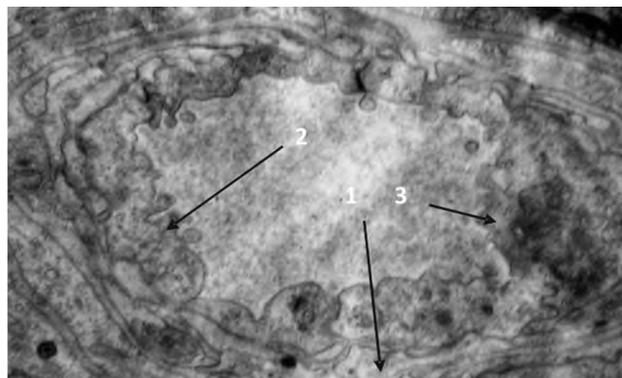
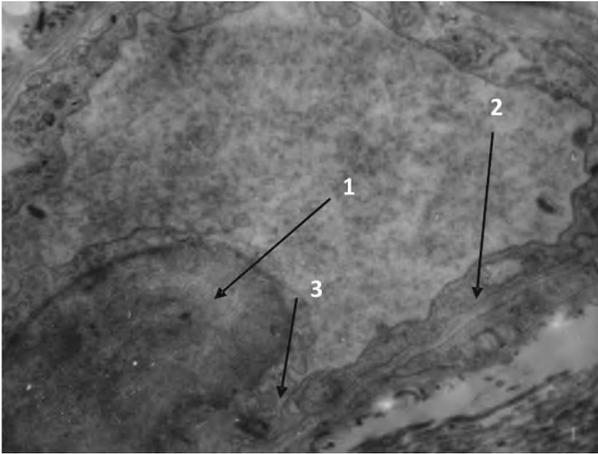
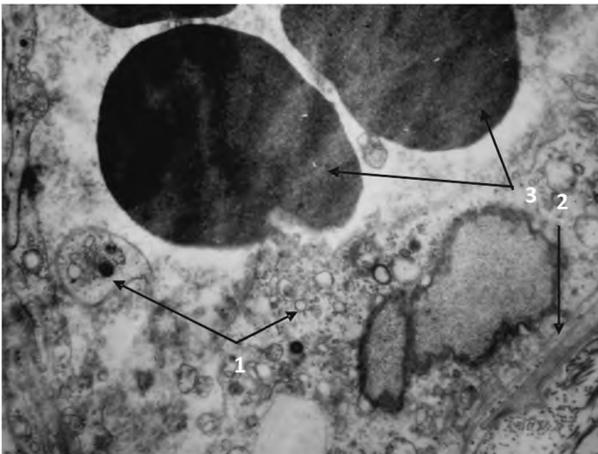


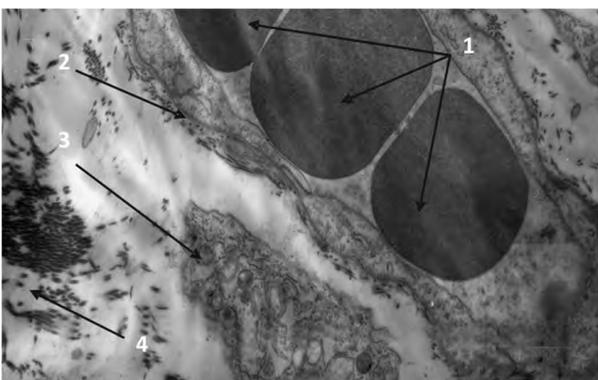
Рис. 1. Капіляр сосочкового шару шкіри спини білого щура через 2 тижні перебігу експериментального цукрового діабету. Звуження просвіту. Електронна мікрофотографія. Зб.  $\times 6000$ .  
1 – базальна мембрана; 2 – мікроворсинки цитолемі ендотеліоцита; 3 – ядро ендотеліоцита.



**Рис. 2.** Капіляр сосочкового шару шкіри присередньої поверхні стегна тазової кінцівки білого щура через 4 тижнів перебігу експериментального цукрового діабету. Електронна мікрофотографія. Зб.х8000.  
1 – ядро ендотеліоцита; 2 – базальна мембрана;  
3 – мітохондрія.



**Рис. 3.** Капіляр сосочкового шару шкіри спини білого щура через 6 тижнів перебігу експериментального цукрового діабету. Електронна мікрофотографія. Зб.х8000.  
1 – агрегація тромбоцитів; 2 – базальна мембрана;  
3 – еритроцити.



**Рис. 4.** Капіляр сосочкового шару шкіри спини білого щура через 8 тижнів перебігу експериментального цукрового діабету. Еритроцитарні складжі. Електронна мікрофотографія. Зб.х8000.  
1 – еритроцити; 2 – цитоплазма ендотеліоцита; 3 – видозмінена клітина стромы; 4 – пучки колагенових волокон.

рактизуються поодинокими трубочками та “мутним” вмістом. Комплекс Гольджі містить розширені пухирці. У мітохондрій визначається досить чітка зовнішня мембрана, розріджений матрикс та поодинокі кристи. З боку апікальної поверхні в цитоплазмі ендотеліоцитів візуалізуються округлі електроннооптичноцільні тільця. Відростки перицитів набряклі, щільно охоплюють капіляри. Відсутність мікропіноцитозних пухирців свідчить про зменшення проникності стінки капілярів і зменшення трансендотеліального транспорту.

Через 6 тижнів перебігу експериментального стрептозотозинного цукрового діабету встановлено, що просвіт капілярів набуває неправильної форми і звужується.

Контури ядер нечіткі, видовженої відросчатої форми з однорідним хроматином, який концентрується в грудочки, розміщені біля каріолеми, кількість ядерних пор різко зменшується. Люмінальна плазмолема ендотеліоцитів із слабкою електронною щільністю має рівні контури та випинання і у деяких місцях утворює мікрокламатоз. Виявлено агрегацію та деструктивні зміни тромбоцитів (рис. 3). Еритроцити в просвіті гемокапілярів також мають змінену форму. Кількість десмосом між сусідніми ендотеліальними клітинами, у порівнянні із контрольною групою тварин, збільшена та формує електроннощільні пластинки між ними. Відзначається стійкий спазм капілярів, який проявляється тим, що циліндричні ендотеліоцити заглиблюються у просвіт мікросудини, тим самим зменшуючи його діаметр, що, очевидно, є проявом адаптації стінки обмінної ланки гемодіафорного русла до погіршення гемодинамічних умов та намаганням капілярної стінки протистояти підвищеному гідравлічному тиску. Перицити характеризуються нечіткими та нерівними, збільшеними в розмірах, контурами, спостерігаються дрібні інвагінації. Трубочки та цистерни ендоплазматичної гранулярної сітки вакуолізовані і розширені, мають нерівні контури та втрачають рибосоми. Матрикс мітохондрій розріджений. Деякі із них набряклі і містять лише поодинокі кристи. Комплекс Гольджі має вигляд пухирців та вакуоль.

Через 8 тижнів перебігу експериментального цукрового діабету відзначаються значні та стійкі зміни у стінці капілярів, які на ультраструктурному рівні проявляються тим, що просвіт судин значно дилатований, а подекуди стінка навіть повністю зруйнована, спостерігається значний набряк цитоплазми ендотеліоцитів, відзначається накопичення елементів крові у просвіті мікросудин (рис. 4). Як і в попередньому терміні спостерігається зміна форми еритроцитів, утворюються еритроцитарні складжі. Подекуди спостерігаються клітини стромы із значними деструктивними змінами, внаслідок чого їх важко диференціювати.

Розширення судин, очевидно, пояснюється виснаженням компенсаторних процесів та початком дегенеративних незворотніх змін у судинах. Ендотеліоцити набряклі, набувають хвилястих обрисів, їх люмінальні поверхні утворюють складки, що розділені між собою борознами різної глибини. Ядра ендотеліальних клітин деформовані, із численними довгими випинами звивистої каріолеми. Біля каріолеми містяться грудочки елек-

роннощільного хроматину. Спостерігаються численні полісоми, вакуолі, мультивезикулярні тільця. Базальна мембрана потовщується, набуває “розмитої” і нечіткої форми, містить багато електроннощільних тілець. Цитоплазма ендотеліальних клітин зниженої електронної щільності. Ендоплазматична гранулярна сітка характеризується розширеними трубочками із нерівними контурами та численними вакуолями. Мітохондріальні мембрани “розмиті”, без чіткої орієнтації, їх кристи нечіткі, а мітохондріальний матрикс подекуди містить електроннопрозорі ділянки або стає слабоосміофільною. Натомість в інших мітохондріях повністю відсутні кристи, їхній матрикс електроннопрозоро-вільний. У комплексі Гольджі спостерігається збільшення кількості дрібних пухирців.

### Висновки

1. Через два тижні перебігу стрептозотоцинового цукрового діабету виникають і поступово прогресують зміни ланок гемомікроциркуляторного русла шкіри білих щурів, що проявляються, в основному, незначним спазмом окремих судин. Стінка переважної більшості судин має нормальну будову, але подекуди вже трапляються капіляри із звуженим просвітом внаслідок випинання ядровмісної зони ендотеліоцитів.

2. Через чотири та шість тижнів експерименту морфологічно спостерігається перебудова усіх ланок гемомікроциркуляторного русла шкіри білих щурів. Просвіт капілярів набуває неправильної форми. Конттури ядер ендотеліоцитів нечіткі, видовженої відросчатої форми з однорідним хроматином, що концентрується в грудочки, базальна мембрана потовщена, наявні ознаки проліферації ендотеліоцитів, що призводить до звуження просвіту судин.

3. Через вісім тижнів перебігу експериментального цукрового діабету відмічаються глибокі генералізовані порушення ангіоархітектоніки шкіри білих щурів. Спостерігаються облітеровані, подекуди навіть зруйновані капіляри, що в подальшому призводить до повної атрофії та декомпенсації капілярного компонента кровоносного русла шкіри.

**Перспективи подальших досліджень.** Дані проведенного дослідження можуть бути використані у практичній медицині при діагностиці та лікуванні патології шкіри при цукровому діабеті.

### Конфлікт інтересів.

Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

### Джерела фінансування.

Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. Роль окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений диабета / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова // Проблемы эндокринологии. – 2000. – Т. 46, № 6. – С. 29–34.
2. Братусь В. В. Диабет и атеросклероз. Роль инсулина и инсулин-резистентности в ускоренном развитии атеросклероза при диабете / В. В. Братусь, Т. В. Талаева // Український кардіологічний журнал. – 2001. – № 1. – С. 82–88.
3. Диабетическая нейропатия / М.И. Балаболкин, Т.Е. Чернышова, В. В. Трусов [и др.]. – М., 2003. – 109 с.
4. Диабетичні нейропатії / О. О. Сергієнко, А. С. Єфімов, Д. А. Єфімов [та ін.]. – Львів: Атлас; К., 2003. – 212 с.
5. Матешук-Вацеба Л. Р. Морфометричний аналіз змін гемомікроциркуляторного русла райдужки і війкових відростків очного яблука за умов експериментального діабету / Л.Р. Матешук-Вацеба, Х. А. Кирик // Таврический медико-биологический вестник. – 2006. – Т. 9, № 3, Ч. 1. – С. 108–110.
6. Прудіус П. Г. Епідеміологія та економіка цукрового діабету / П. Г. Прудіус, О. В. Северин, Н. В. Письменна // Ендокринологія. – 2000. – Т. 5, № 1. – С. 109–114.
7. Dogra S. Epidemiology of onychomycosis patients with diabetes mellitus in India / S. Dogra, B. Kumar // Int. J. Dermatol. – 2002 – Vol. 41, № 10. – P. 647–651.
8. Pacer L. Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complications / L. Pacer, K. Kraemer, G. Rimbach // Nutrition. – 2001. – Vol. 17, № 10. – P. 888–895.
9. Relative importance of transport and alkylation for pancreatic beta-cell toxicity of streptozotocin / M. Elsner, B. Guldbakke, M. Tiedge [et al.] // Diabetologia. – 2000. – Vol. 43, № 12. – P. 1528–1533.
10. Stitt A. W. Advanced glycation and products in diabetic complication / A. W. Stitt, A. J. Jenkins, M. E. Cooper // Expert. Opin. Investig. Drugs. – 2002. – Vol. 11. – P. 1215–1223.
11. Way K. J. Protein kinase C and the development of diabetic vascular complication / K. J. Way, G. L. King // Diabet. Med. – 2001. – Vol. 18. – P. 945–959.

## УЛЬТРАСТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ КРОВЕНОСНОГО РУСЛА КОЖИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

<sup>1</sup>Бекесевич А.М., <sup>2</sup>Кривецкий В.В., <sup>1</sup>Борис Р.Я.

<sup>1</sup>Львовский национальный медицинский  
университет имени Данила Галицкого,  
г. Львов, Украина

<sup>2</sup>Буковинский государственный медицинский  
университет, г. Черновцы, Украина

**Резюме.** Статья посвящена проблеме перестройки звеньев гемомикроциркуляторного русла кожи при сахарном диабете. Проведено экспериментальное исследование ультраструктуры кровеносных микрососудов кожи 32 беспородных половозрелых белых крыс в динамике течения стрептозотоцининдуцированного сахарного диабета. Применен метод электронной микроскопии. Результаты исследования свидетельствуют, что через две недели течения стрептозотоцинового сахарного диабета возникают и постепенно прогрессируют изменения звеньев гемомикроциркуляторного русла кожи белых крыс, которые проявляются, в основном, незначительным спазмом отдельных сосудов. Стенка большинства сосудов имеет нормальное строение, но уже выявлены капилляры с суженным просветом вследствие выпячивания ядерной зоны эндотелиоцитов. Через четыре и шесть недель эксперимента наблюдается перестройка всех микрососудов кожи белых крыс. Просвет капилляров приобретает неправильную форму. Контуры ядер эндотелиоцитов нечеткие, удлинённой отросточной формы с однородным хроматином, который концентрируется в комочки, базальная мембрана утолщена, имеются признаки пролиферации эндотелиоцитов, что приводит к сужению просвета сосудов. Через восемь недель течения экспериментального сахарного диабета отмечаются глубокие генерализированные нарушения ангиоархитектоники кожи белых крыс. Наблюдаются облитерированные, иногда даже разрушенные капилляры, что в дальнейшем приводит к полной атрофии и декомпенсации капиллярного компонента кровеносного русла кожи. Данные проведенного исследования могут быть использованы в практической медицине при диагностике и лечении патологии кожи при сахарном диабете.

**Ключевые слова:** кожа, гемомикроциркуляторного русла, ультраструктура, сахарный диабет, эксперимент.

## ULTRASTRUCTURAL ORGANIZATION OF THE BLOODSTREAM OF THE SKIN UNDER THE EXPERIMENTAL DIABETES

A. Bekesevych<sup>1</sup>, V. Krivetskij<sup>2</sup>, R. Borys<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Danylo Halytsky Lviv National Medical  
University, Lviv, Ukraine

<sup>2</sup>Bucovinian State Medical University,  
Chernivtsi-city, Ukraine

**Summary.** The article is devoted to the reconstruction of the hemomicrocirculatory bed's links of skin under the influence of diabetes. An experimental study of the ultrastructure of skin's blood microvessels of 32 adult male white rats in the dynamics of the flow streptozotocin induced diabetes. Applying the method of electron microscopy. The study showed that after two weeks of diabetes occur gradually and are progressing alterations of the skin's hemomicrocirculatory bed of white rats, which characterised mainly by minor spasm of some vessels. The wall of the most vessels had normal structure but revealed a narrowing of the capillaries due to the protrusion of the nuclear zone of the endothelial cells. After four and six weeks of the experiment were observed rearrangement of skin's microvessels of white rats. The lumen of the capillaries became irregular. The contours of the nuclei of endotheliocytes were elongated with a uniform homogen chromatyn, which is concentrated in lumps, thickened basal membrane, there were signs of proliferation of endothelial cells, which leads to narrowing of the lumen of blood vessels. After eight weeks of the current experimental diabetes marked profound generalized disorders of angioarchitectonics of white rat's skin. Were observed obliterated, sometimes even broken capillaries, what further leads to the complete atrophy and decompensation of the capillary component of the skin's bloodstream. The findings of the study can be used in the practice medicine during the diagnosis and treatment of skin's diseases in diabetes.

**Key words:** skin, hemomicrocirculatory bed, ultrastructure, diabetes, experiment.

## ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 611.814.3:611-018]:616-001.17-092.4-0

# МІСЯЧНА ДИНАМІКА ГІСТОЛОГІЧНИХ ЗМІН В НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗАХ ЩУРІВ ПІСЛЯ ОПІКУ ШКІРИ, ЯКИМ ПРОТЯГОМ ПЕРШИХ СЕМИ ДІБ ВВОДИЛИ РОЗЧИН ЛАКТОПРОТЕЇНУ З СОРБІТОЛОМ



Дзевульська Ірина Вікторівна,  
e-mail: dzevulska@gmail.com

Дзевульська І.В.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

**Резюме.** При мікроскопічному дослідженні у щурів, яким після опіку шкіри 2–3 ступеня площею 21–23% поверхні тіла перші сім діб вводили розчин Лактопротеїну з сорбітолом у дозі 10 мл на кг порушення мікроциркуляції, дистрофічні та некробіотичні зміни в ендокриноцитах клубочкової, пучкової та сітчастій зоні кіркової речовини, а також ендокриноцитів мозкової речовини протягом 30 діб експерименту були менш вираженими, ніж у щурів яким після опіку шкіри перші сім діб вводили 0,9 % розчин NaCl. Також, на відміну від щурів яким після опіку шкіри перші сім діб вводили 0,9 % розчин NaCl, при введенні розчину Лактопротеїну з сорбітолом через 14 діб після опіку шкіри в вогнищах некрозу була наявна гіпертрофія та гіперплазія фібробластів, а через 21 і 30 діб після опіку шкіри – в сполучній тканині кіркової та мозкової речовини надниркових залоз прояви склерозу менш виражені.

**Ключові слова:** морфологія, наднирникові залози, щури, опік шкіри, розчин Лактопротеїну з сорбітолом.

**Вступ.** Актуальність проблеми опікової травми визначається частим ураженням, як дорослих, так і дітей, складністю і тривалістю лікування, довготривалою втратою працездатності та порівняно високою летальністю. Залежно від механізмів патогенезу гострих порушень життєво важливих функцій необхідне диференційоване застосування трансфузійних середовищ [2, 5].

Найбільш фізіологічним вважають використання в різні періоди опікової хвороби сбалансованих препаратів електролітів, а також 10% розчину глюкози у поєднанні з розчинами ксиліту, рибози, сорбітолу, які незважаючи свій різний якісний склад, переслідують спільну мету – відновлення об'єму циркулюючої крові, покращення основних показників гемодинаміки і зменшення ступеня гіпоксії тканин [6, 7]. Власне, контроль ефективності застосування зазначеної групи препаратів потребує співставлення із морфо-функціональними змінами у високореактивних органах, до яких належать надниркові залози, що може бути використане в практичній медичній діяльності для прогнозування наслідків опікової травми, планування та розробки нових технологій моніторингу зрушень нейроендокринної системи,

їх корекції за допомогою найбільш перспективних методів і засобів [4, 9].

**Мета роботи** – вивчити гістологічні зміни в надниркових залозах щурів протягом місяця після опіку шкіри, при застосуванні перші сім діб експерименту розчину Лактопротеїну з сорбітолом.

**Матеріали та методи.** У рамках наукового співробітництва між ДУ “Інститут патології крові та трансфузійної медицини АМН України” (м. Львів) і Вінницьким національним медичним університетом імені М.І. Пирогова та між Національним медичним університетом імені О.О. Богомольця і Вінницьким національним медичним університетом імені М.І. Пирогова, експериментальні дослідження були виконані на 45 білих щурах-самцях масою 160–180 г, отриманих із віварію Інституту фармакології та токсикології АМН України. Тварини утримувались в умовах віварію Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова на стандартному водно-харчовому раціоні, при вільному доступі до води та їжі у вигляді збалансованого комбікорму за встановленими нормами. Температура в приміщенні, де утримувались тварини, підтримували на рівні 24–25 °С.

Утримання та маніпуляції з тваринами проводили у відповідності до “Загальних етичних принципів експериментів на тваринах”, ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), також керувалися рекомендаціями “Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей” (Страсбург, 1985) і положеннями “Правил доклінічної оцінки безпеки фармакологічних засобів (GLP)”. Під час роботи з лабораторними тваринами дотримувались: правил гуманного відношення до експериментальних тварин та затвержені комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету (протокол № 1 від 14.01.2010 р.); Міжнародних вимог про гуманне поводження з тваринами, дотримуючись правил “Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та іншою науковою метою” (1984); методичних рекомендацій ДФЦ МОЗ України про “Доклінічні дослідження лікарських засобів” [7].

Усім тваринам перед моделюванням патологічного стану, бічні поверхні тулуба брили механічною машинкою та безпечною бритвою. Опікову травму викликали шляхом прикладання 4-ох мідних пластинок (по дві пластинки з кожного боку), які попередньо тримали протягом 6-ти хв. у воді з постійною температурою 100 °С [10, 11]. Загальна площа опіку у щурів зазначеної маси складає 21–23 % при експозиції 10 сек., що є достатнім для формування опіку II-III ступеня та розвитку шокового стану середнього ступеня важкості [5].

Інфузію розчину Лактопротеїну з сорбітолом проводили у нижню порожнисту вену після її катетеризації в асептичних умовах через стегнову вену. Катетер підшивали під шкіру, його просвіт по всій довжині заповнювали титрованим розчином гепарину (0,1 мл гепарину на 10 мл 0,9 % розчину NaCl) після кожного ведення речовин. Інфузії виконували раз на добу на протязі перших 7 діб. Бриття тварин, катетеризацію магістральних судин та декапітацію тварин здійснювали в умовах прополового наркозу 60 мг/кг в/в.

Вилучення матеріалу для гістологічного дослідження проводили на 1-шу, 3-тю, 7-му, 14-ту, 21-у та 30-ту добу експерименту. Надниркові залози фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну. Після фіксації матеріал промивали, зневоднювали в серії спиртів зростаючої концентрації, проводили через хлороформ та заливали в парапласт [1]. Зрізи тканини товщиною 7–8 мкм готували на ротатійному мікротомі, розміщували на склі, фарбували гематоксилін-еозином та заливали в канадський бальзам.

Крім того, на базі кафедри гістології ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України” (завідувач – д.б.н., проф. Волков К.С.), після стандартної проводки і заливки матеріалу в суміш аралдиту з епоксидними смолами для електронномікроскопічних досліджень [8] напівтонкі зрізи готували на ультрамікротомі LKB-3 (Швеція), розміщували на склі і фарбували метиленовим синім.

Гістологічне дослідження надниркових залоз здійснювали на мікроскопі Olympus BX51 при збільшеннях:  $\times 4$ ,  $\times 10$ ,  $\times 20$ ,  $\times 40$ ,  $\times 100$ .

**Результати. Обговорення.** Введення розчину Лактопротеїну з сорбітолом у дозі 10 мл на кг через 1 добу після опіку шкіри 2–3 ступеня площею 21–23% поверхні тіла зменшує порушення мікроциркуляції та накопичення набрякової рідини в сполучнотканинній стромі надниркових залоз (рис. 1) на відміну від щурів яким після опіку шкіри вводили 0,9 % розчин NaCl [3]. Також зменшуються дистрофічні зміни в цитоплазмі ендокриноцитів в клубочковій, пучковій і сітчастій зоні кіркової речовини, та ендокриноцитів мозкової речовини надниркових залоз (рис. 2).

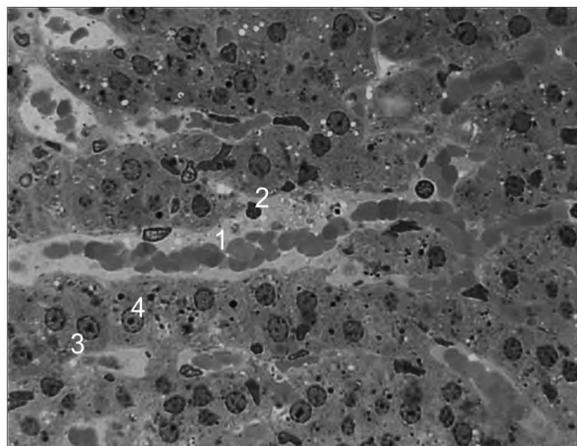


Рис. 1. Фрагмент кіркової речовини надниркових залоз щурів, яким після опіку шкіри 2–3 ступеня площею 21–23% поверхні тіла протягом однієї доби вводили розчин Лактопротеїну з сорбітолом у дозі 10 мл на кг. Забарвлення метиленовим синім. Об'єктив  $\times 40$ . Окуляр  $\times 10$ . Позначення: 1 – помірно повнокровний просвіт венули; 2 – адгезія лімфоцитів до ендотеліоцитів в стінці венули; 3 – цитоплазма кортикоцитів пучкової зони; 4 – ядро кортикоцитів пучкової зони.

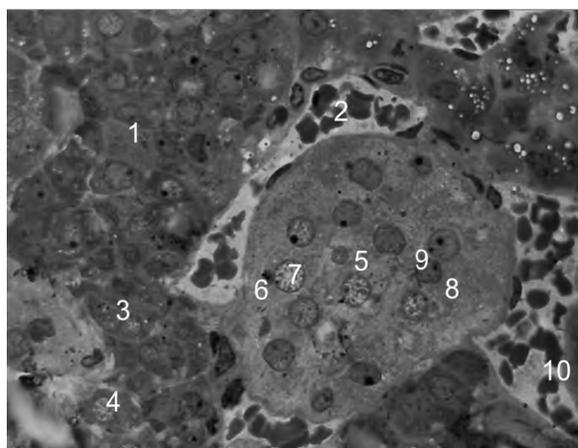


Рис. 2. Фрагмент сітчастої зони кіркової та мозкової речовини надниркових залоз щурів, яким після опіку шкіри 2–3 ступеня площею 21–23% поверхні тіла протягом однієї доби вводили розчин Лактопротеїну з сорбітолом у дозі 10 мл на кг. Забарвлення метиленовим синім. Об'єктив  $\times 40$ . Окуляр  $\times 10$ . Позначення: 1 – сітчаста зона кіркової речовини надниркових залоз; 2 – просвіт венули; 3 – цитоплазма кортикоцитів сітчастої зони; 4 – ядро кортикоцитів сітчастої зони; 5 – мозкова речовина надниркових залоз; 6 – цитоплазма епінєфроцитів; 7 – ядро епінєфроцитів; 8 – цитоплазма норепінєфроцитів; 9 – ядро норепінєфроцитів; 10 – адгезія лімфоцитів до ендотеліоцитів в стінці венули.

Через 3 доби дистрофічні та некробіотичні зміни в ендокриноцитах клубочкової, пучкової і сітчастої зони кіркової речовини та ендокриноцитах мозкової речовини надниркових залоз були також менш вираженими ніж у щурів, яким після опіку шкіри вводили 0,9 % розчин NaCl [3]. Гіпертрофія ендокриноцитів надниркових залоз, а також повнокров'я просвітів судин кровоносного мікроциркуляторного русла кіркової та мозкової речовини відображають адаптаційні зміни в залозах на дію факторів опіку. Крім того, на відміну від щурів, яким після опіку шкіри вводили 0,9% розчин NaCl [3], ендотеліоцити в стінці судин утворювали суцільний пласт.

Максимальний рівень деструкції в клітинах строми та паренхіми кіркової та мозкової речовини надниркових залоз після опіку шкіри на фоні введення розчину Лактопротеїну з сорбітолом на гістологічному рівні також спостерігали через 7 діб від початку експерименту (рис. 3), однак ці зміни були менше виражені ніж при введенні після опіку шкіри 0,9 % розчину NaCl [3].

Через 14 діб після початку експерименту рівень деструкції в клітинах строми та паренхіми кіркової та мозкової речовини надниркових залоз був дещо меншим ніж в попередньому терміні дослідження (рис. 4). На відміну від щурів яким після опіку шкіри вводили 0,9 % розчин NaCl [3], в цей термін в вогнищах некрозу була наявна гіпертрофія та гіперплазія фібробластів; а в клітинах клубочкової, пучкової і сітчастої зони кіркової речовини та ендокриноцитах мозкової речовини надниркових залоз дискаріоз, гіпо- і гіперхроматоз були менш виражені. В периваскулярній сполучній тканині кіркової та мозкової речовини надниркових залоз ознаки набряку також менш виражені, ніж у щурів яким після опіку шкіри вводили 0,9 % розчин NaCl [3].

Як і при введенні після опіку шкіри 0,9 % розчину NaCl [3], через 21 добу (на відміну від 14-ї) в кірковій та мозковій речовині надниркових залоз частіше зустрічали вогнища гіпертрофії і гіперплазії фібробластів та колагенових волокон, однак ці явища були менше виражені (рис. 5).

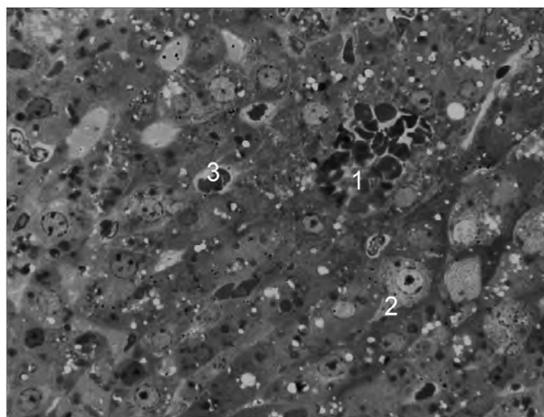


Рис. 3. Фрагмент сітчастої зони кіркової та мозкової речовини надниркових залоз щурів, яким після опіку шкіри 2-3 ступеня площею 21-23% поверхні тіла протягом семи діб вводили розчин Лактопротеїну з сорбітолом у дозі 10 мл на кг. Забарвлення метиленовим синім. Об'єктив  $\times 40$ . Окуляр  $\times 10$ . Позначення: 1 – вогнищевий некроз кіркових ендокриноцитів; 2 – набряк цитоплазми кіркових ендокриноцитів; 3 – венозне повнокров'я.

Через 30 діб після опікової травми шкіри, у щурів які перші сім діб отримували розчин Лактопротеїну з сорбітолом в сполучній тканині кіркової і мозкової речовини надниркових залоз прояви склерозу менш виражені, ніж у щурів яким після опіку шкіри вводили 0,9 % розчин NaCl [3]. Слід зазначити, що навіть через 30 діб після опікової травми шкіри в кірковій та мозковій речовині надниркових залоз щурів, які отримували розчин Лактопротеїну з сорбітолом відсутня повна компенсація патологічних змін, що спонукало нас провести дослідження впливу інших інфузійних гіперосмолярних розчинів на структуру залоз після опіку шкіри.

#### Висновки та перспективи подальших розробок.

1. При мікроскопічному дослідженні через 1, 3, 7, 14, 21 та 30 діб після опікової травми шкіри 2-3 ступеня площею

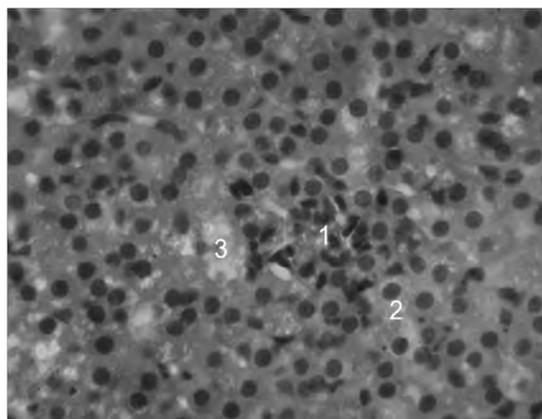


Рис. 4. Фрагмент кіркової речовини надниркових залоз щурів через 14 діб після опіку шкіри 2-3 ступеня площею 21-23% поверхні тіла, яким протягом перших семи діб вводили розчин Лактопротеїну з сорбітолом у дозі 10 мл на кг. Забарвлення гематоксилін еозин. Об'єктив  $\times 40$ . Окуляр  $\times 10$ . Позначення: 1 – вогнищевий некроз кіркових ендокриноцитів; 2 – набряк цитоплазми кіркових ендокриноцитів; 3 – венозне повнокров'я.

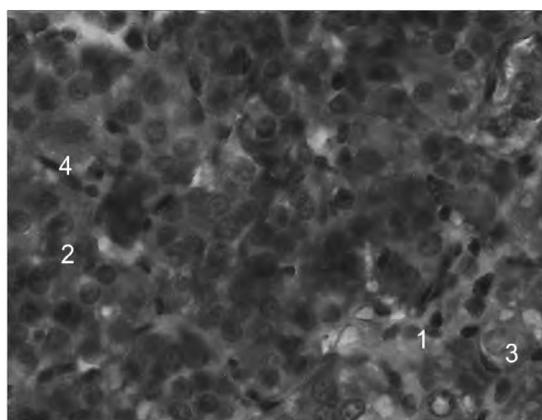


Рис. 5. Фрагмент мозкової речовини надниркових залоз щурів через 21 добу після опіку шкіри 2-3 ступеня площею 21-23% поверхні тіла, яким протягом перших семи діб вводили розчин Лактопротеїну з сорбітолом у дозі 10 мл на кг. Забарвлення гематоксилін еозин. Об'єктив  $\times 40$ . Окуляр  $\times 10$ . Позначення: 1 – венозне повнокров'я; 2 – сітчаста зона кіркової речовини надниркових залоз; 3 – мозкова речовина надниркових залоз; 4 – проліферація фібробластів в сітчастій зоні кіркової речовини надниркових залоз.

21-23% поверхні тіла у щурів яким перші сім діб вводили розчин Лактопротеїну з сорбітолом у дозі 10 мл на кг в надниркових залозах значно зменшуються деструктивні та дистрофічні зміни в ендокриноцитах клубочкової, пучкової та сітчастої зон кіркової речовини, а також ендокриноцитах мозкової речовини.

2. Порівняно з введенням після опіку шкіри 0,9% розчину NaCl, при введенні розчину Лактопротеїну з сорбітолом зменшуються прояви деструктивних змін в ендотеліоцитах стінок судин кровеносного мікроциркуляторного русла кіркової та мозкової речовини надниркових залоз.

3. Навіть через 30 діб після опікової травми шкіри в кірковій та мозковій речовині надниркових залоз щурів, яким протягом перших семи діб після опіку вводили розчин Лактопротеїну з сорбітолом, відсутня повна компенсація деструктивних змін.

В подальших дослідженнях вивчити корегуючий вплив інфузійних розчинів на ультраструктуру надниркових залоз після опіку шкіри.

#### Конфлікт інтересів.

Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

#### Джерела фінансування.

Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

### МЕСЯЧНАЯ ДИНАМИКА ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В НАДПОЧЕЧНИКАХ КРЫС ПОСЛЕ ОЖЕГА КОЖИ, КОТОРЫМ ПЕРВЫЕ СЕМЬ ДНЕЙ ВВОДИЛИ РАСТВОР ЛАКТОПРОТЕИНА С СОРБИТОЛОМ

Дзевульская И.В.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

**Резюме.** При микроскопическом исследовании крыс, которым после ожога кожи 2–3 степени площадью 21-23% поверхности тела первые семь дней вводили раствор Лактопротеина с сорбитолом в дозе 10 мл на кг, нарушения микроциркуляции, дистрофические и некробиотические изменения в эндокриноцитах клубочковой, пучковой и сетчатой зон коркового вещества, а также эндокриноцитов мозгового вещества на протяжении 30 дней эксперимента были менее выраженными, нежели у крыс которым после ожога кожи первые семь дней вводили 0,9 % раствор NaCl. Также, в отличие от крыс которым после ожога кожи первые семь дней вводили 0,9 % раствор NaCl, при введении раствора Лактопротеина с сорбитолом через 14 дней после ожога кожи в очагах некроза была выявлена гипертрофия и гиперплазия фибробластов, а через 21 и 30 дней после ожога кожи – в соединительной ткани коркового и мозгового вещества надпочечников проявления склероза были менее выражены.

**Ключевые слова:** морфология, надпочечники, крысы, ожёг кожи, раствор Лактопротеина с сорбитолом.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Волкова О.В. Основы гистологии и гистологической техники. Учебник / О.В. Волкова, Ю.К. Елецкий. – М.: Медицина, 1982. – 304 с.
2. Герасимова Л.И. Острая ожоговая токсемия / Л.И. Герасимова // Патологическая физиология. Экстремальные состояния (сборник работ). Под ред. А.И. Воробьева, Н.А. Горбунова. – М.: Бивитек, 2004. – С. 92-102.
3. Дзевульская И.В. Динамика морфологических изменений в наднирковых залозах щуров протягом місяця після опіку шкіри 2-3 ступеня площею 21-23% поверхні тіла, яким перших сім діб вводили 0,9% розчин NaCl / І.В. Дзевульська // "Актуальні питання медичної науки та практики: Зб. наук.пр. ДЗ "ЗМАПО МОЗ України" – Запоріжжя, 2015. – Випуск 82, Т. 2, Кн.2 – С. 272-282.
4. Лазько А.Е. Структурно-информационный анализ биологических систем: монография / А.Е. Лазько, М.В. Лазько, А.П. Ярошинская. – Астрахань: Астраханский университет, 2007 – 208 с.
5. Ожоговый шок: оптимизация интенсивной терапии / В.К. Гусак, В.П. Шано, Ю.В. Заяц [и др.] // Украинский медицинский часопис. – 2002. – Т. 31, № 5. – С. 84-88.
6. Руководство по интенсивной терапии / Под ред. А.И. Трещинского, Ф.С. Глумчера. – К.: Вища шк., 2004. – 572 с.
7. Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації / ред. О.В. Стефанов. – Київ: Авіцена, 2001. – 528 с.
8. Уикли Б. Электронная микроскопия для начинающих / Б. Уикли. – М.: Мир, 1975. – 336 с.
9. Bornstein S.R. Morphological and functional studies of the paracrine interaction between cortex and medulla in adrenal gland / S.R. Bornstein, M.C. Bornstein, W.A. Scherbaum // Microscopy research and technique. – 1997. – Vol. 36. – P. 520-533.
10. Gunas I. Method of thermal burn trauma correction by means of cryoinfluence / I. Gunas, I. Dovgan, O. Masur // Verhandlungen der Anatomischen Gesellschaft. 92. In Olsztyn vom 24. Bis 27. Mai 1997: bipartitemeeting / zusammen mit der Polish Anatomical Society with the participation of the Association des Anatomistes. – 1997. – P. 105.
11. Regas F.C. Elucidating the vascular response to burns with a new rat model / F.C. Regas, H.P. Ehrlich // J. Trauma.– 1992.– Vol. 32, № 5.– P. 557-563.

### MONTHLY DYNAMICS OF HISTOLOGICAL CHANGES IN THE ADRENAL GLANDS OF RATS AFTER SKIN BURNS, WHICH DURING THE FIRST SEVEN DAYS WERE INJECTED SOLUTION LACTOPROTEINS WITH SORBITOL

I. Dzevulska

Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

**Summary.** Microscopic study in rats, which after burns of the skin 2–3 degrees 21–23% of the surface area of the body were injected the first seven days Lactoproteinum with sorbitol solution at a dose of 10 ml per kg show that microcirculatory disorders, degenerative and necrobiotic changes in endocrinocytes of glomerular, beam and netted area of cortex and brain substance endocrinocytes within 30 days of the experiment were less pronounced than in rats that after burn skin the first seven days were injected 0.9% NaCl solution. Also, unlike the rats that after burn of skin the first seven days injected 0.9% NaCl solution, the injection of Lactoproteinum with sorbitol solution 14 days after the burn of skin in foci of necrosis was present hypertrophy and hyperplasia of fibroblasts and after 21 and 30 days after skin burn – in the connective tissue of cortical and adrenal medulla manifestations of multiple sclerosis are less pronounced.

**Key words:** morphology, adrenal gland, rats, skin burns, Lactoproteinum with sorbitol solution.

УДК 611.814.3:611-018]:616-001.17-092.4-08

## АВТОФАГІЯ І КРИНОФАГІЯ В АДЕНОГІПОФІЗИ ЩУРІВ ЗА УМОВ ЛІКУВАННЯ ОПІКОВОЇ ХВОРОБИ ІНФУЗІЄЮ



Ковальчук О.І.

Ковальчук Олександр Іванович,  
e-mail: anatom@nmu.ua

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

**Резюме.** У статті представлені результати дослідження автофагії і кринофагії в аденогіпофізі щурів за умов лікування опікової хвороби інфузією лактопротеїну з сорбітолом, яка призводить до структурних трансформацій гістогематичного бар'єру, коли співдружність клітин судинної стінки та ендокринних клітин забезпечує формування "колатералізованого мембранного комплексу" в аденогіпофізі. Введення лактопротеїну з сорбітолом гальмує структурні прояви клітинної загибелі та сприяє збереженню життя ендокринних клітин аденогіпофіза за рахунок залучення механізмів автофагії та кринофагії.

**Ключові слова:** опікова хвороба, аденогіпофіз, автофагія, кринофагія, електронна мікроскопія.

**Вступ.** Дослідженнями останніх років [3, 9] встановлено, що автофагія є еволюційно закріпленим механізмом захисту клітин ссавців від накопичення пошкоджених органел або білкових агрегатів. Клітинна загибель, що відбувається при явищах автофагії, також отримала назву "автофагія" [5]. В ендокринних органах автофагія відіграє важливу роль у контролі внутрішньоклітинних рівнів гормонів у нормі та за умов розвитку різних захворювань [3, 4, 7]. У той же час, в складному патогенезі опікової хвороби [8] роль автофагії та кринофагії в структурних змінах аденогіпофіза не була предметом спеціальних досліджень.

**Мета роботи** - вивчити автофагію і кринофагію в аденогіпофізі щурів з експериментальною опіковою хворобою за умов їх лікування шляхом внутрішньовенної інфузії лактопротеїну з сорбітолом.

**Матеріали та методи.** Експериментальне дослідження морфологічних змін в аденогіпофізі при опіковій травмі (через 1, 3, 7, 14, 21, 30 діб) за умов інфузії 0,9% розчину NaCl, а також колоїдно-гіперосмолярних препаратів HAES-LX-5% та лактопротеїну з сорбітолом (фірмова назва препарату – "Лактопротеїн-С") було виконано на 90 щурах-самцях лінії Вістар масою 155-160 грам.

Утримання та маніпуляції з тваринами проводили у відповідності до "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах", ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), також керувалися рекомендаціями "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей" (Страсбург, 1985) і положеннями "Правил до клінічної оцінки безпеки фармакологічних засобів (GLP)".

Тварини були розділені на 7 груп: I - інтактні тварини, II, III, IV - щури без термічної травми, яким проводилась окрема інфузія 0,9% розчину NaCl, HAES-LX-5% та лактопротеїну з сорбітолом відповідно у дозі 10 мл/кг; V, VI, VII - тварини з опіком, яким за аналогічною схемою та у такому ж дозовому режимі проводили окреме введення досліджуваних речовин.

Опік (після відповідної премедикації) викликали шляхом прикладання до бічних поверхонь тулуба тварин чотирьох мідних пластинок (по дві пластинки з кожного боку), які попередньо тримали упродовж 6 хвилин у воді з постійною температурою 100 °С. Загальна площа опіку у щурів зазначеної маси складала 21-23% при експозиції 10 сек., що є достатнім для формування опіку II ступеня – дермального поверхневого опіку (колишній III А ступінь) та розвитку шокowego стану середнього ступеня важкості.

Досліджувані розчини вводили внутрішньовенно упродовж 5-6 хв. у дозі 10 мл/кг маси тіла. Інфузію проводили у нижню порожнисту вену, для чого виконували її катетеризацію в асептичних умовах через стегнову вену. Катетер, встановлений у стегновій вені, підшивали під шкіру. Його просвіт по всій довжині заповнювали титрованим розчином гепарину (0,1 мл гепарину на 10 мл 0,9% розчину NaCl) після кожного введення речовин. Перше введення розчинів здійснювали через 1 годину після моделювання патологічного стану, наступні інфузії виконували щоденно загалом впродовж 7 діб.

Забір матеріалу проводився під наркозом. У тварин після декапітації робили розтин грудонової порожнини черепу і вирізали за допомогою леза невеликі шматочки

аденогіпофіза. Матеріал для морфологічних досліджень обробляли за загальноприйнятою методикою.

Ультратонкі зрізи готували на ультрамікротомі "LKB", і вивчали та фотографували на електронному мікроскопі ПЕМ-125К. Напів-тонкі зрізи забарвлювали толудіновим синім, вивчали та фотографували за допомогою світлового мікроскопа Olympus BX 51.

Експеримент був здійснений на базі Науково-дослідного центру Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова. Електронномікроскопічне дослідження виконано на базі відділу електронної мікроскопії Інституту проблем патології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

**Результати та обговорення.** Проведені нами попередні дослідження показали (табл. 1), що щури-самці без будь-якої фармакологічної корекції на фоні опікової травми шкіри гинули всі на 9-у добу експерименту, а на 7-у добу летальність складала 80%, в зв'язку з чим (враховуючи питання біоетики), практично неможливим було набрати коректну, у кількісному відношенні, групу контролю з чистим опіком шкіри без лікування. З метою контролю лікувальної дії колоїдно-гіперосмолярних розчинів ми спиралися на групу тварин, які на фоні опіку шкіри отримували 0,9% розчин NaCl.

У групі тварин з опіковою травмою шкіри, яким вводили 0,9% розчин NaCl, виявлене прогресуюче збільшення показника летальності від 5% через 1-у добу до 11% у проміжку від 4-ї до 7-ї доби з наступним поступовим зменшенням величини даного показника до 3% у проміжку від 22-ї до 30-ї доби після опіку шкіри. Загальний показник летальності в групі щурів самців, яким після опіку шкіри вводили 0,9% розчин NaCl склав 43,5%. Окрема лікувальна курсова терапія щурів з опіковою травмою шкіри розчином HAES-LX-5% подібно до такої лактопротеїном з сорбітолом суттєво перешкождала загибелі тварин упродовж усього спостереження.

Для аденогіпофізи щурів з опіковою травмою шкіри, яким вводили 0,9% розчин NaCl, через 1, 3, 7 та 14 діб

експерименту (терміни, коли зареєстроване збільшення та стабілізація величини показників летальності та ендогенної інтоксикації)

Найбільш характерним загальним проявом патоморфологічних змін була альтерація функціонально різних клітин аденогіпофізи та стінок судин гемомікроциркуляторного русла на тлі мозаїчного, але інколи виразного (особливо через 1 добу) міжклітинного та паравазального набряку та крововиливів.

У стінці деяких кровоносних капілярів і венул спостерігається парціальний і тотальний некроз ендотеліоцитів, відбувається потоншення та локальна руйнація базальної мембрани, утворюються паравазальні крововиливи.

Зміни конфігурації міжэндотеліальних контактів призводять до того, що в ділянках простих за формою і невеликих за довжиною міжэндотеліальних контактів з'являються розширені міжэндотеліальні щілини або трансэндотеліальні канали, які в зонах відповідних до них локусів руйнації базальної мембрани мають вигляд наскрізних трансмуральних дефектів. Описані трансмуральні дефекти разом з прилеглими і розширеними (у результаті розвитку набряку) міжклітинними просторами аденогіпофізи є місцями "протікання" і внутрішньоорганного "проникнення" плазми та клітин крові, що призводить до прогресування набряку та крововиливів.

У щурів з опіковою травмою, яким за схемою експерименту були введені гіперосмолярні розчини у аденогіпофізі не виявлені суттєві пошкодження стінки кровоносних судин та крововиливи, а також, відповідно, не зареєстровані структурні ознаки паравазального та міжклітинного набряку. Це свідчить про ангіопротекторні властивості застосованих комбінованих гіперосмолярних розчинів, які за умов застосування лактопротеїну з сорбітолом пов'язані з доволі специфічною мембранопластичною дією цього препарату.

Проведені нами попередні дослідження [1, 2] вказують, що внутрішньовенна інфузія розчину лактопротеїну з сорбітолом забезпечує гальмування процесу ендоген-

Таблиця 1.

Летальність щурів після опікової травми шкіри без введення будь-яких фармакологічних розчинів

Кількість щурів	Термін спостереження (доба)								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
n=10	n=3	n=1	n=2	n=0	n=1	n=0	n=1	n=0	n=2

Таблиця 2.

Вплив фармакотерапії 0,9% розчином NaCl, лактопротеїном з сорбітолом та HAES-LX-5% на показники летальності щурів з опіковою травмою шкіри

Умови дослідження	Летальність тварин (n - %)					
	Термін спостереження (доба)					
	1	2-3	4-7	8-14	15-21	22-30
Опік + 0,9 % розчин NaCl (n=200)	n=10 (5%)	n=21 (10,5%)	n=22 (11%)	n=17 (8,5)	n=11 (5,5%)	n=6 (3%)
Опік + HAES-LX-5 % (n=120)	n=2 (1,7%)	n=4 (3,3%)*	n=5 (4,2%)*	n=4 (3,3%)#	n=2 (1,7%)	n=1 (0,8%)
Опік + лактопротеїн з сорбітолом (n=120)	n=1 (0,8%)	n=4 (3,3%)*	n=3 (2,5%)*	n=3 (2,5%)*	n=1 (0,8%)	n=3 (1,7%)

**Примітки:** 1. \* – достовірна різниця відносно контролю (опік + 0,9 % NaCl); 2. # – тенденція різниці відносно контролю (опік + 0,9 % NaCl).

ної інтоксикації і, таким чином, пролонгацію фази відносної резистентності, а також включення механізмів компенсаторно-приспосувальних та відновних процесів у аденогіпофізі за умов дослідженої експериментальної опікової травми. Це відбувається за рахунок структурних трансформацій гістогематичного бар'єру, коли співдружність діяльності клітин судинної стінки та ендокринних клітин призводить до формування електроннощільного "перивазального мембранного комплексу, що має бічні відгалуження", або простіше кажучи "колатералізованого мембранного комплексу" в паренхімі аденогіпофіза щурів VII експериментальної групи. Цей колатералізований мембранний комплекс утворюється в зонах "протікань" і "проникнень", куди потрапляє електроннощільний гомогенний вміст (трансформовані компоненти лактопротеїну з сорбітолом?) просвіту кровососних капілярів аденогіпофіза (Рис. 1).

Нами встановлено, що частина ендокринних клітин аденогіпофіза на етапах розвитку опікової травми гине шляхом апоптозу та некрозу. З'ясовано також, що введення лактопротеїну з сорбітолом гальмує структурні прояви клітинної загибелі та сприяє збереженню життя клітин аденогіпофіза за рахунок залучення механізмів автофагії та кринофагії.

Свідченням ініціації автофагії є оточення та секвестрація клітинних органел і локусів ущільнення дрібно-гранулярного цитоплазматичного матрикса ізольовуючою мембраною (фагофором). Найбільш типовим та розповсюдженим варіантом утворення фагофорів є (Рис. 2; Рис. 3) концентричне групування каналців гранулярної ендоплазматичної сітки навколо "ядра" (секреторних гранул, агрегованих протеїнів, ушкоджених мітохондрій та каналців ендоплазматичної сітки). Канальці ендоплазматичної сітки з'єднуються своїми кінцями і утворюють концентричні кола. В результаті утворюється замкнена автофагосома.

Як свідчать одержані нами дані, автофагосоми в клітинах аденогіпофіза підлягають послідовному процесу розвитку,

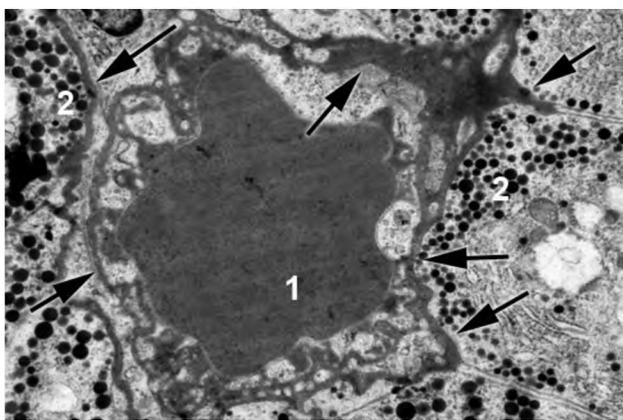


Рис. 1. Формування колатералізованого мембранного комплексу (відмічений стрілочками) в зонах "протікань" та "проникнень" в аденогіпофізі щура через 7 днів після експериментальної опікової травми за умов введення лактопротеїну з сорбітолом. 1 – електроннощільний вміст просвіту кровососного капіляра; 2 – злиття секреторних гранул з лізосомами та руйнація мембрани трансформованих секреторних гранул в цитоплазмі соматотропоцита. Електронна мікрофотографія. Зб. 10000.

що включає їх об'єднання з лізосомами та утворення автофаголізосом. Останнє забезпечує ізольований контакт секреторованого цитоплазматичного вмісту з лізосомальними компонентами, їх злиття та деградацію. В подальшому відбувається руйнування внутрішніх мембран, потім вмісту автофагосоми (Рис. 4) і, нарешті, перетворення її на автофагійну вакуоль (Рис. 5) з електроннопрозорим вмістом. Автофагійні вакуолі тривалий час перисистують в цитоплазмі ендокриноцитів аденогіпофіза, а потім, після злиття з цитолемою, виділяють свій вміст назовні.

Загальною ознакою реакції усіх ендокриноцитів аденогіпофіза (незалежно від рівня структурних проявів секреторної активності) у обпечених щурів, які одержували лактопротеїн з сорбітолом, є кринофагія. Вперше цей феномен специфічної взаємодії лізосом з секреторними гранулами був виявлений R.E. Smith, M.G. Farquar в 1966 році [10], але широкого розповсюдження термін "кринофагія" набув після виходу у світ відомої і часто цитованої статті C. de Duve [6]. При кринофагії (на відмінну від автофагії) попередньої ізоляції ділянок цитоплазми ендокрин-



Рис. 2. Концентричне групування каналців гранулярної ендоплазматичної сітки (як початкова стадія утворення автофагосоми) в цитоплазмі кортикотропоцита аденогіпофіза щура через 3 доби після експериментальної опікової травми за умов введення лактопротеїну з сорбітолом. Електронна мікрофотографія. Зб. 15000.

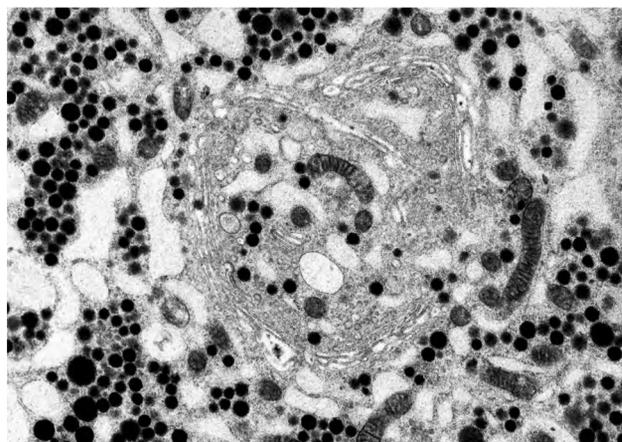


Рис. 3. Дозрівання автофагосоми в цитоплазмі соматотропоцита аденогіпофіза щура через 7 днів після експериментальної опікової травми за умов введення лактопротеїну з сорбітолом. Електронна мікрофотографія. Зб. 16000.

ної клітини аденогіпофіза з секреторними гранулами за допомогою мембранних елементів не відбувається, натомість інкорпорація вмісту лізосом в секреторні гранули здійснюється за умов справжнього злиття цих двох органел (Рис. 1; Рис. 5). Пряме злиття секреторних гранул з лізосомами призводить до руйнування або модифікації секреторного матеріалу. Трансформовані секреторні гранули після злиття з цитолемою виділяють свій вміст назовні (екзоцитоз) або відбувається руйнація мембрани трансформованої секреторної гранули в цитоплазмі. В останньому випадку продукти гідролітичного перетворення вмісту секреторних гранул шляхом дифузії проникають через цитолему у міжклітинні проміжки та у перикапілярний простір, з якого через фенестри ендотелія кровоносних капілярів мають змогу потрапити у кровоносне русло.

Повертаючись до обговорення механізму утворення електроннощільного колатералізованого мембранного комплексу в аденогіпофізі щурів VII експериментальної

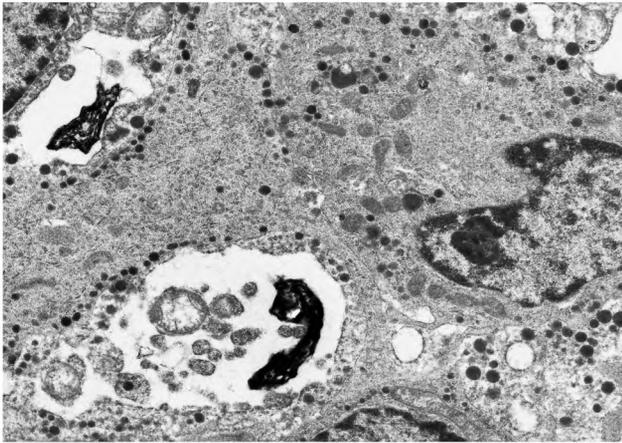


Рис. 4. Руйнація вмісту автофаголізосом в цитоплазмі кортикотропоцита аденогіпофіза щура через 7 днів після експериментальної опікової травми за умов введення лактопротеїну з сорбітолом.

Електронна мікрофотографія. Зб. 14 000.

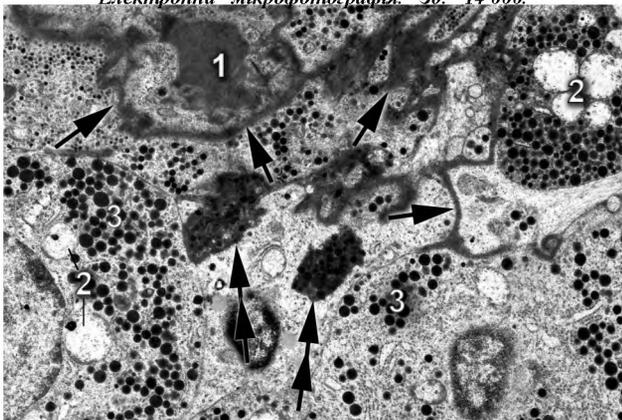


Рис. 5. Одночасне поєднання автофагії та кринофагії в цитоплазмі соматотропоцитів в аденогіпофізі щура через 7 днів після експериментальної опікової травми за умов введення лактопротеїну з сорбітолом.

Одинарними стрілочками позначений колатералізований мембранний комплекс; подвійними стрілочками позначені автофаголізосоми, що вміщують секреторні гранули на різних етапах перетворення. 1 – електроннощільний вміст просвіту кровоносного капіляра; 2 – автофагійні вакуолі; 3 – злиття секреторних гранул з лізосомами (кринофагія).

Електронна мікрофотографія. Зб. 6000.

групи, слід зазначити важливу структуроутворюючу роль фагоцитарної та секреторної активності ендокриноцитів, виразом яких є кринофагія та автофагія. У цьому випадку, трансформовані білки та амінокислоти, що є продуктами повної або неповної переробки пептидних гормонів аденогіпофіза в секреторних гранулах з інкорпорованим вмістом лізосом та в атофаголізосомах, потрапляють у міжклітинні проміжки. Тут вони долучаються до локусів “протікань” та “проникнень” компонентів лактопротеїну з сорбітолом, а також їх похідних, що утворилися в результаті взаємодії з ендотоксинами та продуктами дезінтоксикаційної активності печінки. Саме такий доволі складний сценарій подій, на нашу думку, призводить до ініціації утворення унікальної конструкції, якою є колатералізований мембранний комплекс в аденогіпофізі.

Одержані нами дані свідчать, що кринофагія в ендокринних клітинах аденогіпофіза носить адаптивний характер; вона забезпечує знищення і виділення надлишкової кількості гормонів, що є спотвореними у результаті характерної для опікової хвороби катаболічної реакції [8]. Автофагія, яка є енергозатратним процесом [9], спрацьовує у разі нагальної (аварійної) потреби видалення ушкоджених органел разом з прилеглими ділянками цитоплазми. В усіх випадках кринофагія і автофагія супроводжується виразною лізосомальною реакцією. Іноді вміст лізосом вивільнюється у цитозоль і настає саморуйнування клітини, тобто відбувається автоліз. Саме тому лізосоми ще називають “зброям самогубства” [6]. Можна припустити, що шлях клітинної загибелі ендокриноцитів аденогіпофіза при опіковій хворобі визначається ступенем і контрольованістю лізосомальної реакції: якщо масове пошкодження лізосом або автофаголізосом призводить до некрозу, то контрольований вихід лізосомальних ферментів у цитозоль здатен призвести до запуску апоптоза.

#### Висновки.

1. Внутрішньовенна інфузія розчину лактопротеїну з сорбітолом забезпечує пролонгацію фази відносної резистентності, а також включення механізмів компенсаторно-приспосувальних та відновних процесів у аденогіпофізі за умов дослідженої експериментальної опікової травми. Це відбувається за рахунок структурних трансформацій гістогематичного бар'єру, коли співдружність клітин судинної стінки та ендокринних клітин призводить до формування “колатералізованого мембранного комплексу” в паренхімі аденогіпофіза щурів.

2. Введення лактопротеїну з сорбітолом гальмує структурні прояви клітинної загибелі та сприяє збереженню життя ендокринних клітин аденогіпофіза за рахунок залучення механізмів автофагії та кринофагії. Кринофагія в ендокринних клітинах аденогіпофіза носить адаптивний характер; вона забезпечує знищення і виділення надлишкової кількості гормонів, що є спотвореними у результаті характерної для опікової хвороби катаболічної реакції. Автофагія спрацьовує у разі нагальної (аварійної) потреби видалення ушкоджених органел разом з прилеглими ділянками цитоплазми.

3. При кринофагії (на відмінну від автофагії) попередньої ізоляції ділянок цитоплазми ендокринної клітини аденогіпофіза з секреторними гранулами за допомогою

мембранних елементів не відбувається, натомість інкорпорація вмісту лізосом в секреторні гранули здійснюється за умов справжнього злиття двох органел. Пряме злиття секреторних гранул з лізосомами призводить до руйнування або модифікації секреторного матеріалу. Трансформовані секреторні гранули після злиття з цитолемою виділяють свій вміст назовні (екзоцитоз) або відбувається руйнація мембрани трансформованої секреторної гранули в цитоплазмі. В останньому випадку продукти гідролітичного перетворення вмісту секреторних гранул шляхом дифузії проникають через цитолему у міжклітинні проміжки та у перикапілярний простір, з якого через фенестри ендотелія кровоносних капілярів мають змогу потрапити у кровосносне русло.

**Перспектива подальших досліджень** у даному напрямку полягає у вивченні за допомогою цитофотометрії показників клітинного циклу та апоптозу в аденогіпофізі тварин при експериментальній опіковій травмі шкіри за умов застосування інфузії розчинів лактопротеїну з сорбітолом та HAES-LX-5%.

#### **Конфлікт інтересів.**

Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

#### **Джерела фінансування.**

Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

### **АВТОФАГИЯ И КРИНОФАГИЯ В АДЕНОГИПОФИЗЕ КРЫС В УСЛОВИЯХ ЛЕЧЕНИЯ ОЖГОВОЙ БОЛЕЗНИ ИНФУЗИЕЙ**

Ковальчук А.И.

Национальный медицинский университет  
имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

**Резюме.** В статье представлены результаты исследования автофагии и кринофагии в аденогипофизе крыс в условиях лечения ожоговой болезни инфузией лактопротеина с сорбитолом. Установлено, что инфузия лактопротеина с сорбитолом в условиях экспериментальной ожоговой болезни у крыс приводит к структурным трансформациям гистогематического барьера, когда содружественная деятельность клеток сосудистой стенки и эндокринных клеток обеспечивает формирование "коллатерализированного мембранного комплекса" в аденогипофизе. Введение лактопротеина с сорбитолом тормозит структурные проявления клеточной гибели и способствует сохранению жизни эндокринных клеток аденогипофиза за счет привлечения механизмов автофагии и кринофагии. При кринофагии (в отличие от автофагии) предварительной изоляции участков цитоплазмы эндокринной клетки аденогипофиза с секреторными гранулами с помощью мембранных элементов не происходит, зато инкорпорация содержания лизосом в секреторные гранулы осуществляется в условиях настоящего слияния двух органелл.

**Ключевые слова:** ожог, аденогипофиз, автофагия, кринофагия, электронная микроскопия.

### **ЛІТЕРАТУРА**

1. Вплив внутрішньовенної інфузії комбінованих гіперосмолярних розчинів на перебіг опікової хвороби та структурні зміни органів нейроімуноендокринної системи при опіковій хворобі / І.В. Гунас, І.В. Дзевульська, Е.В. Черкасов, О.І. Ковальчук // *Світ медицини та біології*. – 2014. – №1. – С. 111–118.
2. Вплив ендогенної інтоксикації на структурні зміни органів нейроімуноендокринної системи за умов лікування опікової хвороби комбінованими гіперосмолярними розчинами / О.І. Ковальчук, Е.В. Черкасов, І.В. Дзевульська, І.В. Гунас // *Український науково-медичний молодіжний журнал*. – 2014. – №1 (79). – С. 42–47.
3. Autophagy in the endocrine glands / A. Werman, A. Di Leva, F. Rotondo [et al.] // *Journal of Molecular Endocrinology*. – 2014. – Vol. 52 (2). – P. 151–163.
4. Autophagy in human health and disease / A.M. Choi, S.W. Ryter, B. Levine // *New England Journal of Medicine*. – 2013. – Vol. 368. – P. 651–662.
5. Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death / G. Kroemer, L. Galluzzi, P. Vandenabeele [et al.] // *Cell Death Differ*. – 2009. – Vol. 16. – P. 1–3.
6. de Duve C. The lysosome in retrospect / C. de Duve // *Lysosome in Biology and Pathology*. – 1969. – Vol. 1. – P. 3–40.
7. Levine B. Autophagy in the pathogenesis of disease / B. Levine, G. Kroemer // *Cell*. – 2008. – Vol. 132. – P. 27–42.
8. Pathophysiology of burns / M. Keck, D. Herdon, L. – P. Kromolz [et al.] // *Wien Med. Wochenschr*. – 2009. – Vol. 159. – P. 327–336.
9. Regulation of mammalian autophagy in physiology and pathophysiology / B. Ravikumar, S. Sakar, J. E. Davies [et al.] // *Physiological Reviews*. – 2010. – Vol. 90. – P. 1383–1435.
10. Smith R.E. Lysosome function in the regulation of the secretory process in cells of the anterior pituitary gland / R.E. Smith, M.C. Farquhar // *Journal of Cell Biology*. – 1966. – Vol. 31. – P. 319–347.

### **AUTOPHAGY AND CRINOPHAGY IN ADENOHYPHYSIS OF RATS UNDER THE CONDITION OF BURN DISEASE TREATMENT'S BY THE INFUSION**

A.Kovalchuk

Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

**Summary.** The article presents data in relation to the autophagy and crinophagy in adenohiphysis of rats under the the condition of burn disease treatment's by the infusion of lactoprotein with sorbitol. Established that intravenous infusion of lactoprotein with sorbitol under the experimental burn disease in rats leads to structural transformations of histohematic barrier when friendly activity of vascular wall cells and endocrine cells ensuring the formation of "collateralization membrane complex" in the adenohiphysis. Introduction lactoprotein with sorbitol inhibits structural manifestations of cell death and promotes the preservation of life adenohiphysis endocrine cells by attracting mechanisms of autophagy and crinophagia. When crinophagy (as distinct from autophagy) previous isolation areas endocrine cell cytoplasm of secretory granules of adenohiphysis with membrane elements does not occur, while incorporation of the contents of lysosomes in secretory granules is carried out under conditions of genuine merger of the two organelles.

**Key words:** burn disease, adenohiphysis, autophagy, crinophagy, light and electronic microscopy.

## ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 616.12-008.331.1-092:612.08

# ПИТОМИЙ ВНЕСОК НЕРВОВИХ І ГУМОРАЛЬНИХ МЕХАНІЗМІВ У РОЗВИТОК АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ РІЗНОГО ПАТОГЕНЕЗУ: ПРИ МЕТАБОЛІЧНОМУ ОЖИРІННЯ І АЛКОГОЛЬНОЇ ЗАЛЕЖНОСТІ У ЩУРІВ



Кошельник Михайло Іванович,  
e-mail: kom.mischael@gmail.com

<sup>1</sup>Кошельник М.І., <sup>1</sup>Панова Т.І., <sup>1</sup>Щербак С.М., <sup>2</sup>Бортнікова Г.К., <sup>1</sup>Карвацький І.М., <sup>1</sup>Можеїтова О.А., <sup>1</sup>Мороз О.Ф.

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

<sup>2</sup>Донецький національний медичний університет імені М. Горького

**Резюме.** Для подолання гіпертонії у клініці застосовують препарати, які залучують різні механізми пониження артеріального тиску – нервові, гуморальні. Невідомо, чому у різних пацієнтів ці препарати мають різну ефективність. Висувається припущення, що причина в тому, що при гіпертензії різної етіології нервова і гуморальна ланки регуляції артеріального тиску ушкоджуються в неоднаковій мірі. У щурів протягом 4 місяців моделювали хронічну гіпертонію різного патогенезу: при алкоголізмі ( $n=10$ ) і метаболічному ожирінні ( $n=10$ ). Емоційний стрес моделювали шляхом введення кофеїну. Потім вводили гіпотензивні препарати різних механізмів дії: конкор кор (блокатор бета<sub>1</sub>-адренорецепторів), доксазозин (блокатор альфа<sub>1</sub>-адренорецепторів), престаріум (інгібітор ангіотензин-перетворюючого ферменту) по окремої і на фоні кофеїнового стресу. Реєстрували артеріальний тиск на хвості і частоту серцевих скорочень за допомогою сфігмоманометра. У алкогользалежних щурів інгібітор АПФ престаріум знижав тиск на  $17,0 \pm 1,5$  %, а блокатори адренорецепторів – лише на  $3,6 \pm 0,3$  % (конкор кор) і  $9,9 \pm 0,9$  % (доксазозин). На фоні викиду адреналіну, спричиненого кофеїном, ця тенденція зберігалася: престаріум знижав тиск на  $22,9 \pm 2,0$  %, конкор кор – на  $9,9 \pm 0,9$  %, доксазозин – на  $12,5 \pm 1,1$  %. У щурів з ожирінням блокатори адренорецепторів знижали тиск на  $20,3 \pm 2,2$  % (конкор кор) і  $12,8 \pm 1,0$  % (доксазозин), а інгібітор АПФ – тільки на  $8,2 \pm 0,8$  %. На фоні викиду адреналіну, спричиненого кофеїном, ця різниця зберігалася: конкор кор і доксазозин знижали тиск на  $23,8 \pm 2,0$  % і  $19,8 \pm 1,8$  %, відповідно; а престаріум – на  $16,0 \pm 1,5$  %. У контрольних щурів потужність гіпотензивних ефектів була приблизно однаковою для препаратів всіх механізмів дії: і гуморального (престаріум)  $10,5 \pm 1,0$  %, і нервового (конкор кор і доксазозин)  $8,8 \pm 0,7$  % і  $11,4 \pm 1,0$  %. На фоні кофеїнового стресу співвідношення були такими:  $6,6 \pm 0,6$  %,  $1,9 \pm 0,2$  %,  $4,7 \pm 0,4$  %. Конкор кор завжди спричиняв зниження частоти пульсу, а доксазозин і престаріум – зростання.

**Ключові слова:** гіпертензія, алкоголь, кофеїн, сфігмоманометр.

**Вступ.** Артеріальна гіпертензія – найпоширеніша нозологія сучасності. Необхідність лікарської корекції високого артеріального тиску (АТ) – одна з найчастіше виникаючих проблем у клінічній практиці. Згідно наказу МОЗ України № 34 від 15.01.2014 р., для лікування артеріальної гіпертензії (АГ) використовують

антигіпертензивні препарати І ряду з доведеною ефективністю. Це діуретики, антагоністи кальцієвих каналів, блокатори бета-адренорецепторів, блокатори рецепторів ангіотензину, інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту, та їх комбінації. При неможливості нормалізації АГ за допомогою препаратів І ряду, додатково призначають

препарати II ряду. Це блокатори альфа-адренорецепторів, препарати центральної дії, агоністи імідазолінових рецепторів, блокатори реніну, алкалоїди раувольфії. Мішені і механізми дії у всіх цих речовин різні. Ранжування препаратів за ступенем ефективності невідоме.

За свідченнями практикуючих лікарів, у різних пацієнтів із гіпертензією ступінь ефективності кожного з препаратів може бути різним. Традиційно це пояснюється індивідуальними особливостями людей. Наперед прогнозувати, який з препаратів буде найефективнішим для кожного конкретного пацієнта, неможливо. Тому лікарю на практиці доводиться підбирати препарат шляхом проб, міняти препарати до тих пір, доки не натрапить на найбільш придатний для конкретного пацієнта. Такий шлях, по-перше, є матеріально затратним для пацієнта, а по-друге (і найважливіше), призводить до втрати дорогоцінного часу. Особливо це небезпечно в умовах критично швидкого підйому артеріального тиску, наприклад, при емоційному стресі. У хворих на гіпертензію на фоні емоційного напруження систолічний тиск може сягати дуже високих значень: 200-220 мм рт.ст.

Отже, на сьогодні є актуальним пошук ознак, які б допомогли наперед прогнозувати індивідуальний відгук конкретного пацієнта на той чи інший гіпотензивний препарат.

Виходячи із фізіологічних уявлень, що кожна група препаратів задіє різні механізми, ми висунули робочу гіпотезу, що індивідуальний відгук (тобто ефективність препарату) напряму залежить від ступеню ушкодження / цілісності того механізму, який є мішенню відповідного препарату.

Для перевірки цієї гіпотези ми змоделивали на щурах хронічну гіпертензію різного патогенезу: при метаболічному ожирінні і алкогольній залежності. Перевагу цим моделям віддали з двох причин: по-перше, гіпертензія є обов'язковим компонентом обох патологій [14, 15, 19]; по-друге, алкоголізм і ожиріння надзвичайно поширені у сучасному суспільстві [28].

Згідно даних літератури, при цих патологіях ушкоджень зазнають однакові ланки функціональної системи регуляції артеріального тиску: і вегетативна нервова, ефекти якої у магістральних сосудах реалізуються переважно через альфа<sub>1</sub>-адренорецептори [25, 30, 31], а в серці – через бета<sub>1</sub>-адренорецептори [4, 5]; і гуморальна (насамперед, ангіотензинова) [7]. Але про відносну ступінь ушкодження кожної з ланок ми не знайшли досліджень у ресурсах *PubMed*.

**Мета дослідження** – порівняти ефективність блокади альфа<sub>1</sub>-адренорецепторів, бета<sub>1</sub>-адренорецепторів, інгібування ангіотензин-перетворюючого ферменту для нормалізації артеріального тиску на фоні кофеїнового (моделі емоційного) стресу у щурів з гіпертензією різної етіології: метаболічного ожиріння і алкогольної залежності.

**Матеріали і методи.** Дослідження виконано на 30 самцях білих лабораторних щурів у весняно-літній період. Дотримувалися вимог Хельсінської угоди “Про гуманне відношення до тварин”, “Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та іншою метою” (м. Страсбург, 1986). Тварин

утримували у стандартних умовах віварію, на стандартизованих збалансованих комбікормах. Експеримент носив хронічний характер, тривав 127 днів. На початку експерименту вік щурів був 5-6 місяців, початкова вага 190-220 г.

Перший етап експерименту – підготовчий – тривав 120 днів. У 1-й і у 120-й дні експерименту проводили антропометричні вимірювання (ваги, довжини, окружності грудної клітини, окружності живота), функціональні вимірювання (артеріального тиску і частоти серцевих скорочень). Окружність грудної клітини (ОГ) вимірювали безпосередньо за передніми кінцівками, окружність живота (ОЖ) – перед задніми лапами. За довжину приймали назо-анальну довжину. Розраховували індекс маси тіла (ІМТ) за формулою “ІМТ = вага / довжина<sup>2</sup>” та співвідношення ОЖ/ОГ [8].

АТ і ЧСС вимірювали у Інституті фармакології і токсикології НАМН України. Використовували сфігмоманометр “*Sphygmomanometer S-2, Version: 6,96*” (виробник *Hugo Sachs Elektronik*, Німеччина). Висловлюємо щирі подяки професору Н.М. Серединській за допомогу у вимірюванні АТ і ЧСС.

Щури були поділені на 3 групи, по 10 у кожній.

1 група (n=10) – контрольна – протягом 120 днів двічі на добу отримувала по 1,5 мл 0,9 % NaCl перорально. Доступ до стандартизованих кормів і чистої води – вільний.

2 група (n=10) – протягом 120 днів піддавалася примусовій алкоголізації. Для цього у клітинах усі 120 днів замість напувалок з водою знаходилися напувалки з 10 % етанолом. Використовували градуйовані напувалки. Кожен день відмічали кількість випитого алкоголю. Доступ до кормів – вільний. Корми – стандартизовані. Критерієм сформованої алкогольної залежності були стабілізація потягу до етанолу протягом декількох тижнів, навіть у умовах вільного вибору питва [1].

3 група (n=10) – протягом 120 днів піддавалася примусовому надлишковому годуванню. Для цього двічі на день (в 8-00 год і в 15-00 год) щурам через зонд перорально вводили по 1,5 мл пальмової олії, а потім у клітку клали білий м'який хліб, з розрахунку 50 г на одну тварину. Доступ до стандартизованих кормів і чистої води – вільний.

На другому етапі експерименту один раз на добу щури отримували перорально один з гіпотензивних препаратів. У якості селективного блокатора альфа<sub>1</sub>-адренорецепторів використали доксазозин (ТОВ “ДЗ “ГНЦЛС”, Харків, Україна) у дозі 0,46 мг/кг. У якості селективного блокатора бета<sub>1</sub>-адренорецепторів використали конкоркор (діюча речовина бісопролол) (*Nycomed*, Німеччина) у дозі 0,28 мг/кг. У якості інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) використали престаріум (діюча речовина периндоприл) (Лабораторія Серв'є індастрі, Франція) у дозі 0,29 мг/кг.

Для відтворення кофеїнового (моделі емоційного) стресу вводили кофеїн-бензоат натрію (ПАТ НВЦ “Борщівський ХФЗ”, Україна) у дозі 7,14 мг/кг.

Використовували дози, рекомендовані виробником.

З метою максимального наближення цих експериментальних моделей до клінічних ситуацій, гіпотензивні

препарати також вводили і на фоні попереднього однократного введення кофеїну. Введення кофеїну в експерименті застосовується для відтворення емоційного збудження. Кофеїн вивільняє кальцій з внутрішньоклітинних депо, інгібує фермент фосфодіестеразу [22], що призводить до накопичення всередині клітин аденозинмонофосфату (АМФ) [12]. АМФ підсилює глікогеноліз, стимулює метаболізм клітини, що сприяє процесам збудження. Також кофеїн блокує пуринові (аденозинові А1 та А2) рецептори [12, 16, 22], тим самим збільшує в клітині кількість цАМФ і зменшує прояви гальмування. Підвищення загальної активності мозку під дією кофеїну зафіксовано за допомогою електроенцефалографії [23]. Кофеїн спричиняє активацію гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової системи з викидом глюкокортикоїдів шляхом здатності метилувати ген ДНК, відповідний за ферменти синтезу глюкокортикоїдів [11]. Кофеїн активує симпатно-адреналову систему і проковує підсилення виникнення емоційного напруження, екзоцитоз норадреналіну з нервових терміналей, секрецію адреналіну з наднирників [10, 27]. Важливо, що кількість і швидкість секреції адреналіну з наднирників у цьому випадку є більш природними, адже спричинені сигналами з власної ЦНС, на відміну від моделі адреналового стресу, коли ззовні за один раз вводять певну дозу адреналіну. Також важливо, що сама молекула кофеїну не взаємодіє з периферичними адренорецепторами, отже не модулює ефекти лігандів цих рецепторів. Тому в експерименті кофеїновий стрес має ряд переваг перед адреналовим стресом, адже дозволяє вичленили і відтворити саме емоційну компоненту, як першопричину стресу, що характерно для сучасної людини. Найчастіше у клінічній практиці пацієнтам з хронічною гіпертензією доводиться приймати гіпотензивні препарати саме на фоні емоційних потрясінь, які і спричиняють високі цифри артеріального тиску. Крім того, вживання кофе, чаю, які містять високі дози кофеїну, також є невід'ємною складовою життя сучасної людини.

Для кожного щура другий етап тривав 7 днів. Схема була такою:

- в перший день о 9-00 год у щура вимірювали АТ і ЧСС. Потім вводили блокатор альфа<sub>1</sub>-аренорецепторів доксазозин і через 1 год 30 хв знову вимірювали АТ і ЧСС. Інтервалу 1 год 30 хв обрали тому, що, за інструкцією виробника, саме у цей час спостерігається максимальна концентрація препарату у крові;
- в другий день о 9-00 год у щура вимірювали АТ і ЧСС. Потім вводили кофеїн і через 30 хв знову вимі-

рювали АТ і ЧСС. Потім на цьому фоні вводили блокатор альфа<sub>1</sub>-аренорецепторів доксазозин і через 1 год 30 хв знову вимірювали АТ і ЧСС;

- в третій день о 9-00 год у щура вимірювали АТ і ЧСС. Потім вводили блокатор бета<sub>1</sub>-аренорецепторів конкор кор і через 1 год 30 хв знову вимірювали АТ і ЧСС;
- в четвертий день о 9-00 год у щура вимірювали АТ і ЧСС. Потім вводили кофеїн і через 30 хв знову вимірювали АТ і ЧСС. Потім на цьому фоні вводили блокатор бета<sub>1</sub>-аренорецепторів конкор кор і через 1 год 30 хв знову вимірювали АТ і ЧСС;
- в п'ятий день о 9-00 год у щура вимірювали АТ і ЧСС. Потім вводили інгібітор АПФ престаріум і через 1 год 30 хв знову вимірювали АТ і ЧСС;
- в шостий день о 9-00 год у щура вимірювали АТ і ЧСС. Потім вводили кофеїн і через 30 хв знову вимірювали АТ і ЧСС. Потім на цьому фоні вводили інгібітор АПФ престаріум і через 1 год 30 хв знову вимірювали АТ і ЧСС.

При обробці результатів експериментів використовували пакет *MedStat* [2].

Так як розподіл значень параметрів, що вивчалися, не відрізнявся від нормального, то були застосовані параметричні методи статистичного аналізу. Для представлення даних в роботі наводиться середнє значення і помилка середнього  $M \pm m$  (мм рт. ст., а також хв<sup>-1</sup>).

У ході дисперсійного аналізу були представлені парні порівняння середніх у зв'язаних та незв'язаних групах з використанням критерія Стьюдента, множинні порівняння за методом Шеффе. Для вивчення сили зв'язку між параметрами артеріального тиску і ступеню набору ваги або ступеню потягу до етанолу, в умовах вільного вибору, був застосований кореляційний метод Пірсона.

**Результати і їх обговорення.** У процесі порівняння попарно пов'язаних вибірок показників ваги щурів у різні періоди по групах, за допомогою критерію Стьюдента, було виявлено наступну динаміку. За 4 місяці підготовчого етапу контрольні щури першої групи збільшили свою вагу у 1,5 рази ( $p < 0,01$ ), алкоголізовані щури другої групи – у 1,3 рази ( $p < 0,01$ ), щури третьої групи збільшили вагу у 1,8 рази ( $p < 0,01$ ).

У 120-й день підсиленого годування антропометричні параметри щурів третьої групи відрізнялися від параметрів контрольних щурів першої групи: вага була більше на  $22,1 \pm 1,8$  % ( $p < 0,01$ ), окружність грудної клітини більше на  $12,7 \pm 0,5$  % ( $p < 0,01$ ), окружність живота більше

Таблиця 1.

Динаміка зміни антропометричних параметрів ( $M \pm m$ ) щурів за 120 днів

Параметр	Контрольні, n=10		Алкозалежні, n=10		З ожирінням, n=10	
	1 <sup>й</sup> день	120 <sup>й</sup> день	1 <sup>й</sup> день	120 <sup>й</sup> день	1 <sup>й</sup> день	120 <sup>й</sup> день
Вага, г	205,2 ± 11,6	303,8 ± 16,6	210,4 ± 11,8	270,5 ± 14,4 *	208,7 ± 10,4	370,8 ± 18,6 *
Довжина, см	18,6 ± 1,0	21,0 ± 1,1	18,7 ± 1,0	20,4 ± 1,0	18,4 ± 0,8	21,9 ± 1,2
ІМТ	5,93	6,89	6,02	6,50 *	6,16	7,73 *
ОГ, см	14,0 ± 0,6	16,5 ± 0,8	13,9 ± 0,6	15,5 ± 0,8	14,1 ± 0,7	18,6 ± 0,9 *
ОЖ, см	15,4 ± 0,7	18,2 ± 0,9	15,4 ± 0,8	16,2 ± 0,8 *	15,4 ± 0,8	20,4 ± 1,0 *
ОЖ/ОГ	1,10	1,10	1,11	1,05	1,09	1,10

Примітка: \* – виявлено статистично значущі відмінності від контрольної групи на рівні  $p < 0,01$

на  $12,1 \pm 0,5\%$  ( $p < 0,01$ ), індекс маси тіла більше на  $0,84$  (табл. 1). Множинне порівняння антропометричних параметрів щурів різних груп наприкінці підготовчого етапу за методом Шеффе та порівняння із контрольною групою за критерієм Стьюдента показало статистично значущі відмінності між показниками груп,  $p < 0,01$ . Такі відмінності дозволяють стверджувати, що у щурів третьої групи внаслідок підсиленого годування розвилися ознаки метаболічного ожиріння. Значення інтегрального показника ОЖ/ОГ у тварин з ожирінням достовірно не відрізнялося від контрольних. Але все ж таки спостерігалась тенденція до його росту відносно контрольних значень.

У 120-й день примусової алкоголізації антропометричні параметри щурів другої групи також відрізнялися від параметрів контрольних щурів першої групи, але у інший бік: вага була менше на  $11 \pm 0,5\%$  ( $p < 0,01$ ), окружність живота менше на  $11 \pm 0,5\%$  ( $p < 0,01$ ), індекс маси тіла менше на  $0,39$  (табл. 1). Такі відмінності дозволяють стверджувати, що у щурів другої групи внаслідок алкоголізації розвилися ознаки дистрофії. Значення окружності грудної клітини і значення інтегрального показника ОЖ/ОГ у алкозалежних тварин достовірно не відрізнялися від контрольних. Спостерігалась лише тенденція до їх зменшення відносно контрольної групи, що було найбільш помітно при аналізі ОГ.

Через 120 днів примусової алкоголізації щури другої групи випивали по  $6,4 \pm 0,2$  мл / 100 г ваги в день. Після цього, на другому етапі експерименту, щурам була надана свобода вибору питва: у клітки були поміщені по дві напувалки: з чистою водою і  $10\%$  етанолом. В умовах вільного вибору щури віддавали перевагу алкоголю: випивали по  $6,3 \pm 0,1$  мл / 100 г ваги розчину етанолу і лише по  $0,6 \pm 0,1$  мл / 100 г ваги в день – чистої води. Така різниця дозволяє стверджувати, що у щурів другої групи розвилися ознаки алкоголізму [1].

За допомогою критерію Стьюдента ми порівнювали середні показники артеріального тиску та ЧСС у пов'язан-

них вибірках груп щурів у динаміці. За 120 днів підготовчого етапу у всіх 30 щурів збільшився артеріальний тиск: у щурів 1-ї групи – на  $7,8 \pm 0,7\%$  на рівні  $p < 0,01$ , у щурів 2-ї групи – на  $16,7 \pm 1,5\%$  на рівні  $p < 0,01$ , у щурів 3-ї групи – на  $25,6 \pm 2,4\%$  на рівні  $p < 0,01$  (табл. 2). Підвищення тиску пояснюється збільшенням маси тіла, яке зумовлене віковими змінами. Адаже на початку експерименту вік тварин був 5-6 місяців, що відповідає молодому віку, періоду статевого дозрівання; а через 120 днів, відповідно, – 9-10 місяців, що відповідає дорослому віку, практично середині життя щура (вважається, що один рік життя щура відповідає приблизно 30 рокам людського життя). При збільшенні маси тіла збільшуються потреби організму у кровопостачанні і збільшується загальна довжина судинного русла. Відповідно, зростає і тиск, щоб задовольнити адекватне кровопостачання.

Порівняння із контрольною групою за критерієм Стьюдента показало, що приріст середніх показників тиску у алкоголізованих щурів з другої групи був у 2,1 рази більше ( $p < 0,01$ ), а у щурів з ожирінням з третьої групи – у 3,3 рази більше ( $p < 0,01$ ), ніж у контрольних щурів з першої групи. Кореляційний аналіз Пірсона виявив позитивний зв'язок середньої сили між показниками артеріального тиску та кількості випитого етанолу в умовах вільного вибору у тварин другої групи –  $0,63$ , та сильний позитивний зв'язок між показниками артеріального тиску та прибавки маси тіла у щурів третьої групи –  $0,72$ . Такий високий ступінь кореляції дозволяє вважати, що саме алкогольна залежність і метаболічне ожиріння є причиною підвищеного артеріального тиску.

За 120 днів підготовчого етапу частота серцевих скорочень у тварин зазнала таких змін. У контрольних щурів першої групи ЧСС не змінилася ( $p = 0,225$ ), у алкоголізованих тварин другої групи ЧСС зросла на  $27,1 \pm 2,5\%$  ( $p < 0,01$ ), у щурів з ожирінням з третьої групи ЧСС не змінилася ( $p = 0,142$ ) (табл. 2). Порівняння із контрольною

Таблиця 2.

**Зміни артеріального тиску і частоти серцевих скорочень у щурів з метаболічним ожирінням і алкогольною залежністю у відповідь на введення гіпотензивних препаратів з різними механізмами дії: блокатору альфа<sub>1</sub>-адренорецепторів (доксазину), блокатору бета<sub>1</sub>-адренорецепторів (конкор кору), інгібітору ангіотензин-перетворюючого ферменту (престаріуму)**

Умови експерименту	1 група, n=10		2 група, n=10		3 група, n=10	
	АТ (M±m)	ЧСС (M±m)	АТ (M±m)	ЧСС (M±m)	АТ (M±m)	ЧСС (M±m)
	1-й етап: підготовчий – 120 днів					
	Фізіологічний розчин		Примусова алкоголізація		Надпшккове годування	
1-й день	80,9±1,2	309,5±9,2	82,6±1,0	302,0±9,1	79,6±1,1	307,4±11,1
120-й день	87,2±1,4 <sup>#</sup>	300,8±8,7	96,4±0,9 <sup>#*</sup>	383,8±12,9 <sup>#*</sup>	100,0±0,9 <sup>#*</sup>	310,0±8,0
Препарат:	2-й етап – введення препаратів					
Конкор кор	79,5±1,1 <sup>&amp;</sup>	278,2±7,9 <sup>&amp;</sup>	92,9±1,1 <sup>&amp;</sup>	324,4±9,3 <sup>&amp;</sup>	79,7±1,3 <sup>&amp;</sup>	300,8±9,6
Доксазозин	77,3±0,9 <sup>&amp;</sup>	330,7±11,0 <sup>&amp;</sup>	86,9±0,9 <sup>&amp;</sup>	409,5±11,4 <sup>&amp;</sup>	87,2±1,1 <sup>&amp;</sup>	345,3±10,8 <sup>&amp;</sup>
Престаріум	78,0±0,8 <sup>&amp;</sup>	341,4±9,9 <sup>&amp;</sup>	80,0±1,2 <sup>&amp;</sup>	440,3±13,1 <sup>&amp;</sup>	91,8±1,1 <sup>&amp;</sup>	326,2±8,1 <sup>&amp;</sup>
Кофеїн	82,3±1,3 <sup>&amp;</sup>	335,4±9,5 <sup>&amp;</sup>	101,1±1,5 <sup>&amp;</sup>	389,6±12,6	109,7±1,2 <sup>&amp;</sup>	352,1±10,2 <sup>&amp;</sup>
Конкор кор на фоні кофеїну	80,7±1,2	307,0±8,2 <sup>@</sup>	91,1±1,2 <sup>@</sup>	365,4±10,9 <sup>@</sup>	83,6±0,9 <sup>@</sup>	306,7±9,2 <sup>@</sup>
Доксазозин на фоні кофеїну	78,4±1,1 <sup>@</sup>	363,6±11,1 <sup>@</sup>	88,5±1,1 <sup>@</sup>	402,1±15,1	88,0±1,1 <sup>@</sup>	391,5±10,5 <sup>@</sup>
Престаріум на фоні кофеїну	76,9±1,2 <sup>@</sup>	342,9±10,2	77,9±1,3 <sup>@</sup>	423,4±14,8 <sup>@</sup>	92,2±1,5 <sup>@</sup>	366,7±10,4

**Примітки:** одиниці вимірювання АТ – мм рт. ст.; одиниці вимірювання ЧСС – хв<sup>-1</sup>;

\* – виявлено статистично значущі відмінності від контрольної групи на рівні  $p < 0,01$ ;

# – виявлено статистично значущі відмінності всередині групи, у порівнянні з вимірюванням у перший день експерименту на рівні  $p < 0,01$ ;

& – виявлено статистично значущі відмінності всередині групи у порівнянні з вимірюванням у 120-й день експерименту на рівні  $p < 0,01$ ;

@ – виявлено статистично значущі відмінності всередині групи у порівнянні з вимірюванням після введення кофеїну на рівні  $p < 0,01$ .

групою за критерієм Стьюдента виявило, що пульс у щурів другої групи був у 1,3 рази більше ( $p < 0,01$ ), ніж у контрольних щурів першої групи. Кореляційний аналіз Пірсона виявив позитивний зв'язок середньої сили між показниками випитого станолу в умовах вільного вибору у тварин другої групи та ЧСС – 0,56. Це дозволяє вважати, що саме алкогольна залежність є причиною підвищення ЧСС. Прискорений пульс при хронічному алкоголізмі спостерігали багато дослідників і у експериментальних тварин, і у людей. Відсутність змін ЧСС у щурів з ожирінням, на перший погляд, є парадоксальною, адже традиційно вважається, що ожиріння спричиняє підвищення пульсу. Але, якщо виходити із загальнобіологічних уявлень про адаптаційну компенсаторну взаємодію двох складових однієї функціональної системи – серця і судин – можна припустити, що відсутність прискорення пульсу (а у трьох щурів – навіть зменшення ЧСС) може бути пристосувальною реакцією у відповідь на судинну гіпертензію.

У будь-якому випадку, відсутність тахікардії у щурів з ожирінням та її наявність у алкозалежних щурів (при наявності гіпертонії в обох групах) вказує, що для підтримки хвилинного об'єму крові (ХОК) у цих тварин різні механізми задіяні у неоднаковій мірі. Вочевидь, неоднакова задіяність спричинена неоднаковим ступенем ушкодження тих чи інших механізмів регуляції.

Усі три досліджувані гіпотензивні препарати спричиняли зменшення АТ, але в різних групах – у різному ступеню. Блокатори адренорецепторів конкор кор і доксазозин були більш ефективними у щурів з метаболічним ожирінням, а інгібітор АПФ престаріум – у алкогользалежних тварин. Ранжування ефективності для кожної групи виглядає так: при алкоголізмі ефект престаріуму > ефекту доксазозину > ефекту конкор кору; при метаболічному ожирінні ефект конкор кору > ефекту доксазозину > ефекту престаріуму.

Ілюстрацією такого твердження є такі числові викладки. У алкогользалежних тварин престаріум спричиняв зниження АТ на  $17,0 \pm 1,5$  % ( $p < 0,01$ ), доксазозин – на  $9,9 \pm 0,9$  % ( $p < 0,01$ ), конкор кор – на  $3,6 \pm 0,3$  % ( $p < 0,01$ ). У щурів з ожирінням конкор кор спричиняв зниження АТ на  $20,3 \pm 2,2$  % ( $p < 0,01$ ), доксазозин – на  $12,8 \pm 1,0$  % ( $p < 0,01$ ), престаріум – на  $8,2 \pm 0,8$  % ( $p < 0,01$ ) (табл. 3). Порівняння попарно середніх показників ступеню зниження артері-

ального тиску під дією окремих препаратів за допомогою критерію Стьюдента у цих двох групах тварин показало, що престаріум для алкогользалежних щурів у 2,1 рази ефективніше, ніж для щурів з ожирінням ( $p < 0,01$ ); а конкор кор для щурів з ожирінням у 4,6 рази ефективніше, ніж для алкогользалежних щурів ( $p < 0,01$ ).

У контрольних тварин гіпотензивна дія всіх трьох препаратів також мала місце: доксазозину на  $11,4 \pm 1,0$  % ( $p < 0,01$ ), престаріуму – на  $10,5 \pm 1,0$  % ( $p < 0,01$ ), конкор кору – на  $8,8 \pm 0,7$  % ( $p < 0,01$ ) (табл. 3). І хоча в описовому вигляді можна сказати, що у контрольних щурів ефект доксазозину > ефекту престаріуму > ефекту конкор кору, але статистично значущості це твердження не має, тому що ані множинне порівняння показників за методом Шеффе, ані попарне порівняння за допомогою критерію Стьюдента, не виявили достовірної різниці між ефектами трьох препаратів.

Для оцінки окремого ефекту препарату (конкор кору, доксазозину, престаріуму, кофеїну) за вихідне значення (за 100 %) приймали значення АТ і ЧСС у 120-й день підготовчого етапу.

Для оцінки сумісного ефекту препарату на фоні попередньо введеного кофеїну за вихідне значення (за 100 %) приймали значення АТ і ЧСС при окремому введенні кофеїну.

Хронотропний ефект досліджуваних препаратів аналізували по групах у попарних порівняннях показників до та після лікування окремим препаратом, за допомогою критерію Стьюдента. Виявлений ефект був різним, і навіть протилежним. Уповільнення пульсу спостерігали лише під дією конкор кору, і тільки в двох групах: у контрольних щурів – на  $7,5 \pm 0,7$  % ( $p < 0,01$ ), у алкогользалежних – на  $15,5 \pm 1,5$  % ( $p < 0,01$ ). Це досить очікуваний результат, адже конкор кор блокує бета<sub>1</sub>-рецептори, які і представлені в серці. Несподіваним стало те, що конкор кор не справив хронотропну дію на щурів з метаболічним ожирінням: зниження на  $3,3 \pm 0,5$  % не є статистично значущим ( $p = 0,287$ ) (табл. 3). Ми пропонуємо таке пояснення: можливо, у серці організму з ожирінням забагато бета<sub>1</sub>-адренорецепторів – тоді виключення певної кількості цих рецепторів невеликою дозою блокатора конкор кора не призводить до помітної зміни функції. До речі, якщо це положення прийняти за аксіому, тоді по-

Таблиця 3.

Ефективність гіпотензивних препаратів для щурів з гіпертонією різного патогенезу (алкогольна залежність і метаболічне ожиріння)

Препарат	Зміна АТ (M±m), %			Зміна ЧСС (M±m), %		
	1 група: контроль	2 група: алкозалежні	3 група: з ожирінням	1 група: контроль	2 група: алкозалежні	3 група: з ожирінням
Конкор кор	-8,8±0,7 <sup>к</sup>	-3,6±0,3 <sup>к</sup>	-20,3±2,2 <sup>к</sup>	-7,5±0,7 <sup>к</sup>	-15,5±1,5 <sup>к</sup>	-3,3±0,5
Доксазозин	-11,4±1,0 <sup>к</sup>	-9,9±0,9 <sup>к</sup>	-12,8±1,0 <sup>к</sup>	+9,9±0,9 <sup>к</sup>	+6,7±0,6 <sup>к</sup>	+11,0±1,0 <sup>к</sup>
Престаріум	-10,5±1,0 <sup>к</sup>	-17,0±1,5 <sup>к</sup>	-8,2±0,8 <sup>к</sup>	+13,5±1,3 <sup>к</sup>	+14,7±1,4 <sup>к</sup>	+5,2±0,4 <sup>к</sup>
Кофеїн	-5,6±0,5 <sup>к</sup>	+4,9±0,4 <sup>к</sup>	+9,7±0,9 <sup>к</sup>	+11,5±1,1 <sup>к</sup>	+1,5±0,5	+13,2±1,3 <sup>к</sup>
Конкор кор на фоні кофеїну	-1,9±0,2	-9,9±0,9 <sup>@</sup>	-23,8±2,0 <sup>@</sup>	-8,5±0,8 <sup>@</sup>	-6,6±0,6 <sup>@</sup>	-12,9±1,2 <sup>@</sup>
Доксазозин на фоні кофеїну	-4,7±0,4 <sup>@</sup>	-12,5±1,1 <sup>@</sup>	-19,8±1,8 <sup>@</sup>	+8,4±0,8 <sup>@</sup>	+3,2±0,4	+11,2±1,1 <sup>@</sup>
Престаріум на фоні кофеїну	-6,6±0,6 <sup>@</sup>	-22,9±2,0 <sup>@</sup>	-16,0±1,5 <sup>@</sup>	+2,2±0,5	+8,7±0,8 <sup>@</sup>	+4,1±0,5

Примітки: знак “-” означає зменшення АТ, ЧСС; знак “+” означає збільшення АТ, ЧСС.

<sup>к</sup> – виявлено статистично значущі відмінності всередині групи у порівнянні з вимірюванням у 120-й день експерименту на рівні  $p < 0,01$ .

<sup>@</sup> – виявлено статистично значущі відмінності всередині групи у порівнянні з вимірюванням після введення кофеїну на рівні  $p < 0,01$ .

тужний ефект конкор кору у алкозалежних тварин можна пояснити тим, що у них бета<sub>1</sub>-адренорецепторів замало – отже, та ж сама доза блокатора конкор кору виключає відносно більшу кількість рецепторів у цьому організмі.

Хронотропна дія доксазозину була позитивною у всіх трьох групах: у контрольних тварин ЧСС зросла на  $9,9 \pm 0,9$  % ( $p < 0,01$ ), у алкогολізованих – на  $6,7 \pm 0,6$  % ( $p < 0,01$ ), у тварин з ожирінням – на  $11,0 \pm 1,0$  % ( $p < 0,01$ ) (табл. 3).

Хронотропна дія престаріуму також була позитивною у всіх трьох групах: у контрольних тварин ЧСС зросла на  $13,5 \pm 1,3$  % ( $p < 0,01$ ), у алкогολізованих – на  $14,7 \pm 1,4$  % ( $p < 0,01$ ), у тварин з ожирінням – на  $5,2 \pm 0,4$  % ( $p < 0,01$ ) (табл. 3).

Позитивні хронотропні ефекти гіпотензивних препаратів ми пояснюємо таким чином. Вочевидь, у єдиній функціональній системі, де головною задачею є підтримання хвилинного об'єму крові (ХОК), ЧСС зростало у відповідь на гіпотензивні ефекти препаратів з тією ціллю, щоб утримати значення ХОК на певному заданому рівні. Тобто ХОК – це регульований параметр, а ЧСС і АТ – це засоби, за допомогою яких виконавчі органи (серце і судини) досягають стабілізації ХОК. Коли з причини втручання ззовні (введення гіпотензивних препаратів) один з органів (судини) зменшує свою функцію і свій внесок (розслаблюються), то інший орган (серце) вимушений це компенсувати підсиленням своєї функції (підвищенням ЧСС). До речі, можливо, саме тому у здорових контрольних тварин конкор кор має найменшу (з досліджуваних препаратів) гіпотензивну силу – адже у випадку застосування конкор кору серце не може повноцінно компенсувати ХОК за рахунок ЧСС, тому що блокуються рецептори саме серця.

Кофеїн, як стресовий фактор, спричинив підвищення ЧСС у двох групах тварин: у контрольних щурів – на  $11,5 \pm 1,1$  % ( $p < 0,01$ ), у щурів з ожирінням – на  $13,2 \pm 1,3$  % ( $p < 0,01$ ). Але у алкогользалежних тварин ЧСС не змінилася: підвищення на  $1,5 \pm 0,5$  % не є статистично значущим ( $p = 0,165$ ) (табл. 3). Отже, у алкогользалежному організмі серце в меншій мірі реагує на адреналін (відомо, що кофеїн спричиняє потужний викид адреналіну з наднирників [10, 27]).

Під впливом кофеїну АТ у трьох групах змінювався по-різному: у контрольних зменшувався на  $5,6 \pm 0,5$  % ( $p < 0,01$ ); а у алкогользалежних і тварин з ожирінням – навпаки, підвищувався на  $4,9 \pm 0,4$  % і  $9,7 \pm 0,9$  %, відповідно ( $p < 0,01$ ) (табл. 3). У контрольних щурів таку зміну АТ ми пояснюємо наступним чином: кофеїн спричиняє викид адреналіну з надниркових залоз - в результаті прискорюється ЧСС - задля збереження сталості ХОК судини розслаблюються! АТ падає. Про гіпотензивний ефект кофеїну повідомляють багато дослідників [9, 24]. Але у тварин з вихідною гіпертонією такі нормальні взаємовідносини, вочевидь, порушені, тому на підвищення ЧСС судини не можуть розслабитися достатньою мірою, і АТ залишається на високому рівні. Ми припускаємо, що гіпертензивні ефекти кофеїну для гіпертонічних станів, які ми спостерігали у даному дослідженні, свідчать саме про значні зміни/ушкодження адренергічних механізмів регуляції. У літературі є повідомлення і про гіпертензивні ефек-

ти кофеїну, вони стосуються переважно гіпотонічних станів [9].

Що стосується впливу гіпотензивних препаратів на АТ на фоні попереднього введення кофеїну, він носив такий же характер (зниження тиску), як і без введення кофеїну; мінялася лише ефективність. Розглянемо це твердження у цифрах. Показники аналізувалися за допомогою критерію Стьюдента попарно у зв'язаних вибірках – до та після введення препарату, без та із введенням кофеїну. При цьому, якщо для оцінки окремого ефекту препарату (конкор кору, доксазозину, престаріуму, кофеїну) за вихідне значення (тобто за 100 %) приймали значення АТ і ЧСС у 120-й день підготовчого етапу, то для оцінки сумісного ефекту препарату і попередньо введеного кофеїну за вихідне значення (тобто за 100 %) приймали вже значення АТ і ЧСС при окремому введенні кофеїну.

Блокатор бета-рецепторів конкор кор у контрольних тварин знижував АТ на  $8,8 \pm 0,7$  %, а на фоні кофеїну статистично значущого ефекту не мав: зниження на  $1,9 \pm 0,2$  % на рівні  $p = 0,135$ . У алкогользалежних тварин конкор кор самостійно знижував АТ на  $3,6 \pm 0,3$  %, а на фоні кофеїну – на  $9,9 \pm 0,9$  % ( $p < 0,01$ ). У тварин з ожирінням конкор кор самостійно знижував АТ на  $20,3 \pm 2,2$  %, а конкор кор на фоні кофеїну – на  $23,8 \pm 2,0$  % ( $p < 0,01$ ). З таблиці 3 видно, що удаване збільшення гіпотензивної ефективності конкор кору у алкогользалежних щурів і щурів з ожирінням відбувається за рахунок того, що у цих тварин кофеїн призводив не до зменшення тиску (як в нормі у контрольних), а до його збільшення. Велика різниця в ефективності (у 2,4 рази, порівняння Стьюдента) цієї речовини для алкогользалежних ( $9,9 \pm 0,9$  %) і щурів з ожирінням ( $23,8 \pm 2,0$  %) може свідчити, на наш погляд, про менший питомий внесок бета<sub>1</sub>-адренорецепторів у підтримання артеріального тиску в алкогользалежному організмі, ніж в організмі з ожирінням. Причиною цього може бути або замала кількість бета<sub>1</sub>-адренорецепторів у алкогользалежних тварин, або їх занадто велика кількість у щурів з ожирінням.

Блокатор альфа<sub>1</sub>-рецепторів доксазозин у контрольних тварин знижував АТ на  $11,4 \pm 1,0$  %, а на фоні кофеїну – лише на  $4,7 \pm 0,4$  % ( $p < 0,01$ ), тобто його гіпотензивна сила зменшується у 2,4 рази (порівняння за Стьюдентом). У алкогользалежних тварин доксазозин самостійно знижував АТ на  $9,9 \pm 0,9$  %, а на фоні кофеїну – на  $12,5 \pm 1,1$  % ( $p < 0,01$ ), тобто його гіпотензивна сила, навпаки, збільшується у 1,3 рази (порівняння за Стьюдентом). У тварин з ожирінням доксазозин самостійно знижував АТ на  $12,8 \pm 1,0$  %, а на фоні кофеїну – на  $19,8 \pm 1,8$  % ( $p < 0,01$ ), тобто його гіпотензивна сила також збільшується у 1,5 рази (порівняння за Стьюдентом) (табл. 3). Як у випадку конкор кора, гіпотензивна дія доксазозину для тварин з ожирінням і алкозалежних здається більшою, але це за рахунок збільшення у них вихідних значень АТ. Значна різниця в ефективності (у 1,6 рази) цієї речовини для алкогользалежних ( $12,5 \pm 1,1$  %) і щурів з ожирінням ( $19,8 \pm 1,8$  %) може свідчити про менший питомий внесок альфа<sub>1</sub>-адренорецепторів у підтримання артеріального тиску в алкогользалежному організмі, ніж в організмі з ожирінням. Причиною цього може бути або менша кількість аль-

фа<sub>1</sub>-адренорецепторів у алкогользалежних тварин, або їх більша кількість у щурів з ожирінням.

Інгібітор АПФ престаріум у контрольних тварин знижував АТ на  $10,5 \pm 1,0$  %, а на фоні кофеїну – на  $6,6 \pm 0,6$  % ( $p < 0,01$ ). У алкогользалежних тварин престаріум самостійно знижував АТ на  $17,0 \pm 1,5$  % ( $p < 0,01$ ), а на фоні кофеїну – на  $22,9 \pm 2,0$  % ( $p < 0,01$ ). У тварин з ожирінням престаріум самостійно знижував АТ на  $8,2 \pm 0,8$  %, а на фоні кофеїну – на  $16,0 \pm 1,5$  % ( $p < 0,01$ ) (табл. 3). Різниця в ефективності (у 1,4 рази, порівняння Стюдента) цієї речовини для алкогользалежних ( $22,9 \pm 2,0$  %) і щурів з ожирінням ( $16,0 \pm 1,5$  %) може свідчити про більший питомий внесок ангіотензину і АПФ у підтримання артеріального тиску в алкогользалежному організмі, ніж в організмі з ожирінням. Причиною цього може бути або більша кількість молекул АПФ у алкогользалежних тварин, або їх менша кількість у щурів з ожирінням.

Але гіпотензивні препарати, введені на фоні кофеїнового стресу, не завжди справляли бажану дію на частоту пульсу: в більшості випадків спостерігалася підсилення тахікардії. Розглянемо це твердження більш детально.

Так, якщо у контрольних щурів доксазозин і сам по собі прискорював ЧСС на  $9,9 \pm 0,9$  %, а кофеїн – на  $11,5 \pm 1,1$  %, то при сумісному введенні їх позитивні хронотропні ефекти інтегрувалися і призводили до додаткового зростання ЧСС ще на  $8,4 \pm 0,8$  % ( $p < 0,01$ ) понад ефекту кофеїну (табл. 3). З урахуванням того, що при цьому гіпотензивний ефект доксазозину на фоні кофеїну є дуже незначним (зниження всього на  $4,7 \pm 0,4$  %), то можна думати, що приймати блокатори альфа<sub>1</sub>-адренорецепторів на фоні емоційного стресу є недоречним, адже замість бажаного ефекту це спричиняє виражену тахікардію. А ось для алкогользалежних щурів введення доксазозину на фоні кофеїну, хоча і призводило до додаткового прискорення пульсу ще на  $3,2 \pm 0,4$  %, але це прискорення не було статистично значимим ( $p = 0,080$ ) і було навіть меншим, ніж під окремим впливом доксазозину ( $6,7 \pm 0,6$  %). Вочевидь, що це відбувалося завдяки тому, що кофеїн сам по собі у алкогользалежних щурів не призводив до збільшення ЧСС, як це відбувалося у інших тварин. А з урахуванням того, що гіпотензивний ефект доксазозину на фоні кофеїну є значимим ( $12,5 \pm 1,1$  %), то для купірування гіпертонії на фоні кофеїнового (емоційного) стресу у алкогользалежному організмі препаратом вибору можуть бути блокатори альфа<sub>1</sub>-адренорецепторів. У щурів з ожирінням тахікардія під впливом доксазозину на фоні кофеїну була найсильнішою – збільшувалася ще на додаткових  $11,2 \pm 1,1$  % ( $p < 0,01$ ) над тахікардією під впливом тільки кофеїну. Але й гіпотензивний ефект доксазозину на фоні кофеїнового стресу у цих щурів – також найбільший ( $19,8 \pm 1,8$  %). Отже, можна вважати, що для купірування гіпертонії на фоні кофеїнового (емоційного) стресу у організмі з ожирінням препаратом вибору можуть бути блокатори альфа<sub>1</sub>-адренорецепторів.

Після введення престаріуму на фоні кофеїну також спостерігали сумачію позитивних хронотропних ефектів престаріуму і кофеїну, але в різних групах в різній мірі. У алкогользалежних щурів така сумачія була найбільшою – додатковий приріст ЧСС на  $8,7 \pm 0,8$  % ( $p < 0,01$ ); а у щурів з

ожирінням і контрольних тварин приріст хоча і спостерігався, але не був статистично значимим: на  $4,1 \pm 0,5$  % ( $p = 0,231$ ) і на  $2,2 \pm 0,5$  % ( $p = 0,146$ ), відповідно. Одночасно при цьому і гіпотензивний ефект був найбільшим також саме у алкогользалежних щурів: на  $22,9 \pm 2,0$  %, і дещо менше – у тварин з ожирінням ( $16,0 \pm 1,5$  %), і найменшим – у контрольних ( $6,6 \pm 0,6$  %). На нашу думку, це може свідчити, що у алкогользалежному організмі найбільша кількість молекул-мішеней для престаріуму. Отже, інгібітор АПФ був максимально ефективним для купірування гіпертонії на фоні кофеїнового стресу саме у алкогользалежних тварин.

І лише блокатор бета<sub>1</sub>-адренорецепторів конкор кор, введений на фоні кофеїнового стресу, не призводив до підсилення вихідної тахікардії (яка попередньо була спричинена кофеїном), а знижував ЧСС (табл. 2), що є абсолютно прогнозованим, бо саме бета<sub>1</sub>-адренорецептори розташовані у серці. Найсильнішим це зниження було у щурів з ожирінням (на  $12,9 \pm 1,2$  %,  $p < 0,01$ ), дещо меншим – у контрольних (на  $8,5 \pm 0,8$  %,  $p < 0,01$ ) і алкогользалежних (на  $6,6 \pm 0,6$  %,  $p < 0,01$ ) тварин. При цьому гіпотензивний ефект був максимальним також у щурів з ожирінням ( $23,8 \pm 2,0$  %), а у алкогользалежних і контрольних щурів – набагато меншим:  $9,9 \pm 0,9$  % і  $1,9 \pm 0,2$  %, відповідно. Іншими словами, для купірування гіпертонії на фоні кофеїнового (емоційного) стресу у організмі з ожирінням найефективнішими можуть бути блокатори бета<sub>1</sub>-адренорецепторів.

Узагальнюючи отримані результати, можна виділити два основних моменти:

- для алкогользалежних щурів більш ефективним був інгібітор АПФ і менш ефективними – модулятори адренорецепторів;
- для щурів з ожирінням більш ефективними були модулятори адренорецепторів і менш ефективним – інгібітор АПФ.

Ілюстрації цього твердження представлені в таблиці 3:

- якщо у алкогользалежних щурів інгібітор АПФ престаріум знижав тиск на  $17,0 \pm 1,5$  %, то блокатори адренорецепторів – лише на  $3,6 \pm 0,3$  % і  $9,9 \pm 0,9$  %. На фоні викиду адреналіну, спричиненого кофеїном, ця тенденція зберігалася: престаріум знижав тиск на  $22,9 \pm 2,0$  %, а блокатори адренорецепторів – на  $9,9 \pm 0,9$  % і  $12,5 \pm 1,1$  %;
- і навпаки, у щурів з ожирінням блокатори адренорецепторів знижали тиск на  $20,3 \pm 2,2$  % і  $12,8 \pm 1,0$  %, а інгібітор АПФ – тільки на  $8,2 \pm 0,8$  %. На фоні викиду адреналіну, спричиненого кофеїном, ця різниця зберігалася: блокатори адренорецепторів знижали тиск на  $23,8 \pm 2,0$  % і  $19,8 \pm 1,8$  %, а престаріум – на  $16,0 \pm 1,5$  %;
- для порівняння: у контрольних щурів потужність гіпотензивних ефектів була приблизно однаковою для препаратів всіх механізмів дії: і гуморального (престаріум)  $10,5 \pm 1,0$  %, і нервового (конкор кор і доксазозин)  $8,8 \pm 0,7$  % і  $11,4 \pm 1,0$  %. На фоні кофеїнового стресу співвідношення були такими:  $6,6 \pm 0,6$  %,  $1,9 \pm 0,2$  %,  $4,7 \pm 0,4$  %, відповідно.

Відомо, що зниження ефективності рецепторної сигналізації може відбутися за двох умов: або зменшення

кількості лігандів, або зменшення кількості рецепторів. Оскільки дози конкор кору, доксазозину, кофеїну були до- статніми і для всіх тварин однаковими, ми припускаємо, що у алкозалежних щурів була зменшена кількість адрено- рецепторів.

На таке припущення можуть вказувати ряд дослід- жень. Наприклад, показано, що у хронічно алкохолізова- них мавп адренергічна регуляція кардіоміоцитів змінюється складним чином: зменшується кількість бета<sub>1</sub>-адренорецепторів, але збільшується кількість бета<sub>2</sub>- адренорецепторів, що приводить до аномальної реакції кардіоміоцитів на катехоламіни (гальмування розвитку скорочення і розслаблення) і сприяє розвитку кардіоміо- патії [29]. Динаміка розвитку хронічного алкоголізму така: на перших етапах надмірно підвищена норадренергі- чна нервова сигналізація [17], активуються симпато-ад- реналава і гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова систе- ми [13]. В результаті збільшується частота імпульсації по симпатичних волокнах, збільшується викид норадреналі- ну з нервових терміналей і адреналіну з наднирників. В подальшому, в результаті викиду надлишку катехо- ламінів, за принципом негативного зворотного зв'язку, адаптивно зменшується кількість периферичних адрено- рецепторів в організмі [29], у тому числі – на стінках су- дин, у серці. Якщо за вихідну аксіому прийняти факт зменшення адренорецепторів у алкогользалежному організмі, тоді легко зрозуміти, чому у алкогользалежних щурів ЧСС не пришвидшувалася під дією кофеїну, а док- сазозин і особливо конкор кор не призводили до суттєво- го зниження АТ. Потужний (15,5±1,5 %) негативний хро- нотропний ефект під дією конкор кору також може свідчити про малу кількість бета<sub>1</sub>-адренорецепторів у серці алкозалежних тварин – адже навіть помірна доза блокатору цих рецепторів повністю їх виключає і уне- можливує доступ до них медіатору. Про знесилення ад- ренергічних механізмів у хронічно алкохолізованих пацієнтів свідчить і їх велика стійкість до стресів [18, 26].

З другого боку, потужні ефекти престаріуму у алко- гользалежних щурів (17±1,5 % та 22,9±2,0 % на фоні кофеї- ну) та велика різниця у відсотковій ефективності між алко- гользалежними і контрольними тваринами (17,0±±1,5 % проти 10,5±1,0 %; та 22,9±2,0 % проти 6,6±0,6 % на фоні кофеїну) вказують на те, що гуморальна ланка регуляції за цих умов зазнає менших порушень, ніж нерво-реф- лекторна. З нашої точки зору, надвелика ефективність престаріуму свідчить про велику кількість молекул-міше- ней для престаріуму, тобто свідчить про збільшення кількості молекул ангіотензин-перетворюючого фермен- ту у алкозалежних тварин. Вочевидь, це можна пояснити адаптивним перерозподілом активності між двома ланками (гуморальною і нервовою) системи регуляції артеріаль- ного тиску. В умовах, коли страждає одна ланка (нервова), що виражається у зменшенні кількості адренорецепторів, тоді більшу питому вагу забирає на себе інша ланка (гу- моральна), що проявляється, зокрема, збільшенням кількості молекул ангіотензин-перетворюючого фермен- ту. Про можливість подібної взаємодії між різними ланка- ми гуморальної і симпатичної нервової систем повідом- ляється [3].

Логічно припустити, що гуморальні механізми реалі- зуються в основному через мішені (рецептори), розта- шовані на внутрішніх поверхнях стінок судин і на внутрішніх м'язових шарах, у безпосередній близькості від потоку крові; а нервові механізми реалізуються через рецептори, розташовані на більш поверхневих м'язових шарах судин, куди проникають закінчення постгангліо- нарних нервових волокон. Отже, будь-які запальні, хімічні, механічні ушкодження інтими судин, в першу чергу, бу- дуть відбиватися саме на гуморальній ланці регуляції. Наприклад, ожиріння супроводжується атеросклеротич- ними ушкодженнями стінок артерій. Виходячи з цих міркувань, можна зробити гіпотетичне припущення, чому у щурів з ожирінням слабше виражені ефекти інгібітору АПФ – престаріуму. Адже ангіотензин-ІІ, який утворюється у крові під дією АПФ, взаємодіє з ангіотен- зиновими рецепторами, розташованими на внутрішньо- му м'язовому шарі стінок судин, і які стають просто “не- досяжними” для свого ліганду з потоку крові із-за склеротичних бляшок. Ушкодження внутрішньої стінки артерій склеротичними бляшками не чіпає зовнішніх шарів стінки судин, тому нервові механізми регуляції за цих умов страждають в меншій мірі. Такий хід міркувань може пояснити, чому у нашому експерименті для щурів з ожирінням найефективнішими були блокатори адрено- рецепторів.

В літературі можна зустріти протилежні висновки. Одні з них узгоджуються з нашим, доводячи, що не тільки дисфункція ендотелію судин є причиною гіпертензії при ожирінні, але й великий внесок симпатичної надактивності [20, 21]. Інші – суперечать нашому, а саме: у пацієнтів з ожирінням найкращі антигіпертензивні ефекти досягали- ся блокадою не симпатичної нервової системи, а ренін- ангіотензин-альдостеронової системи [19]. Є дані про неоднаковий внесок ангіотензин-перетворюючого фер- менту у розвиток гіпертензії при ожирінні. Наприклад, це може залежати від статі і рівня статевих гормонів [6].

Посмертні вивчення виявили, що у хворих на алко- голізм “чисті” стінки артерій, не вражені атеросклерозом. Можливо, саме тому у алкогользалежному організмі доб- ре зберігається ефективність гуморальних механізмів ре- гуляції (ефекти престаріуму). Можливо, цим пояснюється і те, що у алкогользалежних щурів ефекти доксазозину більш потужні (9,9±0,9 %), ніж ефекти конкор кору (3,6±0,3 %) (табл. 3). Адже альфа<sub>1</sub>-рецептори розташовані і на внутрішніх м'язових шарах стінок судин (з ними взає- модіє гормон адреналін), і на більш зовнішніх м'язових шарах (з ними взаємодіє медіатор норадреналін); а бета<sub>1</sub>- рецептори, з якими взаємодіє нейромедіатор норадре- налін, розташовані тільки на зовнішніх шарах стінок серця. До речі, можливо, саме тому, що альфа<sub>1</sub>-адренорецептори залучені не тільки у гуморальні, але і у нервові механізми, у щурів з ожирінням, не дивлячись на ушкодження стінок судин, ефект доксазозину зберігається на такому ж рівні, як у контрольних (12,8±1,0 % проти 11,4±1,0 %, p=0,172). З тієї ж причини і у алкозалежних тварин, не дивлячись на уш- кодження нервової ланки, ефект доксазозину статистично не відрізняється від ефекту у контрольних щурів (9,9±0,9 % проти 11,4±1,0 %, p=0,214) (табл. 3).

**Висновки**

1. У щурів алкоголізація призводить до гіпертонії (зростання АТ на  $16,7 \pm 1,5$  %) і тахікардії (зростання ЧСС на  $27,1 \pm 2,5$  %). Ожиріння призводить тільки до гіпертонії (зростання АТ на  $25,6 \pm 2,4$  %).

2. Кофеїн спричиняє тахікардію тільки у контрольних тварин (зростання ЧСС на  $11,5 \pm 1,1$  %) і щурів з ожирінням (зростання ЧСС на  $13,2 \pm 1,3$  %); але не впливає на ЧСС алкогользалежних тварин.

3. Кофеїн спричиняє підвищення артеріального тиску тільки у щурів з вихідною гіпертонією (у алкозалежних зростання АТ на  $4,9 \pm 0,4$  % і щурів з ожирінням на  $9,7 \pm 0,9$  %), а у здорових щурів з нормотонією приводить навіть до зниження тиску на  $5,6 \pm 0,5$  %.

4. Для купірування гіпертонії у алкозалежних щурів більш ефективний механізм інгібування ангіотензинперетворюючого ферменту (зниження АТ на  $17,0 \pm 1,5$  %), ніж блокада альфа<sub>1</sub> і бета<sub>1</sub>-адренорецепторів (зниження АТ на  $3,6 \pm 0,3$  % і  $9,9 \pm 0,9$  %, відповідно).

5. Для купірування гіпертонії у щурів з ожирінням більш ефективні механізми блокади альфа<sub>1</sub>- і бета<sub>1</sub>-адренорецепторів (зниження АТ на  $20,3 \pm 2,2$  % і  $12,8 \pm 1,0$  %, відповідно), ніж інгібування ангіотензинперетворюючого ферменту (зниження АТ на  $8,2 \pm 0,8$  %).

6. Більш питомою причиною гіпертонії у алкогользалежному організмі є ушкодження нервової адренергічної регуляції, а у організмі з ожирінням – ушкодження гуморальної регуляції.

**Конфлікт інтересів.**

Автори заявляють, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

**Джерела фінансування.**

Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Бортникова А.К. Влияние уровня гликемии на потребление этанола и глюкозы алкогользависимыми крысами / А.К. Бортникова, Т.И. Панова, В.Н. Казаков // Университетская клиника. – 2013. – Т. 9, № 2. – С. 169-173.
2. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. – Донецк, Издатель Папакица Е.К., 2006. – 211 с. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н., Панченко О.А.
3. A brain leptin-renin angiotensin system interaction in the regulation of sympathetic nerve activity / A. M. Hilzendege, D.A. Morgan, L. Brooks, D. Dellsperger, X. Liu, J.L. Grobe, K. Rahmouni, C. D. Sigmund, A. L. Mark // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2012. – Vol. 303, No. 2. – H197-H206.
4.  $\alpha 1$ -Adrenergic Receptor Signaling Activates the Epithelial Calcium Channel, Transient Receptor Potential Vanilloid Type 5 (TRPV5), via the Protein Kinase A Pathway / E. A. E. van der Hagen, K. Tudpor, S. Verkaar, M. Lavrijsen, A. Kemp, F. Zeeland, Renü J.M. Bindels, J. G. J. Hoenderop // *J Biol Chem.* – 2014. – Vol. 289, No. 26. – P. 18489-18496.
5. Amanfu R. K. Modeling the Effects of  $\alpha 1$ -Adrenergic Receptor Blockers and Polymorphisms on Cardiac Myocyte  $Ca^{2+}$  Handling / R. K. Amanfu, J. J. Saucerman // *Mol Pharmacol.* – 2014. – Vol. 86, No. 2. – P. 222-230.
6. Angiotensin Converting Enzyme 2 Contributes to Sex Differences in the Development of Obesity Hypertension in C57BL/6

Mice / M. Gupte, S. E. Thatcher, C. M. Boustany-Kari, R. Shoemaker, F. Yiannikouris, X. Zhang, M. Karounos, L. A. Cassis // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2012. – Vol. 32, No. 6. – P. 1392-1399.

7. Angiotensin-converting enzymes and drug discovery in cardiovascular diseases / L. Shi, C. Mao, Z. Xu, L. Zhang // *Drug Discov Today.* – 2010. – Vol. 15, No. 9-10. – P. 332-341.

8. Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats / E.L. Novelli, Y.S. Diniz, C.M. Galhardi, G.M. Ebaid, H.G. Rodrigues, F. Mami, A.A. Fernandes, A.C. Cicogna, J.L. Novelli Filho // *Lab Anim.* – 2007. – No. 41. – P. 111-119.

9. Burnstock G. Cardiac purinergic signalling in health and disease / G. Burnstock, A. Pelleg // *Purinergic Signal.* – 2015. – Vol. 11, No. 1. – P. 1-46.

10. Burnstock G. Purinergic signalling in endocrine organs / G. Burnstock // *Purinergic Signal.* – 2014. – Vol. 10, No. 1. – P. 189-231.

11. Caffeine-Induced Activated Glucocorticoid Metabolism in the Hippocampus Causes Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Inhibition in Fetal Rats / D. Xu, B. Zhang, G. Liang, J. Ping, H. Kou, X. Li, J. Xiong, D. Hu, L. Chen, J. Magdalou, H. Wang // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, No. 9. – e 44497.

12. Caffeine Inhibits the Activation of Hepatic Stellate Cells Induced by Acetaldehyde via Adenosine A2A Receptor Mediated by the cAMP/PKA/SRC/ERK1/2/P38 MAPK Signal Pathway / H. Wang, W. Guan, W. Yang, Q. Wang, H. Zhao, F. Yang, X. Lv, J. Li // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, No. 3. – e 92482.

13. Chopra K. Alcoholic neuropathy: possible mechanisms and future treatment possibilities / K. Chopra, V. Tiwari // *Br J Clin Pharmacol.* – 2012. – Vol. 73, No. 3. – P. 348-362.

14. Cook W.K. Access to Health Care and Heavy Drinking in Patients with Diabetes or Hypertension: Implications for Alcohol Interventions / Won Kim Cook, Cheryl Cherpitel // *Subst Use Misuse. Author manuscript.* – 2012. – Vol. 47, No. 6. – P. 726-733.

15. DeMarco V. G. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity / V. G. DeMarco, A. R. Aroor, J. R. Sowers // *Nat Rev Endocrinol.* – 2014. – Vol. 10, No. 6. – P. 364-376.

16. Embryonic Caffeine Exposure Acts via A1 Adenosine Receptors to Alter Adult Cardiac Function and DNA Methylation in Mice / D. L. Buscariollo, X. Fang, V. Greenwood, H. Xue, S. A. Rivkees, C. C. Wendler // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, No. 1. – e 87547.

17. Fitzgerald P.J. Elevated Norepinephrine may be a Unifying Etiological Factor in the Abuse of a Broad Range of Substances: Alcohol, Nicotine, Marijuana, Heroin, Cocaine, and Caffeine / Paul J. Fitzgerald // *Subst Abuse.* – 2013. – No. 7. – P. 171-183.

18. Higley A.E. Treatment of Alcohol Dependence With Drug Antagonists of the Stress Response / A. E. Higley, G. F. Koob, B. J. Mason // *Alcohol Res.* 2012. – Vol. 34, No. 4. – P. 516-521.

19. Kalil G.Z. Sympathetic nervous system in obesity-related hypertension: mechanisms and clinical implications / G.Z. Kalil, W.G. Haynes // *Hypertens Res.* – 2012. – Vol. 35, No.1. – P. 4-16.

20. Lohmeier T. E. The Sympathetic Nervous System in Obesity Hypertension / T. E. Lohmeier, R. Iliescu // *Curr Hypertens Rep.* – 2013. – Vol. 15, No. 4. – P. 409-416.

21. Mechanisms of endothelial dysfunction in obesity-associated hypertension / N.S. Lobato, F.P. Filgueira, E.H. Akamine, R.C. Tostes, M.H.C. Carvalho, Z.B. Fortes // *Braz J Med Biol Res.* – 2012. – Vol. 45, No. 5. – P. 392-400.

22. Mustard J. A. The buzz on caffeine in invertebrates: effects on behavior and molecular mechanisms / J. A. Mustard // *Cell Mol Life Sci.* – 2014. – Vol. 71, No. 8. – P. 1375-1382.

23. Olini N. The Effects of Caffeine on Sleep and Maturational Markers in the Rat / N. Olini, S. Kurth, R. Huber // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, No. 9. – e 72539.

24. Pelligrino D. A. Caffeine and the Control of Cerebral Hemodynamics / D. A. Pelligrino, H.-L. Xu, F. Vetri // *J Alzheimers Dis.* – 2010. – Vol. 20, Suppl 1. – S51-S62.

25. Potential Relevance of  $\alpha 1$ -Adrenergic Receptor Autoantibodies in Refractory Hypertension / K. Wenzel, H. Haase, G. Wallukat, W. Derer, S. Bartel, V. Homuth, F. Herse, N. Hubner, H. Schulz, M. Janczikowski, C. Lindschau, C. Schroeder, S. Verlohren, I. Morano, D. N. Muller, F. C. Luft, R. Dietz, R. Dechend, P. Karczewski // *PLoS ONE.* – 2008. – Vol. 3, No. 11. – e 3742.

26. Resilience to Meet the Challenge of Addiction: Psychobiology and Clinical Considerations / Tanja N. Alim, William B. Lawson, Adriana Feder, Brian M. Iacoviello, Shireen Saxena, Christopher R.

Bailey, Allison M. Greene, Alexander Neumeister // *Alcohol Res.* – 2012. – Vol. 34, No. 4. – P. 506-515.

27. The effect of caffeine on glucose kinetics in humans – influence of adrenaline / D. S. Battram, T. E. Graham, E. A. Richter, F. Dela // *J Physiol.* – 2005. – Vol. 569, Pt. 1. – P. 347-355.

28. The Emerging Link Between Alcoholism Risk and Obesity in the United States / R. A. Grucza, R. F. Krueger, S. B. Racette, K. E. Norberg, P. R. Hipp, L. J. Bierut // *Arch Gen Psychiatry.* – 2010. – Vol. 67, No. 12. – P. 1301-1308.

29. Up-Regulation and Functional Effect of Cardiac  $\beta$ 3-Adrenoceptors In Alcoholic Monkeys / Heng-Jie Cheng, Kathleen

A. Grant, Qing-Hua Han, James B. Daunais, David P. Friedman, Satoshi Masutani, William C. Little, Che-Ping Cheng // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2010. – Vol. 34, No. 7. – P. 1171-1181.

30. Y27632, a Rho-activated kinase inhibitor, normalizes dysregulation in  $\alpha$ 1-adrenergic receptor-induced contraction of Lyon hypertensive rat artery smooth muscle / M. R. Freitas, M. Eto, J. A. Kirkbride, C. Schott, J. Sassard, J.-C. Stoclet // *Fundam Clin Pharmacol.* – 2009. – Vol. 23, No. 2. – P. 169-178.

31. Zhao L.S. Effect of prazosin on diabetic nephropathy patients with positive  $\beta$ 1-adrenergic receptor autoantibodies and refractory hypertension / L.S. Zhao, C.Y. Xu // *Exp Ther Med.* – 2015. – Vol. 9, No. 1. – P. 177-182.

## УДЕЛЬНЫЙ ВКЛАД НЕРВНЫХ И ГУМОРАЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ В РАЗВИТИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ РАЗНОГО ПАТОГЕНЕЗА: ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ ОЖИРЕНИИ И АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ У КРЫС

<sup>1</sup>Кошельник М.І., <sup>1</sup>Панова Т.І., <sup>1</sup>Щербак С.М.,

<sup>2</sup>Бортнікова Г.К., <sup>1</sup>Карвацький І.М.,

<sup>1</sup>Можеїтова О.А., <sup>1</sup>Мороз О.Ф.

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

<sup>2</sup>Донецький національний медичний університет імені М. Горького

**Резюме.** Для лечения гипертонии в клинике применяют препараты, которые задействуют разные механизмы понижения артериального давления – нервные, гуморальные. Неизвестно, почему у разных пациентов эти препараты имеют разную эффективность. Выдвигается предположение, что причина в том, что при гипертонии различной этиологии нервные и гуморальные звенья регуляции артериального давления повреждаются в неодинаковой степени. У крыс в течение 4 месяцев моделировали хроническую гипертонию разного патогенеза: при алкоголизме (n=10) и метаболическом ожирении (n=10). Эмоциональный стресс моделировали путём введения кофеина. Затем вводили гипотензивные препараты разных механизмов действия: конкор кор (блокатор бета<sub>1</sub>-адренорецепторов), доксазозин (блокатор альфа<sub>1</sub>-адренорецепторов), престариум (ингибитор АПФ) по отдельности и на фоне кофеинового стресса. Регистрировали артериальное давление на хвосте и частоту сердечных сокращений с помощью сфигмоманометра.

**Ключевые слова:** гипертония, алкоголь, кофеин, сфигмоманометр.

## SPECIFIC CONTRIBUTION OF NEURAL AND HUMORAL MECHANISMS TO THE DEVELOPMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION OF DIFFERENT ORIGIN: UNDER METABOLIC OBESITY AND ALCOHOL ADDICTION IN RATS

M. Koshelnik<sup>1</sup>, T. Panova<sup>1</sup>, S. Sherbak<sup>1</sup>,

G. Bortnikova<sup>2</sup>, I. Karvatskiy<sup>1</sup>,

O. Mozheitova<sup>1</sup>, O. Moroz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bogomolets National Medical University

<sup>2</sup>Donetsk National Medical University named after M. Gorky

**Summary.** Different medicines that affect distinct mechanisms of the arterial pressure diminishing are used in clinic for hypertension treatment – neural, humoral. It is unclear why these drugs display different effect in different patients. Impairment of neural and humoral chains of arterial pressure regulation under hypertony of different etiology is suggested to be unequal. Chronic hypertony of different genesis was developed in rats during 4 months: under alcoholism (n=10) and metabolic obesity (n=10). Emotional stress modeled by introducing caffeine. After that hypotensive medicines of different mechanism of action were administered: Concor cor (beta<sub>1</sub>-adrenergic receptor blocker), Doxazosin (antagonist of alpha<sub>1</sub>-adrenergic receptor), Prestarium (inhibitor of ACE). These drugs were applied separately of under the stress made by caffeine. Arterial pressure on the tail and the heart rate were registered using sphygmomanometer.

**Key words:** hypertension, alcohol, caffeine, sphygmomanometer.

## ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 616.8-091.93

# ВОССТАНОВЛЕНИЕ СЕДАЛИЩНОГО НЕРВА КРЫСЫ ПОСЛЕ ТРАВМЫ И ЛЕЧЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭЛЕКТРОХИРУРГИЧЕСКОГО ИНСТРУМЕНТА В РЕЖИМЕ СВАРИВАНИЯ



Лиходиевский Владимир,  
e-mail: legebrill@gmail.com

Лиходиевский В.В.<sup>1</sup> Корсак А.В.<sup>2</sup>, Чайковский Ю.Б.<sup>2</sup>, Кривошеева О.И.<sup>1</sup>, Лопаткина Е.Г.<sup>3</sup>, Чернец В.А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины, Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

<sup>2</sup>Кафедра гистологии и эмбриологии, Национальный медицинский университет, г. Киев, Украина

<sup>3</sup>Институт электросварки имени Е.О. Патона НАН Украины, г. Киев, Украина

**Резюме.** Проведена функциональная оценка состояния, а также морфологический и иммуногистохимический анализ периферического отрезка травмированного седалищного нерва крысы после оперативного лечения с применением электрохирургического аппарата, который позволяет проводить сваривание мягких тканей током высокой частоты. Установлено, что применение высокочастотной электросварочной технологии, по сравнению со стандартной методикой оперативного лечения травмы периферического нерва, обеспечивает более полную регенерацию травмированного седалищного нерва, что подтверждается как лучшими функциональными результатами так и более полной нейротизацией периферического отрезка и увеличением количества S100+ клеток Шванна в группе животных, которым проводилось оперативное лечение по новой методике.

**Ключевые слова:** травма периферического нерва, высокочастотная сварка живых тканей.

**Вступление.** Травма нервных стволов является одной из серьезных социальных и медицинских проблем. Соединение эпинеурия отрезков поврежденного нерва хирургическими швами считается золотым стандартом [4,5,6], однако требует значительных затрат времени и не обеспечивает полной герметичности области травмы.

Высокочастотные электрихирургические аппараты широко используются в хирургии как с целью обеспечения гемостаза так и с целью быстрого соединения тканей путем сваривания. [3] Однако недостаток данных о воздействии высокочастотных электрохирургических аппаратов на ткани периферического нерва ограничивает применение этого метода в нейрохирургии.

**Цель работы** – изучить результаты регенерации седалищного нерва крысы после травмы и лечения с исполь-

зованием электрохирургического инструмента в режиме сваривания по данным функциональной оценки и морфологического исследования.

**Материалы и методы.** Объектом исследования были седалищные нервы 30 половозрелых крыс-самцов линии Вистар, весом 250-300 г. В соответствии с задачами эксперимента животные были разделены на 3 группы.

У животных 1-й экспериментальной группы осуществляли оперативный доступ к правому седалищному нерву, который мобилизовали и пересекали в средней трети, после чего накладывали 5 эпинеуральных швов полипропиленовой нитью “Ethicon” 7/0, рану ушивали наглухо шелковой нитью Silkam 3/0 (B/Braun, Германия).

Животным 2-й группы пересекали правый седалищный нерв с последующим восстановлением целостности

следующим образом: по окружности проводили соединение поврежденного эпинеургия центрального и периферического отрезков при помощи специально разработанного рабочего биполярного инструмента (пинцета) для электрохирургического высокочастотного аппарата в режиме сваривания. Использовали электрохирургический аппарат ЭКВЗ-300 "Патонмед" (Институт электросварки им. Е.О. Патона НАН Украины), который позволяет проводить сваривание мягких тканей организма током высокой частоты. Аппарат применяли в следующем режиме: сила тока 0,3-0,5 А, напряжение 30 В, частота 440 кГц. Операционную рану ушивали так же как и у животных 1-й группы.

У крыс 3-й группы осуществляли оперативный доступ к правому седалищному нерву, который мобилизовали, проводили гемостаз и послойное ушивание раны наглухо.

Хирургические вмешательства животным всех групп проводились под тиопенталовым наркозом (60 мг/кг). Все животные содержались в условиях естественного светового дня со свободным доступом к воде и пище. Содержание, маркировка и все манипуляции выполнялись с соблюдением правил проведения работ с использованием экспериментальных животных, утвержденных приказом МОЗ Украины и принципов Директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европы о защите животных, использующихся с научной целью.

Через 1, 3, 6, и 12 недель после операции проводили функциональную оценку результатов регенерации нерва путем сравнения отпечатков нижних конечностей при ходьбе (walking track analysis)

Отпечатки получали при прохождении по узкому коридору крыс, на задние лапы которых был нанесен нетоксичный водорастворимый краситель. Измеряли показатели длины отпечатка, межпальцевое расстояние, срединное межпальцевое расстояние перед забором материала для микроскопического исследования в конце 1-й, 3-й, 6-й, 12-й недели. Полученные показатели использовали для подсчета интегрального показателя функции седалищного нерва (Sciatic function index, SFI) по формуле Bain, Machinnon and Hunter. Значения SFI от -11 до +11 принимались за физиологическую норму. Значения -100 и +100 соответствуют полной потере функции нерва на пораженной стороне [7].

Животных выводили из эксперимента через 1, 3, 6, 12 недель после его начала путем декапитации при передозировке тиопенталового наркоза (200 мг/кг). Для светоптического исследования забирали фрагменты седалищного нерва дистальнее места травмы, у псевдооперированных животных забирали седалищный нерв дистальнее средней трети.

Для световой микроскопии материал предварительно фиксировали путем интракардиальной перфузии 10% раствора формалина на 0,1-М фосфатном буфере с последующей дофиксацией раствором забуференного формалина. Готовили замороженные срезы толщиной 15 мкм на микротоме криостате МК-25 ("Технолог", СССР), импрегнировали азотнокислым серебром быстрым методом импрегнации азотнокислым серебром

элементов периферической нервной системы в модификации [2].

Готовили продольные парафиновые срезы, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Иммуногистохимическое исследование проводили так же на парафиновых срезах с использованием панели антител к нейрофиламентам и S100 (LabVision) по стандартной методике. Антитела использовали в разведении 1:100.

Морфологию периферического отрезка травмированного нервного ствола так же оценивали на продольно и поперечно ориентированных тонких срезах, (цифровая фотокамера и микроскоп Olympus BX51, Япония). При помощи панели антител идентифицировали аксоны, которые являются основными показателями качества невротизации периферического отрезка травмированного нервного ствола и клетки Шванна (ШК), которые характеризуют процесс миелинизации. Оценивали количество S100+-ШК, экспрессию нейрофиламентов с учетом количества и интенсивности реакций. Количественную оценку выраженности экспрессии маркера нейрофиламентов проводили по уровню оптической плотности с помощью системы анализа биомедицинских изображений ImageJ ver. 1,45 (National Institutes of Health, США). Количество S100+-ШК оценивали прямым подсчетом окрашенных клеток в 12 полях зрения при одинаковом увеличении с определением среднего значения.

Полученные результаты обрабатывали стандартными методами вариационной статистики. Достоверность различий оценивали с использованием непараметрического U критерия Манна-Уитни.

**Результаты.** По данным функциональной оценки регенерации в конце 1-й недели после операции наблюдалось резкое снижение индекса функции седалищного нерва (SFI) у животных 1-й и 2-й экспериментальных групп -96,1±4,2 и -95,6±5,1 соответственно без статистически значимой разницы между ними (рис. 1).

У животных контрольной группы наблюдалось лишь незначительное ухудшение показателя SFI в конце 1-й недели после операции, с возвращением значения интегрального показателя функции седалищного нерва к норме на 3 неделю.

Через 3 недели после операции отмечалось начало увеличения показателя SFI до значения -69,7±4,4 у животных экспериментальной группы со сваркой эпинеургия, что достоверно больше ( $p<0,05$ ) на 18,7 % чем значения данного показателя животных 1-й экспериментальной группы с наложением эпинеуральных швов (-85,7±5,6).

У животных 1-й и 2-й экспериментальных групп на 6 неделе после операции сохранялась тенденция к быстрому росту значения SFI (-73,8±8,3 и -65,9±15,59 соответственно), при этом SFI 2й группы на 10,7% достоверно больше данного показателя у крыс 1й группы ( $p<0,05$ ).

К 12 неделе послеоперационного периода отмечалось замедление темпов роста показателя и формированием "плато" на графике (-70,9±6,5 и -45,1±5,7 у 1й и 2й групп соответственно). Однако у животных 2й экспериментальной группы SFI на 36,4 % был достоверно существенно больше чем показатель функции седалищного нерва у животных 1й экспериментальной группы.

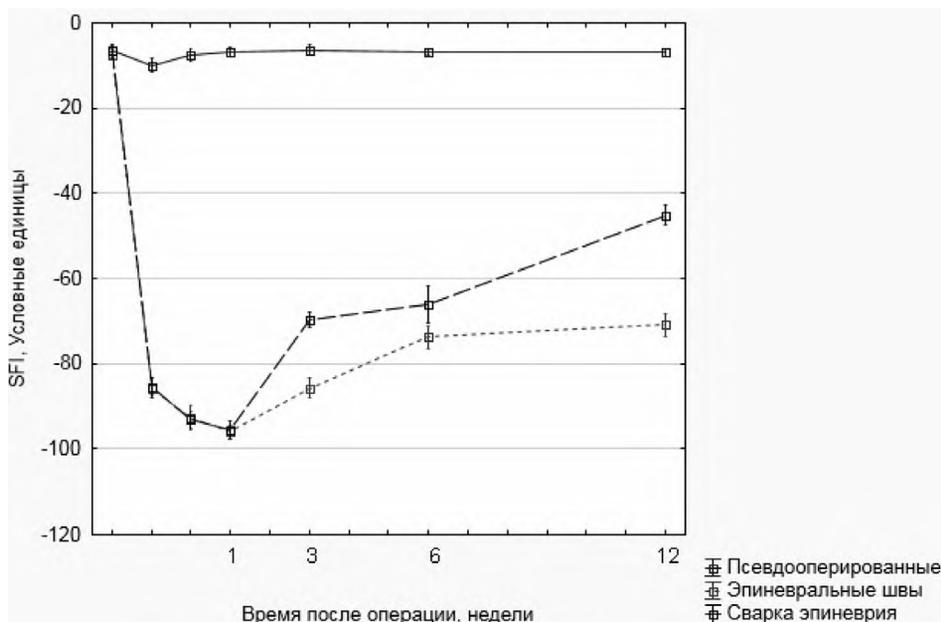


Рис. 1. Показатели индекса функции седалищного нерва (SFI).

По результатам анализа гистологических препаратов импрегнированных азотнокислым серебром у животных контрольной 3-й группы в нервном стволе определяются продольно расположенные, параллельно идущие нервные волокна разного диаметра, незначительные зоны просветления.

По результатам анализа гистологических препаратов импрегнированных азотнокислым серебром в сроке 1 неделя после операции в периферическом (дистальном) отрезке травмированного седалищного нерва крыс 1-й экспериментальной группы наблюдается картина уоллеровской дегенерации. Нервные волокна фрагментируются и превращаются в крупные овоиды дегенерации, которые содержат продукты распада миелина. Выявлены фигуры деления нейролеммоцитов, начало формирования бунгеровских лент. У животных 2-й экспериментальной группы на этом сроке после оперативного лечения также наблюдается картина уоллеровской дегенерации, однако овоиды дегенерации мелкие, содержание в них продуктов распада миелина более скудное, чем у животных 1-й группы, что может свидетельствовать о более медленном течении дегенерации в 1й группе экспериментальных животных.

По результатам анализа гистологических препаратов импрегнированных азотнокислым серебром в сроке 3 недели после операции в периферическом (дистальном) отрезке травмированного седалищного нерва крыс 1-й экспериментальной группы преимущественно выявляются продольно ориентированные узкие скопления клеток нейролеммоцитов – бунгеровские ленты, среди которых встречаются в незначительном количестве регенерирующие молодые нервные волокна малого диаметра, которые начинают хаотично прорастать из места травмы. Среди бунгеровских лент встречаются зоны просветления не содержащие клеток и осевых цилиндров. У животных 2-й экспериментальной группы на этом сроке после

оперативного лечения, также преимущественно выявляются продольно ориентированные бунгеровские ленты, среди которых встречаются в большем количестве, чем в 1-й группе животных, регенерирующие молодые нервные волокна малого диаметра. Они прорастают из места травмы более равномерно и распространяются глубже по длине периферического отростка. Зоны просветления минимальны.

По результатам анализа гистологических препаратов импрегнированных азотнокислым серебром в сроке 6 недель после операции в периферическом (дистальном) отрезке травмированного седалищного нерва крыс 1-й экспериментальной группы преимущественно выявляются в значительном количестве молодые регенерирующие нервные волокна многие из которых имеют больший диаметр по сравнению с предыдущим сроком. Новообразованные осевые цилиндры расположены в периферическом отрезке неравномерно. Между ними встречаются зоны просветления. У животных 2-й экспериментальной группы на этом сроке после оперативного лечения, также преимущественно выявляются продольно ориентированные молодые регенерирующие нервные волокна многие из которых имеют больший диаметр по сравнению с предыдущим сроком, однако количество их больше, чем в 1-й группе животных. Они прорастают из места травмы более равномерно и распространяются по всей длине периферического отростка, в отличие от 1-й группы животных где встречаются новообразованные волокна достигшие только середины длины периферического отрезка. Зоны просветления также минимальны, как у данной группы животных на предыдущем сроке.

По результатам анализа гистологических препаратов импрегнированных азотнокислым серебром в сроке 12 недель после операции в периферическом (дистальном) отрезке травмированного седалищного нерва крыс 1-й

экспериментальной группы наблюдается значительное количество новообразованных нервных волокон, которые визуальнo по диаметру и количеству незначительно отличаются от волокон контрольной 3-й группы животных, однако они расположены неравномерно, за счет сохраняющихся периодически значительных зон просветления. У животных 2-й экспериментальной группы на этом сроке после оперативного лечения так же наблюдается значительное количество новообразованных нервных волокон, которые визуальнo по диаметру и количеству практически не отличаются от волокон контрольной 3-й группы животных, расположены они более равномерно, чем у животных 1-й группы на этом сроке, за счет минимальных по количеству и площади зон просветления.

Результаты анализа гистологических препаратов импрегнированных азотнокислым серебром подтверждаются данными общегистологического и иммуногистохимического метода исследования. Препараты продольных срезов периферического нерва контрольных животных окрашенных гематоксилином и эозином содержали значительное количество упорядоченных, параллельно расположенных нервных волокон на фоне тонких полосок эндоневрия с умеренным количеством клеток и капилляров.

Анализ окрашенных гематоксилином и эозином препаратов дистального отрезка травмированного периферического нерва обеих экспериментальных групп в конце 1-й недели послеоперационного периода показал преобладание новообразованной соединительной ткани со значительным количеством клеточных элементов (нейтрофилов, макрофагов, молодых фибробластов, нейролеммоцитов). Только незначительная часть тонких нервных волокон и новообразованных капилляров проникала в дистальный отрезок травмированного периферического нерва.

В дистальных отрезках травмированного периферического нерва обеих экспериментальных групп на 3, 6, 12 неделе эксперимента обнаруживалось возрастающее количество новообразованных нервных волокон в соответствии с увеличением срока послеоперационного периода. Новообразованные нервные волокна выявлялись на фоне соединительной ткани, в которой обнаруживались зоны скопления клеточных элементов (фибробластов, макрофагов, нейтрофилов, нейролеммоцитов). Количество соединительной ткани не содержащей новообразованные волокна на 3, 6, 12 неделе эксперимента уменьшалось в соответствии с увеличением срока послеоперационного периода.

По данным иммуногистохимического анализа препаратов дистального отрезка травмированного периферического нерва обеих экспериментальных групп, нейрофиламенты экспрессировались с различной интенсивностью в зависимости от срока послеоперационного периода в аксоплазме миелиновых и безмиелиновых новообразованных нервных волокон, а также в деструктивно измененных нервных волокнах. В контрольной группе в интактном периферическом нерве наблюдался умеренно выраженный уровень экспрессии нейрофиламентов. В обеих экспериментальных группах в конце 1-й недели

наблюдалось незначительное снижение уровня нейрофиламентов в области дистального отрезка травмированного периферического нерва на 9,82 % ( $p < 0,05$ ) в 1-й группе и на 7,17% ( $p < 0,05$ ) во 2-й группе по сравнению с контролем. У животных 1-й экспериментальной группы на 6-й неделе уровень экспрессии нейрофиламентов был выше на 22,3% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с 1-й неделей, и был выше данного показателя контрольной группы на 10,28% ( $p < 0,05$ ). У животных 2-й экспериментальной группы на 6-й неделе уровень экспрессии нейрофиламентов был выше на 40,14% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с 1-й неделей, и был выше данного показателя контрольной группы на 30,09% ( $p < 0,05$ ).

Выявленное нами незначительное снижение интенсивности реакции нейрофиламентов в дистальном отрезке травмированного периферического нерва в экспериментальных группах в конце 1-й недели свидетельствует о процессе дегенерации и начале регенерации нервного ствола, что соответствовало данным литературы и вышеописанным методам исследования. Повышение интенсивности реакции нейрофиламентов и количества нервных волокон в дистальном отрезке травмированного периферического нерва на 6 неделе у животных 1-й и 2-й экспериментальной групп свидетельствовало об активной регенерации нервного ствола на этом сроке эксперимента, что также соответствовало данным литературы и вышеописанным методам исследования [6].

Наличие достоверных различий в уровне интенсивности реакции нейрофиламентов между 1-й и 2-й группами экспериментальных животных на 6 неделе в сторону увеличения этого показателя у 2-й группы на 17,96 % ( $p < 0,05$ ) по сравнению с 1-й, свидетельствовало о том, что восстановление нервного ствола происходило более полно во второй группе животных, где во время оперативного лечения применяли электрохирургический инструмент в режиме сваривания.

По данным иммуногистохимического анализа, в препаратах дистальных отрезков травмированного периферического нерва обеих экспериментальных групп выявлено большое количество  $S100^+$ -ШК как в конце 1-й недели, так и на 6-й неделе послеоперационного периода. В препаратах интактного периферического нерва наблюдалось умеренно выраженное количество  $S100^+$ -ШК ( $205,8 \pm 7,8$ ). В конце 1-й недели количество  $S100^+$ -ШК в области дистального отрезка в 1й группе составило  $213,7 \pm 5,2$ , во 2-й группе  $228,4 \pm 3,0$ , что было достоверно ( $p < 0,05$ ) больше, чем в контроле. На 6-й неделе количество  $S100^+$ -ШК в области дистального отрезка было значительно больше, чем в контроле  $500,6 \pm 9,2$  ( $p < 0,05$ ) в 1-й группе и  $599,5 \pm 8,8$  ( $p < 0,05$ ) во 2й группе. Увеличение числа  $S100^+$ -ШК в области дистального отрезка в обеих экспериментальных группах животных на сроках 1 и 6 недель после операции по сравнению с контролем указывает на активный процесс дегенерации и регенерации, что соответствует данным литературы [1, 8, 9]. Статистически достоверные различия в количестве  $S100^+$ -ШК в области дистального отрезка в экспериментальных группах в сторону увеличения этого показателя у животных 2й группы на 1-й неделе на 6,3% ( $p < 0,05$ ) и на 6-й неделе пос-

леоперационного периода на 19,8% ( $p < 0,05$ ) соответственно со стандартной травмой свидетельствует о более быстром процессе восстановления травмированного нервного ствола у животных 2й группы, где во время оперативного лечения применяли электрохирургический инструмент в режиме сваривания.

**Выводы.** Резкое снижение значения показателя SFI в конце 1й недели после операции у животных как 1-й так и 2-й экспериментальных групп указывает на полное отсутствие функции седалищного нерва, что является прямым следствием пересечения нерва. Быстрый рост показателя SFI продолжающийся с 3 по 6 неделю указывает на высокую активность процесса регенерации, который продолжается с 6 по 12 неделю о чем свидетельствует дальнейший рост показателя SFI и предположительно, завершается после 12 недели невротизацией периферического конца травмированного нерва и началом реиннервации органов-мишеней.

Более высокие значения SFI у крыс с восстановлением целостности нервного ствола и герметизацией эпинеурия при помощи высокочастотного электрохирургического инструмента (2я группа) по сравнению с крысами из группы с наложением эпинеуральных швов свидетельствует о лучшем восстановлении функции и соответственно, более полной регенерации периферического нерва 2й группы животных.

Незначительное уменьшение показателя SFI с 1 по 7 день после операции у животных контрольной группы может можно расценивать как транзиторные изменения функции седалищного нерва в ответ на операционную травму.

В периферическом отрезке седалищного нерва крыс обеих экспериментальных групп по данным импрегнации азотнокислым серебром и окраски гематоксилин-эозином после травмы и ее хирургической коррекции наблюдается вначале явления дегенерации, которые быстрее протекают во 2й группе животных, о чем свидетельствуют более мелкие размеры овоидов дегенерации и скудное содержание в них продуктов распада миелина. Затем в обеих группах животных можно наблюдать регенерацию, которая быстрее и качественней протекает в группе животных где была применена ВЧ электросварочная технология, о чем свидетельствует большее количество проросших новообразованных нервных волокон, их более равномерное расположение и наличие незначительных зон просветления.

В периферическом отрезке седалищного нерва крыс обеих экспериментальных групп после травмы и ее хирургической коррекции по данным иммуногистохимического исследования наблюдается максимальная активация процессов регенерации на 6-й неделе послеоперационного периода о чем говорят наибольшие значения показателей интенсивности реакции нейрофиламентов и количества S100<sup>+</sup>-ШК на данном сроке эксперимента. Более высокие значения показателей интенсивности реакции нейрофиламентов и количества S100<sup>+</sup>-ШК у крыс с восстановлением целостности нервного ствола при помощи высокочастотного электро-

хирургического инструмента (2я группа) по сравнению с крысами из группы с наложением эпинеуральных швов свидетельствует о более полном и быстром процессе регенерации периферического нерва 2-й группы животных.

По данным функциональной оценки и морфологического исследования регенерация более успешно протекает в 2-й группе экспериментальных животных, где применялся во время оперативного лечения электрохирургический инструмент в режиме сваривания.

#### **Конфликт интересов.**

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов

#### **Источники финансирования.**

Это исследование не получило никакой финансовой поддержки от государственной, общественной или коммерческой организации.

#### **Благодарности.**

Авторы выражают благодарность коллективу лаборатории электронной микроскопии Научно-исследовательского института экспериментальной и клинической медицины Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Геращенко С. Периферійний нерв: нейро-судинно-десмаліні взаємодіювання в нормі та при патології / С. Геращенко, О. Дельцова, А. Коломійцев, Ю. Чайковський. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2009. – 382 с.
2. Коломійцев А. Быстрый метод импрегнации серебром элементов периферической нервной системы пригодный для целлоидиновых и парафиновых срезов / А. Коломійцев, Ю. Чайковский, Т. Терещенко // Архивы анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1981. – №8. – С. 93-96
3. М. Косаковская И. Хирургические вмешательства на нижних носовых раковинах у детей с использованием высокочастотной сварки / И. Косаковская // Инновационные технологии в медицине. – 2013. – №1. – С. 106-110
4. М. Поліщук Основи мікронейрохірургії [Посібник для лікарів-інтернів]. – К.: Інтерсервіс, 2011. – 82 с.
5. Rinkel W.D. What is evidence based in the reconstruction of digital nerves? A systematic review. / W. D. Rinkel, B. M.A. Huisstede, D.-J. J.C. van der Avoort, J. H. Coert, S. E.R. Hovius // Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery. 2013. Vol. 66. P. 151-164.
6. Semionow M. Current techniques and concepts in peripheral nerve repair / M. Semionow, G. Brzezicki // International review of neurobiology. 2009. Vol. 87. P. 141-172.
7. Sarikcioglu L. Walking track analysis: an assessment method for functional recovery after sciatic nerve injury in the rat / L. Sarikcioglu, B. Demirel, A. Utuk // Folia Morphol. 2009. Vol. 68. No. 1. P. 1-7.
8. Stoll G. Degeneration and regeneration of the peripheral nervous system: From Augustus Waller's observations to neuroinflammation / G. Stoll, S. Joster, R. Myers // Journal of the Peripheral Nervous System. 2002. No. 7. P. 13-27.
9. Ubogu E. Translational strategies in peripheral neuroinflammation and neurovascular repair / E. Ubogu // Transl. Neurosci. 2012. Vol. 4. No. 3. P. 373-383.

## ВІДНОВЛЕННЯ СІДНИЧНОГО НЕРВА ЩУРІВ ПІСЛЯ ТРАВМИ І ЛІКУВАННЯ ІЗ ВИКОРИСТАННЯМ ЕЛЕКТРОХІРУРГІЧНОГО ІНСТРУМЕНТА В РЕЖИМІ ЗВАРЮВАННЯ

Ліходієвський В.В.<sup>1</sup> Корсак А.В.<sup>2</sup>,  
Чайковський Ю.Б.<sup>2</sup>, Кривошеєва О.І.<sup>1</sup>,  
Лопаткіна К.Г.<sup>3</sup>, Чернець В.О.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Науково-дослідний інститут експериментальної та клінічної медицини, Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м. Київ, Україна

<sup>2</sup>Кафедра гістології та ембріології, Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м. Київ, Україна

<sup>3</sup>Інститут електрозварювання імені Є.О. Патона НАН України, м. Київ, Україна

**Резюме.** Проведена функціональна оцінка стану, а також морфологічний і імуногістохімічний аналіз периферійного відрізка травмованого сідничного нерва щурів після оперативного лікування із використанням електрохірургічного апарату, який дозволяє проводити зварювання м'яких тканин током високої частоти. Встановлено, що застосування високочастотної електрозварювальної технології, у порівнянні зі стандартною методикою оперативного лікування травми периферійного нерва, забезпечує більш повну регенерацію травмованого сідничного нерва, що підтверджується як кращими функціональними результатами так і більш повною невротизацією периферійного відрізка і збільшенням S100+ клітин Шванна в групі тварин, котрим проводилося лікування за новою методикою.

**Ключові слова:** травма периферійного нерва, високочастотне зварювання живих тканин.

## RAT'S INJURED SCIATIC NERVE RECOVERY AFTER TREATMENT USING ELECTROSURGICAL INSTRUMENTS IN WELDING REGIME

V. Likhodiiievskiy<sup>1</sup> A. Korsak<sup>2</sup>, Yu. Chaikovskiy<sup>2</sup>,  
O. Kryvosheyeva<sup>1</sup>, K. Lopatkina<sup>3</sup>, V. Chernets<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Scientific research institute for experimental and clinical medicine, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Histology and embryology department, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup>The O.E. Paton Electric Welding Institute of NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

**Summary.** Functional, morphological and immunohistochemical features of injured sciatic nerve distal stump after surgical treatment with electric surgical device that allows soft tissues welding by high frequency current were investigated. It was revealed that high frequency electrosurgical technology application compared with standard method of peripheral nerve injury operative treatment provides more full regeneration of injured sciatic nerve which was confirmed by higher sciatic nerve functional index both with more complete neurotisation of peripheral stump and increase in number of S100+ Schwann cells in the group of animals who underwent surgical treatment using new method.

**Key words:** peripheral nerve injury, tissue-welding technology.

## ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 613(210.5):379.846

# ПРОЕКТ КОМПЛЕКСНОЇ ОЦІНКИ ПРИБЕРЕЖНИХ РЕКРЕАЦІЙНИХ ЗОН ЗА ЕКОЛОГО-ГІГІЄНИЧНИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ



Мітіна Ольга,  
e-mail: olga.mitina@mail.ru

Мітіна О.Л.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

**Резюме:** Стаття присвячена проблемі вивчення санітарно-екологічного стану рекреаційних зон. Автором на підставі результатів емпіричного дослідження розроблена схема комплексної оцінки санітарно-екологічного стану прибережних рекреаційних зон, яка дасть можливість формування технічних висновків про відповідність санітарного стану рекреаційних зон вимогам Міжнародної програми "Блакитний прапор". Ця схема пропонує аналіз рекреаційного навантаження та соціологічне опитування рекреантів за проблемою якості середи, також вивчення найважливіших показників морської води, донного осаду, забруднення пляжного піску побутовими залишками та постановку експериментів по біоіндикації з використанням типових представників прибережних рекреаційних зон. Статистична обробка отриманих результатів показала, що найбільш виражені відмінності за показниками загальної зваженої речовини і твердих побутових відходів у районі пляжу Омега у порівнянні з пляжами Північної сторони міста, тоді як кореляція найбільш виражена між показниками загальної зваженої речовини і вмістом кисню в морській воді ( $r = -0,965$ ), також загальною зваженою речовиною і кількістю сміття на пляжі ( $r = 0,753$ ). Між рекреаційним навантаженням і кількістю твердих побутових відходів був виявлений зворотній зв'язок ( $r = -0,702$ ). Можна припустити, що така тенденція пов'язана з більш якісним прибиранням популярних пляжів і комунальним захистом менш відвідуємих територій. У теперешній час закриття пляжних зон здійснюється на базі мікробіологічної характеристики води, тоді як стан піску та компоненти його забруднення не враховуються. Таким чином, тільки комплексна оцінка санітарно-екологічного стану прибережної середви, разом із піском, водою та донним осадом, може стати базою для регламентації відвідування пляжів і надання рекреаційним зонам певного статусу. Диференціювання пляжів за якістю середви має не тільки велике екологічне та санітарне значення, але й може слугувати важливим економічним стимулом розвитку прибережних зон.

**Ключові слова:** рекреація, рекреаційне навантаження, біоіндикація, комплексний моніторинг, оксиметрія, гранулометричний аналіз.

**Вступ.** Сучасні екологічні проблеми є вкрай актуальними, тому для їхнього вирішення необхідно формувати нові моделі поведінки, виробляти сучасні стереотипи масової свідомості та соціально-культурних цінностей, що будуть направлені на гармонізацію відносин людини та природи [1]. Рекреація є засобом компенсації напруги, відновлення працездатності та здоров'я людини. Головне її завдання – відновлення та розвиток фізичних і психічних сил, всебічний духовний

розвиток кожного члена суспільства. Рациональне використання прибережних територій є одним з головних факторів стійкого розвитку їх рекреаційного потенціалу. У той час, коли більшість розвинутих країн має державні програми щодо розвитку зон відпочинку та туризму, Україна цей ресурс використовує слабо [2, 3, 4].

**Мета роботи** – розробка методів комплексного моніторингу прибережних рекреаційних зон.

**Матеріали і методи.** Об'єктами дослідження були чотири найбільш популярних піщаних пляжів Севастополя: Учкюєвка, Любимівка, Орловка й Омега. Матеріалами досліджень стали проби побутових залишків, морської води та м'якого ґрунту з районів дослідження, представники бентосу піщаних ґрунтів із різних таксономічних груп (Gastropoda – Cyclope neritea; Bivalvia – Chamelea gallina; Decapoda – Diogenes pugilator), а також результати соціологічного опитування.

Лабораторно-польові роботи по збору первинних даних проводили в серпні 2012-2013 рр. з 15 до 18 години на визначених пляжах м. Севастополя.

1. Визначення рекреаційного навантаження.
2. Методом просіювання визначали забрудненість піску.
3. Методом фільтрування проб морської води визначали кількість загальної зваженої речовини (ЗЗР).
4. Оксиметрія – визначення вмісту кисню в морській воді (оксиметр HACH Portable Case For portable pH pH/ISE Conductivity&DO Meters).
5. Гранулометричний аналіз фізико-хімічних властивостей ґрунтів.
6. Соціологічне опитування з метою оцінки санітарного стану пляжів, рівня екологічної культури та валеологічних знань відпочиваючих.
7. Метод біоіндикації якості морської води.
8. Математико-статистична обробка первинних даних (кореляційний аналіз, параметричний коефіцієнт Стюдента).

**Результати дослідження.** Для оцінки стану морської води були визначені значення загальної зваженої речовини (ЗЗР) та вміст кисню в досліджуваних акваторіях пляжів. Аналіз отриманих результатів показує, що максимальне значення кількості ЗЗР в 2012 році досягала в акваторії пляжу Учкюєвка, а мінімальних – у водах пляжу Орловка ( $t_{st} = 2,58$ ). Як видно на рис. 1 у 2013р. забруднення води зменшується у всіх акваторіях крім пляжу Омега. Слід підкреслити значне зниження ЗЗР в акваторії пляжу Учкюєвка (в 3,7 разів), тоді як для пляжу Омега ЗЗР зросла майже в 2 рази ( $t_{st} = 7,66$ ).

Крім загальної зваженої речовини у 2013 році визначали вміст кисню в морській воді, а також проводили гранулометричний аналіз ґрунтів у районах дослідження (табл. 1).

Встановлено, що у 2013 р. для пляжу Омега характерні найвищі показники ЗЗР (0,74 г/л), мула (12 %) та найменші

значення насичення води киснем (10,6 мг/л) у порівнянні з іншими акваторіями. Пляж Орловка відрізняється чистою водою (ЗЗР = 0,16 г/л), відсутністю мула та високим рівнем вмісту кисню в морській воді (13,1 мг/л). Розрахунок коефіцієнта Стюдента вказує на статистичну значущість різниці отриманих показників ( $t_{st} = 12,3$ ).

За гранулометричними показниками найбільш крупними фракціями ґрунтів характеризується пляж Любимівка. Можна було б припустити, що це зумовить низькі значення ЗЗР, але це не так. Значення ЗЗР тут відносно високі як у 2012 році – 0,53 г/л, так і в 2013 році – 0,36 г/л. Кореляційний аналіз показав, що значення ЗЗР залежать від забруднення, а не від гранулометричного складу ґрунтів ( $r = 0,098$ ). Також встановлена кореляційна залежність між показниками ЗЗР і вмістом кисню у морській воді ( $r = 0,97$ ).

Результати кореляційного аналізу показують залежність між показниками ЗЗР і кількістю сміття на пляжі ( $r = 0,95$ ), тоді як кореляції з рекреаційним навантаженням не встановлено ( $r = 0,26$ ). Отже, якість прибирання пляжів впливає на рівень осаду в прибережних водах, а не кількість відпочиваючих.

Річна динаміка рекреаційного навантаження та рівня забруднення пляжів твердими побутовими відходами (ТПВ) представлена в таблиці 2. Як видно показники рекреаційного навантаження в 2013 році збільшуються. На пляжі Орловка збільшення кількості рекреантів (на 45 %) в 2013 р. у порівнянні з 2012 р. (5,8 осіб/10 м<sup>2</sup>/Год і 3,2 осіб/10 м<sup>2</sup>/Год відповідно). Найбільші показники рекреаційного навантаження доступних, розташованих недалеко від центру міста пляжах Омега (9,4 осіб/10 м<sup>2</sup>/Год) і Учкюєвка (8,6 осіб/10 м<sup>2</sup>/Год). Незважаючи на те, що щіва пляжу обладнана торговими наметами, розважальними центрами, туалетами і контейнерами для збору сміття, але високий рівень забруднення піску і води не дозволяє цим пляжам претендувати на звання "Блакитний прапор" [8,9].

За темпами росту забруднення лідером стає пляж Омега (53,3 %), далі йде Любимівка (52,7 %). Тоді як пляжі Орловка (зменшення забруднення ТПВ на 9,6 %) і Учкюєвка (зменшення забруднення ТПВ на 25,9 %) стали більш чисті.

За даними 2013 року найбільш забрудненим є пляж Любимівка, на 1 км якого доводиться 942 кг сміття, з них 13,4 % – пластик. Велику масову долю – 46 % складає метал: кришки з-під пляшок і банки з-під напоїв. Цей тип сміття також дуже небезпечний, адже поранення іржавим брудним металом може привести до травм відпочивальників. Відсотковий вміст пластикового сміття досягає максимуму на пляжі Орловка (31,8 %), паперового – також на пляжі Орловка (49,2 %) і Любимівка (46,4 %). Залишки паперової природи представлені в основному недопалками, які збільшують небезпеку бактеріального забруднення піску, що може привести до захворювань відпочиваючих. Особливе значення прийнято приділяти забрудненню пластиковим сміттям, оскільки продукти його розкладання дуже токсичні та руйнується дуже повільно: капроновий кульок зберігається в морі 100 – 200 років, пластикова пляшка – 500 років [5].

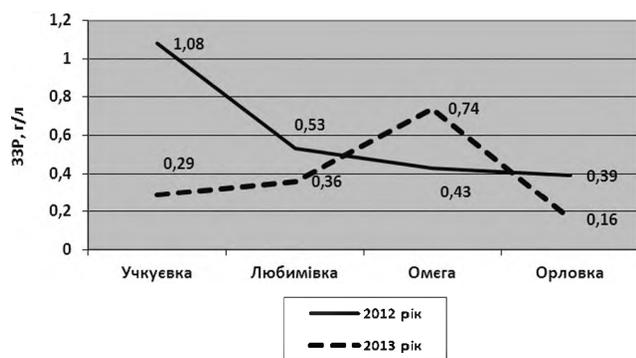


Рис. 1. Динаміка загальної зваженої речовини

Таблиця 1.

Вміст кисню в морській воді та характеристики донного ґрунту в районах дослідження

№	Пляж	Склад кисню мг/л	Гранулометричний аналіз ґрунтів, %							
			крупний мул	мілкий пісок	середній пісок	крупний пісок	мілкий гравій	середній гравій	крупний гравій	мілка галька
1	Учкуєвка	12,3	1	24	37	20	11,4	1,6	5	
2	Любимовка	12,9	–	–	–	–	–	14	31	55
3	Омега	10,6	12	44	38	6	–	–	–	–
4	Орловка	13,1	–	20	3	60	13	4	–	–

Таблиця 2.

Динаміка рекреаційного навантаження та рівня забруднення ТПВ

Назва пляжа	рекреаційне навантаження осіб/10 м <sup>2</sup> /год		кількість сміття, г/м <sup>2</sup>											
			папір		метал		пластик		харчові залишки		М		Всього (кг) на пляжі	
	2012	2013	2012	2013	2012	2013	2012	2013	2012	2013	2012	2013	2012	2013
Учкуєвка	8,0 ± 0,7	8,6 ± 0,3	4,7 ± 0,36	4,5 ± 0,15	6,8 ± 2,21	0,40 ± 0,01	4,6 ± 1,06	1,7 ± 0,03	2,8 ± 1,47	4,6 ± 0,17	18,9 ± 5,20	14,0 ± 4,01	567 ± 56	420 ± 58
Любимовка	7,0 ± 0,6	8,8 ± 0,6	4,0 ± 1,10	14,6 ± 4,11	2,3 ± 0,38	3,96 ± 0,56	5,4 ± 2,71	4,2 ± 0,05	3,3 ± 1,44	8,7 ± 3,13	15,0 ± 4,52	31,4 ± 6,02	450 ± 64	942 ± 84
Омега	7,2 ± 0,5	9,4 ± 0,5	3,0 ± 0,28	7,70 ± 3,10	0,1 ± 0,14	1,16 ± 0,01	4,9 ± 2,26	1,7 ± 0,04	2,5 ± 1,30	11,5 ± 3,44	10,5 ± 1,81	22,5 ± 5,04	315 ± 54	676 ± 73
Орловка	3,2 ± 0,4	5,8 ± 0,2	4,6 ± 0,36	4,2 ± 0,12	1,7 ± 0,54	0,50 ± 0,07	1,7 ± 0,88	2,7 ± 1,01	1,9 ± 0,24	1,1 ± 0,01	9,4 ± 0,03	8,5 ± 3,15	282 ± 64	253 ±

Для оцінки якості рекреаційної зони проводили біоіндикацію води та ґрунту досліджуваних рекреаційних зон. Для лабораторного експерименту були взяті зразки піщаного ґрунту по 0,5 л та морської води по 2 л, які були вміщені у кристалізатори. До процесу біоіндикації якості морської води були залучені характерні представники піщаних зооценозів Чорного моря - бентосні гідробіоти різних таксономічних груп (Gastropoda, Bivalvia, Decapoda). Через 5 годин до кожного кристалізатора додали по 6 осіб *Cyrclope perithea* (Брюхоногі моллюски), по 10 осіб *Chamelea gallina* (Двостулкові моллюски), по 10 осіб *Diogenes pugilator* (Десятиногі раки). Протягом п'яти діб вели спостереження за фізіологічною активністю та виживанням гідробіотів [4].

Значні відмінності у стані організмів були виявлені вже у першу добу експерименту. У кристалізаторі, що був заправлений ґрунтом і водою з пляжу Орловка усі три види гідробіотів зберегли активність до закінчення експерименту: раки-самітники та червононогі активно рухались, венуси не втрачали активної фільтраційної функції. Поверхня гідробіотів і ґрунт протягом експерименту залишилися вільними від бактеріальної плівки, вода зберегла прозорість. У кристалізаторі з пляжу Любимовка активність гідробіотів почала знижуватися під час другої доби, а на третю добу загинув один *Diogenes Pugilator*. Інші показники залишалися без змін. У кристалізаторі з пляжу Учкуєвка вже в першу добу активність тварин була знижена, а на третю – загинули один моллюск і один рак-самітник, а до кінця експерименту залишилися живими по 50 % *Cyrclope* і *Diogenes* і 70 % *Chamelea Gallina*. У кристалізаторі з середою з пляжу Омега вже в першу добу вода втратила прозорість, загинули по одному екземпляру *Cyrclope* та *Chamelea*, два *Diogenes*. Про-

цес загибелі гідробіотів прогресував і до четвертої доби живою залишалась тільки одна *Chamelea*, субстрат і організм були вкриті бактеріальною плівкою, а на п'яту добу загибли всі гідробіоти.

Дані результати дозволяють зробити наступний висновок: зона пляжу Орловка має досить високу якість морської води і може бути рекомендована для відпочинку та плавання, тоді як середина пляжу Омега може бути охарактеризована як "небажана", особливо для дітей і людей зі зниженим імунітетом. На основі результатів біоіндикації, за якістю морської води та донного ґрунту можна розташувати рекреаційні зони в наступному порядку від кращої до найгіршої: Орловка, Любимовка, Учкуєвка, Омега.

Результати соціологічного опитування показали, що більшість рекреантів, що приїхали відпочивати, вважають санітарний стан пляжів та якість морської води задовільними, але мешканці Севастополя згоджуються з думкою, що ресурсний потенціал більшості з пляжів вже вичерпаний. Рейтингові оцінки пляжів рекреантами у більшості випадків співпадали з результатами проведеного нами дослідження.

#### Висновки.

У результаті дворічних польових і лабораторних досліджень був зібраний фактичний матеріал, аналіз якого дозволив запропонувати *схему комплексної оцінки санітарно-екологічного стану прибережних рекреаційних зон*.

Запропонована нами схема включає: – аналіз рекреаційного навантаження та соціологічне опитування рекреантів за проблемою якості середі; – вивчення найважливіших показників морської води, донного осаду, забруднення пляжного піску побутовими залишками; – біоіндикацію.

Результати кореляційного аналізу показали залежність загальної зваженої речовини і вмісту кисню у морській воді від забруднення пляжів, тоді як кореляції з рекреаційним навантаженням не встановлено. Отже, при високо-технологічному прибиранні пляжних територій навіть високе рекреаційне навантаження дозволить зберегти високу якість морської води.

Комплексна оцінка санітарно-екологічного стану прибережної середви, може стати базою для розробки практичних рекомендацій стосовно поліпшення екологічно-гігієнічного стану рекреаційних зон, а також дає можливість формування технічного висновку стосовно відповідності реального санітарно-екологічного стану вимогам Міжнародної програми "Блакитний прапор".

#### **Конфлікт інтересів.**

Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

#### **Джерела фінансування.**

Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

### **ПРОЕКТ КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ ПРИБРЕЖНЫХ РЕКРЕАЦИОННЫХ ЗОН ПО ЭКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКИМ ХАРАКТЕРИСТИКАМ**

Митина О.Л.

Национальный медицинский университет  
имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

**Резюме:** Стаття посвящена проблеме изучения санитарно-экологического состояния рекреационных зон. Автором на основе результатов эмпирического исследования разработана схема комплексной оценки санитарно-экологического состояния прибрежных рекреационных зон. Эта схема предлагает анализ рекреационной загрузки и социологический опрос рекреантов по проблеме качества среды, а также изучение самых важных показателей морской воды, донного осадка, загрязнения пляжного песка бытовыми отходами и постановки экспериментов по биоиндикации с использованием типичных представителей прибрежных рекреационных зон. Статистическая обработка полученных результатов показала, что наиболее выражены отличия по показателям общего взвешенного вещества и твердых бытовых отходов в районе пляжа Омега в сравнении с пляжами Северной стороны города Севастополя, тогда как корреляция наиболее выражена между показателями общего взвешенного вещества и содержанием кислорода в морской воде ( $r = -0,965$ ), а также общим взвешенным веществом и количеством мусора на пляже ( $r = 0,753$ ). Между рекреационной нагрузкой и количеством твердых бытовых отходов была выявлена обратная связь ( $r = -0,702$ ). Можно предположить, что такая тенденция связана с более качественной уборкой популярных пляжей и коммунальной защитой менее посещаемых территорий.

**Ключевые слова:** рекреация, рекреационная нагрузка, биоиндикация, комплексный мониторинг, оксиметрия, гранулометрический анализ.

### **ЛІТЕРАТУРА**

1. Галушкіна Т.П. Еколого-збалансовані пріоритети розвитку території: концептуальні засади та організаційні механізми [Текст]: монографія / Т.П. Галушкіна, Л.М. Грановська – Одеса: ІПРЕЕМ НАНУ, 2009. – 372 с.
2. Дроздов А.В. Основы экологического туризма [Текст]: учеб. пособие / А.В. Дроздов – М.: Гардарики, 2005. – 271 с.
3. Игнатенко А.Н. Рекреационные территориальные системы: научные основы развития и функционирования [Текст]: учеб. пособие. – Черновцы, 2011. – 188 с.
4. Квартальнов В.А. Туризм и отраслевые системы [Текст] / Под ред. В.А. Квартальнова – М.: Финансы и статистика, 2003. – 314 с.
5. Концепція національної екологічної політики України на період до 2020 року. Схвалено КМ України від 17.11.2007 / Відомості Верховної Ради України. – Офіц. вид. – К.: ВВР, 2007. – № 880. – 87 с.
6. Николаенко Д.В. Рекреационная география [Текст]: учеб. пособие для студ. ВУЗов / Д.В. Николаенко – М.: Владос, 2011. – 288с – ISBN 5-691-00683-5.
7. Теоретичні та прикладні аспекти рекреаційного природокористування в Україні [Текст]: монографія / К. Клініська, В. Руденко, Н. Аніпко та ін. – Чернівці: Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича, 2010. – 250 с.
8. Blue Flag Programme. Режим доступу <http://www.blueflag.org/>
9. Mac Cool S. F. Tourism, recreation and sustainability, linking culture and environment. – Walling Ford: CABI Int., 2010.

### **DRAFT COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF COASTAL RECREATIONAL AREAS ON ECOLOGICAL AND HYGIENIC CHARACTERISTICS**

O.L. Mitina

Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

**Summary:** The article is devoted to the problem of the sanitary ecological state of recreational areas. An author on the basis of empiric research's result was developed the draft of comprehensive assessment of the sanitary ecological state of coastal recreational areas. This scheme proposes an analysis of recreational loading and recreants' opinion poll on the issue of the environmental quality and the study of the most important indicators of sea water, sediment, contamination of beach sand by household waste and staging experiments by bioindication with typical representatives of coastal recreational areas. Statistical analysis of the results showed that the most pronounced differences in terms of total suspended solids and solid waste in the area of the beach Omega in compare with the beaches of the north part of Sevastopol, whereas the most pronounced correlation between the indices of the total suspended solids and content of sea water's oxygen ( $r = -0,965$ ), as well as the total suspended solids and the amount of garbage on the beach ( $r = 0,753$ ). Between the recreational load and the amount of municipal solid waste has been identified the feedback ( $r = -0,702$ ). We can assume that this trend is associated with the better cleaning of popular beaches and municipal protection of less visiting areas.

**Key words:** recreation area, recreation load, bioindication, comprehensive monitoring, oximetry, particle size analysis.

## ОБЗОР

УДК 633.88:547.458+543.938

# ИНГИБИРОВАНИЕ БИФУРКАЦИОННОЙ ЭВОЛЮЦИОННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК ПОЛИФЕНОЛАМИ И ЛИГНИНАМИ СОСУДИСТЫХ РАСТЕНИЙ



Сороченко Елена,  
e-mail: vit.soro4enko@meta.ua

Сороченко Е.В.<sup>1</sup>, Сороченко В.Ф.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца

<sup>2</sup>Национальный технический университет “Киевский политехнический институт”

**Резюме.** Значительная часть обзора посвящена актуальным в настоящее время идеям Л.Г. Гурвича (родился на Украине) “о биополе, координирующего отношения молекулярного и клеточных уровней с уровнем целого организма”, которые еще в прошлом веке опережали ограниченные возможности представлений теории квантовой механики в описании некоторых начальных виртуальных особенностей (интеллектуального начала) сущности белково-нуклеиновой вещества. Приведена информация, что онкологические заболевания могут быть искоренены только при познании рака как биологического процесса в котором неравновесность является источником упорядоченности и прогрессивного развития – интенсивности (роста) клеточной пролиферации опухолевых клеток. Вследствие бифуркационных явлений на клеточном уровне успехи фундаментальных наук в области биологии рака (открытые системы) не привели к ожидаемым результатам в клинической онкологии. Противостоять росту клеточной пролиферации, терроризма прокариотической мира, эволюционной резистентности опухолевых клеток или нежелательной миграции ионов металлов в организме могут реликты биологической активности и генетики – растения на основе их эволюционной памяти вторичных стенок клеток – лигнина. Освещена связь эволюционной устойчивости лигнина с микропорными, антисептирующими свойствами к вредным факторам внешней и внутренней среды и одновременным существенным влиянием на структуру (память) клеточной воды. Как следствие, сделано предположение, о создании в ближайшее время доступных кровотоку новых “антиопухолевых” состояний поверхностей клеток. Обоснованна перспектива применения лечебных и профилактических средств на основе полифенолов и лигнина сосудистых растений для осуществления новой стратегии продления жизни в условиях открытой системы сосуществования живого организма с его опухолевыми клетками.

**Ключевые слова:** биополе, опухоль, резистентность, память воды, лигнины (полифенолы), стратегия терапии опухолей.

*“Рак не повинен залишатися джерелом страху та страждань. Подолання проблеми реально. Для цього варто принципово переглянути наші погляди та перейти від стратегії знищення кожної ракової клітини до стратегії життя з ними без вад для якості та тривалості життя”.*

*В.Ф. Чехун [1]*

**Введение.** По мнению Влаиля Петровича Казначеева – ректора Новосибирского медицинского института, Человеческого – Космоса, ученого-глобалиста, последователя В.И. Вернадского, академика РАМН и престижных акаде-

мий мира, человека необыкновенной духовности, интеллекта и интеллигентности, в работах крупнейших физиков можно найти предположение, что с квантовой механикой не все согласуется в плане сущности

белково-нуклеинового живого вещества и предполагаемого интеллектуального начала этого вещества [2], например, у П.Л. Капицы "... У нас нет никаких данных утверждать, что в цепочках достаточной длины из атомов с их чередованием по определенным правилам не может появиться новое свойство, аналогичное свойству самовоспроизводства в живой природе... В отдельных атомах и несложных молекулах такие свойства могут быть незаметными". Однако растения-реликты, которые сохранили до сих пор свою биологическую активность и генетику могут обеспечивать жизнедеятельность поколений животных и людей в пищевых структурах. Все, что известно сегодня в народной медицине о лекарственных, растительных, животных и минеральных источниках, водах – все это потому, что в них сохраняется та палеобиологическая, генетическая и полевая память, информационное пространство, погружаясь в которое сегодня, современный человек может оказываться в лечебно-оздоровительной среде. В развитие этой мысли [3]), при использовании полифенолов или лигнина сосудистых растений в составе лекарственных средств, целесообразно в технологиях их получения максимально сохранять как структуру естественной составляющей лигнина, так и ее информационную емкость – информацию, которая содержится в наноструктуре растительных биополимеров и придает ей ценность пригодную для дальнейшего использования в биотехнологиях, естественной или искусственной среде.

В тоже время широко известны представления украинских ученых [4] о том, что клетка является полифункциональной системой, для обеспечения жизнедеятельности которой необходима высокая поэлементная надежность на всех уровнях её организации, в том числе на интеграционном уровне биосистем всех уровней для обеспечения главной функции клетки – либо митотической активности, либо для дифференцированной клетки – элементарной функции ткани, в состав которой она входит. Далее, с нашей точки зрения, в развитие представлений о системе митотическая активность – биополе<sup>1</sup> (как универсального биологического принципа с векторной направленностью) А.Г. Гурвича [5] (родился на Украине), авторы акцентируют должное внимание на системе самоорганизация – биополе, считая, что в основе морфогенеза клеточных систем лежит целый каскад процессов поэтапного образования отдельных биосистем, где важное место отводится самоорганизации молекул, процессу самосборки: чем более структурно организована биологическая система, тем большая степень вероятности наличия признаков самораспознавания, которые, очевидно, сложились в процессе эволюции для обеспечения надёжности биологических систем. При этом динамика

биологической самоорганизации и регуляции настолько своеобразна, что эти процессы, характеризующиеся кинетикой (неравновесностью [5]) биологических процессов, служат важным самостоятельным источником информации для развития смежных областей физики и математики [6], а также в *противоопухолевой терапии*, вследствие возрастания в условиях загрязнения окружающей среды, злокачественных новообразований [7].

Одновременно очень актуальны и перспективны взгляды, рассматривающие человека как биоинформационную систему, которая может воспринимать или слышать "гармонию или музыку Космоса" – так говорил Пифагор. Приведем [8] современные взгляды на роль энергии и информации в живом организме, изложенные в статье Академика международной академии биотехнологий, доктора медицинских наук, проф. В.С. Мосиенко: "Взгляд на современное состояние и будущее онкологии" от 01.04.2015: "Обобщая современные научные данные, мы можем говорить о тесной связи психического, физического и энергоинформационного аспектов в человеке. Так, весь объем потенциально доступной информации находится в подсознании, из него в сознание поступает только малая часть информации, необходимой для повседневной жизни. Структура биологического поля человека, как и информация, сохраняется в хромосомном аппарате клеток. Тело окружено энергоинформационным полем, которое создается всеми клетками, органами и тканями. В здоровом организме это поле способствует предотвращению нарушений функций клеток, органов и систем организма. По деформации и величине биополя можно судить о состоянии здоровья организма человека.

К физиологии тонких тел относится также энергия, генерируемая ментально и проявляющаяся в сознании, словах, мыслях, идеях и воле человека. В настоящее время мы имеем лишь смутное представление об этом и не учитываем энергетическое состояние больного при его лечении".

В развитие вышеизложенного на основе неравновесной термодинамики, с нашей точки зрения, как актуальное, определено научное направление теоретического обоснования до бифуркационного влияния на развитие опухолей применением в фармакологии объемных биоактивных нано- и макроструктур сосудистых растений с сохранением [3] их эволюционной информационной емкости для осуществления в короткие сроки перехода "*від стратегії знищення кожної ракової клітини до стратегії життя з ними* [1]"

**Цель работы.** На основе анализа украинских и зарубежных источников информации осветить перспективность выбора в качестве лечебных и профилактических

<sup>1</sup>А. Г. Гурвич [5] "... видел сущность задачи в изучении взаимоотношений молекулярного уровня с вышестоящими – клеточным уровнем и уровнем целого организма. Истоками такого подхода являлись результаты долголетнего последовательного анализа процессов эмбриогенеза, заставившие А. Г. Гурвича прийти к выводу о необходимости допущения непрерывного регулирующего ("нормирующего") действия целого на пространственные параметры поведения клеток. Наиболее общее определение митогенетического излучения сводится к следующему – это ультрафиолетовое излучение широкого диапазона, возникающее при экзотермических химических реакциях, протекающих *in vitro* и в живых системах и характеризующееся очень малой интенсивностью. Поглощение молекулами такого слабого потока высокоэнергетических фотонов приводит к ряду последствий, выливающегося в живых системах в различные макроявления. Стимуляция излучением клеточных делений является как раз одним из таких, биологически наиболее важных явлений".

средств полифенолов и лигнинов сосудистых растений для новой стратегии продолжения жизни в условиях до бифуркационного сосуществования живого организма с его опухолевыми клетками.

### Организм – открытая биологическая система

Ещё в 60-х годах прошлого столетия была высказана идея [9], что в отличие от опухолей животных, вызываемых специфическими вирусами – переносчиками онкогенов (человека – рак молочной железы и лейкозы), природа спонтанных опухолей может быть связана с эндогенными заболеваниями организма и причинами их возникновения является сам организм: его старение с одновременным дисбалансом эндокринной, иммунной и других систем. При этом экзогенным факторам окружающей среды (от которых зависят только 50% случаев возникновения рака) в этиологии спонтанных опухолей человека автор не придает большого значения вследствие того, что во всех странах мира, независимо от степени их индустриализации, причины не ясны у мужчин в 40%, а у женщин – в 60% случаев рака.

Анализируя известные статистические данные о постоянном росте количества заболеваний злокачественными опухолями: в мире ежегодно заболевают раком более 10 млн человек, из которых умирают свыше 6 млн (в Украине 160 и 100 тыс. человек соответственно) [8] и это количество должно к 2020 г. увеличиться до 15 млн [10], – автор [8] считает, что в последние 100 лет научные подходы, экспериментальные релятивистские исследования на животных находятся в состоянии стагнации, развитие онкологических заболеваний в значительной степени связано с неправильным питанием, а клиническая практика остро нуждается в новых, экономически рациональных и эффективных противоопухолевых методах и средствах. В развитие изложенного автор акцентирует внимание, что самая мощная и определяющая связь между клетками – волновая и изменение живой материи может наиболее эффективно происходить с помощью информации. Например, согласно представлениям, отраженным в Аюрведе, сознание может служить определяющим инструментом для исцеления даже неизлечимых (с точки зрения западной медицины) заболеваний.

Ранее, на основе результатов анализа молекулярных процессов на живых объектах, учитывая митогенетическое излучение, сформулирована Л. Гурвичем мысль “о биополе, координирующим взаимоотношения молекулярного и клеточных уровней с уровнем целого организма” [5], которая, что очень важно, в работе [11] расширена по существу: наряду с равновесными структурами любой степени устойчивости необходимо допустить существование неравновесной молекулярной упорядоченности. В дальнейшем, Г. Николис и И. Пригожин [12] условия сильного отклонения материи от равновесия – все

открытые системы<sup>2</sup> отнесли к диссипативным. Особенностью этих систем является то, что между их пространственно временной структурой и их функционированием имеется тесная связь следствием которой близкие к равновесию стационарные состояния асимптотически устойчивы (рис. 1, ветвь а) [13].

В силу непрерывности эта ветвь, которая названа ими термодинамической, простирается до некоторого критического значения  $\lambda_c$ , и становится неустойчивой (рис. 1, ветвь б). В этом случае, ничтожно малое возмущение “новая ветвь решений” при  $\lambda = \lambda_c$  (рис. 1, ветвь в), удаляющее систему от термодинамической ветви и способствующее новому упорядоченному состоянию, характеризуется специальным термином “бифуркация”<sup>3</sup> [13]. Как следствие, необратимые процессы могут выступать источником не хаоса, а порядка, особенно в диалоге “человека с природой” [16], а неравновесность является источником упорядоченности и прогрессивного развития [12–16], в том числе и интенсивности клеточной пролиферации (роста) опухолевых клеток.

В качестве примера рассмотрим результаты исследований [17] интенсивности пролиферативной активности опухолевых клеток – одной из важнейших биологических характеристик опухолевого роста, непосредственно связанных с реакцией опухоли на противоопухолевое воздействие. Сделан вывод, что несмотря на достаточно высокую интенсивность клеточной пролиферации легкого в диффузионных камерах (ДК), помещенных внутрибрюшно животным, не обнаружено связи между показателями пролиферативной активности при росте в ДК и гистологическим строением опухоли, относительно её

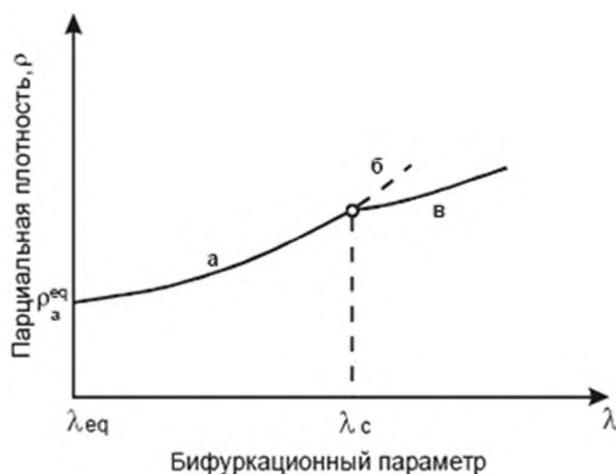


Рис.1. Разветвление решений по мере удаления системы от равновесия [13]  
 а – устойчивая часть термодинамической ветви;  
 б – неустойчивая часть термодинамической ветви;  
 в – новое решение (диссипативная структура), возникшее в результате перехода через точку потери устойчивости термодинамической ветви.

<sup>2</sup>В широком смысле – жизнь, прим. авт.

<sup>3</sup>Если на Востоке случайность – одно из движущих начал мира, то, согласно [14]: “вблизи бифуркации (ветвления путей) играет роль случайность, а между бифуркациями – детерминизм (от лат. Determino – определяю) – общее учение о взаимосвязи в моделях самоорганизации нелинейных систем [15]”. При этом нелинейная среда (система) таит в себе бифуркации и может эволюционировать разными путями, в том числе на основе представлений о возможности – сверхбыстрого развития процессов [14].

катаплазии. Интенсивность клеточной пролиферации в ДК оказалась очень индивидуальной, т.е. каждую отдельную интенсивность можно характеризовать, как “новую ветвь решений для конкретного животного. В этом случае, ничтожно малое возмущение удаляет систему от термодинамической ветви (здоровые животные) и поэтому величины показателей пролиферативной активности значительно различались в опухолях с одинаковой (близкой к равновесию) морфологической картиной, но взятых у разных исследованных животных.

В более широком понимании принцип диссоциации может отражать проявление бифуркации в общем тематическом поле научных интересов. Например, “биополе” Л.Г.Гурвича или: рак – это адекватная реакция организма на неблагоприятные изменения окружающей среды в которой повышение частоты онкологических заболеваний связывают с увеличением влияния электромагнитных волн определенной частоты, несущих вредную для организма информацию (D.G. Ball, 2001; В.С. Мосиенко, Л.К. Куртсеитов, 2010) [8]. Вызывает несомненный интерес обобщенная модель эволюции развития опухоли живого организма на основе неравновесной термодинамики с использованием параметра неравновесности, которая позволяет определить влияние внешних электромагнитных полей (ВЭП) на характер развития опухоли [18]. При этом акцентируется внимание, что особенности и связи функционирования клеток и организма в целом определяются электромагнитными взаимодействиями. Как следствие, высказывается предположение, что наиболее общим методом воздействия на живой организм и управления его жизнедеятельностью (включая его уничтожение и управляемое изменение его структур) является внешнее электромагнитное воздействие, под воздействием которого процессы в клетках и динамика популяций становятся неравновесными. Сделан вывод, что для адекватного описания эволюции опухоли необходимо использовать соотношения неравновесной термодинамики<sup>4</sup>. В случае описания неравновесных процессов переноса ионов через клеточные мембраны целесообразно совместное применение быстро развивающейся в настоящее время методов неравновесной термодинамики и неэкстенсивной статистики.

#### Эволюция и общебиологическая резистентность клеток

В отличие от предположения [19] о том, что приобретенные трансформированными клетками злокачественные свойства не связаны с процессом трансформации, а являются *следствием процесса эволюции по принципу наибольшей агрессивности*, в работе [20] высказано мнение, что канцерогенез представляет собой частный случай приобретенной *в эволюции обще-*

*биологической резистентности клеток к повреждающему действию вредных факторов внешней и внутренней среды*<sup>5</sup>. Такие приспособившиеся в виде измененного клона клетки выживают, и поэтому возникает новый, наследственно закрепленный фенотип клеток, не имеющих признаков старения. При конкуренции за ресурсы в организме они наиболее быстро размножаются. Поэтому такие клетки ингибируют неприспособленные к измененным вредным условиям для существования дифференцированные клетки хозяина. В большинстве случаев соматические клетки организма, не имеющие агрессивности, характерной для менее дифференцированной и более автономной популяции нового клона клеток, погибают в условиях конкуренции за питательные вещества, и поэтому гибнет целый организм, а с ним гибнет и новая популяция клеток. Предложен вывод, что в процессе эволюции в клетке *была оставлена некая потенция программы более ранних ступеней автономного развития, отражающей эмбриоспецифические свойства опухолей, для поддержания резистентности клетки как положительного биологического явления при губительных для существования условий среды*. Эти “дремлющие” предохранительные клеточные элементы начинают работать (в – новое решение (диссипативная структура). Возобновленные (в результате перехода через точку потери устойчивости термодинамической ветви на рис.1, прим. авт. публ.) более ранние в *смысле эволюции* свойства одноклеточных организмов – автономность, агрессивность, инвазивность, метастазирование, потребность в питательных веществах и др. предохраняют выживаемость этих клеток в хронических стрессовых условиях. В развитие изложенного, Е.В. Монцевичоте-Эрингене утверждает [22], что *онкологические заболевания смогут быть искоренены только при познании рака как биологического процесса* (курсив авт. публ.). Поэтому, как следствие, заслуживает внимания её концепция изложенная в публикации “Рак как частный вариант эволюционной резистентности адаптированных клеток к повреждающим факторам” [23], суть которой заключается в том, что механизмы биологической персистентной резистентности клеток к повреждающим факторам тесно увязаны с приобретением способности к ускоренному клеточному росту и, вследствие этого, рак является частным случаем общей (закрепленной в ходе эволюции) резистентности (адаптации) клеток к повреждающим факторам, в том числе, канцерогенам. Акцентируется внимание на том, что опухоль является не болезнью индивидуальной клетки, а комплексом недостаточности гомеостаза, хроническим ответом ткани и организма на повреждение. При этом резистентность к терапии является основной причиной

<sup>4</sup>“наш мир – это мир открытых нелинейных систем” или мир “самоорганизации” – синергетики. В отличие от классических замкнутых систем – “идеализации действительности”, в которых, согласно второму началу термодинамики, процессы стремятся к максимально неорганизованному, хаотическому состоянию – к состоянию с наибольшей энтропией [14].

<sup>5</sup>С нашей точки зрения, эту часть формулировки [20]: “представляет собой частный случай приобретенной *в эволюции общебиологической резистентности клеток к повреждающему действию вредных факторов внешней и внутренней среды*”, – можно применить для характеристики на основе лигнина вторичных стенок клеток сосудистых растений с микропорными и анаепитирующими свойствами [21].

смерти большинства больных (90%) с опухолевыми заболеваниями<sup>6</sup>. Широко признано, что опухолевые клетки могут стать резистентными к любому противоопухолевому лекарственному препарату, которая сохраняется после прекращения его приёма, вследствие передачи приобретённой мутации дочерним клеткам, что, возможно, обусловлено природой самой опухоли.

Выражая тревогу, В.П. Казначеев [2] отмечал: “Медицина требует перехода к новой логике, особенно профилактическая медицина, которая отличается от медицины катастроф, где нужно просто механически, хирургически или химически выправлять уже остановившийся процесс необратимости. Это – проблема. Сегодня так называемая матричная медицина, приобретающая казалось бы свою будущность, может оказаться ошибочной, возможно разочарование, особенно в управлении генетическими структурами, бесплодием, репродуктивностью или в процессах клонирования, компьютерных высоких технологиях. Мы останавливаем процесс как будто правильно, но мы лишаем его возможности выбора той квантово-биологической траектории, по которой ему предстоит двигаться. Этих сил мы не знаем, не понимаем”.

В тоже время на современном этапе развития медицины приоритетными задачами практической онкологии остается поиск и разработка принципиально новых методических подходов и усовершенствование традиционных способов терапии. При этом, несмотря на безусловные достижения современной онкологии: разработки систем направленного транспорта противоопухолевых препаратов, терапевтических подходов для подавления опухолевого ангиогенеза, использование дендритных клеток человека для индукции специфического клеточного противоопухолевого иммунитета, – проблема повышения эффективности методов воздействия на злокачественные новообразования, по-прежнему остается крайне важной [24]. Например, если основной задачей нанофармакологии является разработка новых эффективных и безопасных лекарственных средств из наноматериалов, а наномедицины – обеспечить их широкое применение для профилактики, диагностики и лечения различных заболеваний [25], то в развитие этих идей известный специалист по нанотехнологиям в фармакологии И.С. Чекман [26.] в своей обзорной статье посвященной как проблемам нанотехнологии, наномедицины, нанофармакологии, нанофармации, так и внедрению результатов в медицинскую практику, обращает внимание исследователей, что одним из основных проблемных вопросов нанофармакологии является разработка не только новых эффективных, безопасных, но и низких по цене нанопрепаратов для диагностики, профилактики и лечения различных заболеваний.

Несмотря на то, что достижения как в нанотехнологиях [1], так и в рациональном конструировании (дизайне) новых лекарственных средств с использованием компьютерных технологий, основанных на информации о структуре лигандов, способных взаимодействовать с определенными функциональными группами внутри или на поверхности живой клетки являются одними из перспективных [27], однако успехи фундаментальных наук в области биологии рака, согласно мнению [1,8,28], не привели к ожидаемым результатам в клинической онкологии.

Важно учитывать [29], что наряду с нарушением баланса процессов синтеза стимуляторов и ингибиторов роста, который лежит в основе трансформации клетки в опухолевую, на первом этапе происходит *иммортализация популяции клеток*, т.е. процесс, формирующий их способность беспредельно размножаться. В нем принимают участие ядерные онкогены, онкобелки которых поступают в ядро. На втором этапе совершается *процесс, меняющий характер роста клетки, определяющий ее агрессивность*. К этому причастны в основном онкогены мембран, онкобелки которых накапливаются в мембранах. Предполагается, что непрерывное деление клеток – функция ядра, а агрессивный (инфильтрирующий) их рост – функция мембран. Учитывая, на основе современной концепции о поливариантности макромолекул структуры лигнина [30] в составе клеток сосудистых растений еще со времени появления их на Земле в девоне 318-480 млн. лет назад [31], его эволюционную стойкость к неблагоприятным факторам прокариотного окружения внешней среды, с нашей точки зрения, осуществление в короткие сроки перехода “*від стратегії знищення кожної ракової клітини до стратегії життя з ними* [1]” перспективно и реально влиянием на функции их мембран ингибированием до бифуркационной природной эволюционной резистентности опухолевых клеток полифенолами и лигнинами сосудистых растений.

Интересно, что, намного ранее (научная школа Л.Г. Гурвича), на основе митогенетического анализа биологии раковой клетки, в котором, по мнению [32], раковая ткань является одним из наиболее интенсивных источников митогенетического излучения, агрессивность раковой клетки или инфильтрирующий рост раковой ткани, т.е. ее способность разрушать и как бы расплавлять окружающие элементы, должен быть связан с особенностями ее ферментативной деятельности или в более общей форме, с особенностями ее метаболизма, особенно при сохранении опухоли в организме. Большая интенсивность флуоресценции пептидов в излучении опухолей дает возможность для значительно более однозначного суждения. Она указывает на высокую пептизирующую активность раковой клетки как в количественном, так и в качественном отношении, т.е. на глубину расщепления

<sup>6</sup>В дополнение. В работе [8] с ссылками на R.L. Elliott, J.F. Head (2012), E. Gottlieb, I.P. Tomlinson (2005), A.L. Harris (2002) и др. акцентируется внимание на том, в что за последние 50 лет, несмотря на значительные успехи в области биологии, биохимии и молекулярной генетики, существенных достижений в изучении природы рака, кроме открытия варбургского феномена о нарушении дыхания в митохондриях злокачественных клеток, гипоксии тканей в опухолевом организме и злокачественной иммуносупрессии, не произошло и вследствие этого, по мнению автора, *мировая онкология движется по замкнутому кругу собственных проблем, которые зачастую создаются самими учеными.*

белковых молекул. Этот последний факт не является, как казалось бы на первый взгляд, тривиальным, если отдать себе отчет в том, что излучение продуцируется в основном поверхностью клетки и что речь идет, быть может, об активности мономолекулярного слоя, покрывающего клеточную поверхность. Специфические свойства поверхностного монослоя поддерживаются и проявляются только в живом организме. При переживании он довольно скоро начинает эволюционировать в сторону постепенной дезагрегации. Отмываемые от поверхностного слоя ферменты имеют своеобразный характер. В противоположность соответствующим ферментам, встречающимся в других средах, например в крови, ферменты отмыва заряжены отрицательно. Обратим внимание на сопутствующую и взаимосвязанную с функционированием мембран открытых биологических систем водную среду, особенности которой позволяют на ее основе применение как традиционных, так и не традиционных методов, способов и энергетического влияния на профилактику и протекание опухолевой пролиферации клеток в живых организмах.

#### Вода. Структура. Память. Клетка

Как известно [28] уникальные сведения о роли кислорода, воды и питания в профилактике и лечении онкозаболеваний позволили В.С. Мосиенко в его монографии: "Рак: пути в неизвестное, разочарование и надежды" рассмотреть проблему рака сквозь призму сложных взаимоотношений в триаде "организм – опухоль – окружающая среда", которые открывают возможности для внедрения в практику нового подхода к лечению этого заболевания – интегральной (адаптивной) терапии. При этом одной из основных энергоинформационных составляющих в круговороте окружающая среда – биологический объект является вода, которой присущи взаимосвязанные на основе энергоинформационных матриц уникальные и аномальные свойства [33]. Согласно авторитетному мнению В.С. Мосиенко [8,28], экспериментальные и клинические исследования по лечению различными структурированными водами и соками многих заболеваний или, другими словами, *коррекция водно-структурного гомеостаза биологически активными (структурированными – родниковыми, минеральными, талыми водами, соками и т.д.) при интегральной терапии опухолевой болезни может рассматриваться как одно из перспективных направлений XXI в. и должно активно исследоваться.*

Согласно [34], воду следует считать сложной смесью олигомеров с различной молекулярной массой (72 – 500), основу которых составляют первичные ассоциаты в виде термически устойчивых тетрамеров (Рис. 2, [35]) с молекулярной массой 72, связанные сильными (в тетрамерах) и слабыми (между тетрамерами) и очень слабыми водородными связями между собой.

Влияние резистентности на особенности связывания клетками воды освещены в работе [36]. Результаты исследований методом ЯМР динамического состояния молекул воды в суспензии плазматических мембран (ПМ) чувствительных и резистентных опухолевых клеток кар-

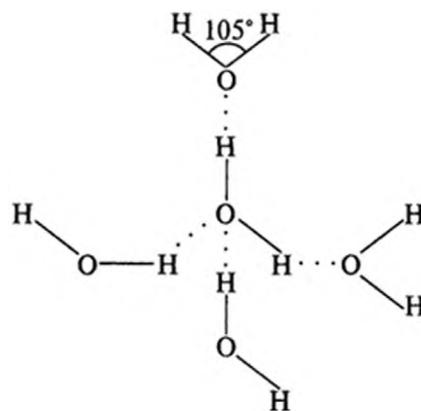


Рис. 2. Образование водородной связи между четырьмя молекулами воды [35]

циномы Герена (КГ) при действии противоопухолевого препарата цис-дихлордиаминоплатины (цис-ДДП) свидетельствуют о значительной роли структурированной воды как в механизмах формирования лекарственной резистентности, так и в реализации биологических эффектов цис-ДДП.

С нашей точки зрения, при сопоставлении характеристик слоев связанной воды в суспензии плазматических мембран клеток КГ [36] можно сделать вывод, что несмотря на близкие энергетические характеристики слабо- ( $C^w$ ) и сильносвязанной ( $C^s$ ) воды в суспензии плазматических мембран, влияние резистентности на их количество разное: если у исходного и у резистентного подштамов КГ количество сильносвязанной воды увеличивается в 1,6 раза с 5,41 до 8,74 мг/л, то, одновременно, количество слабосвязанной воды уменьшается в 1,6 раза с 3810,43 до 2450,52 мг/л. Если уменьшение количества слабосвязанной воды в суспензии плазматических мембран или, по аналогии, с синтезом лигнина в клеточных стенках растений рассматривать как изменение структуры воды, характеризуемой значительным уменьшением тетраэдрически упорядоченных молекул воды, не входящих в сетку водородных связей, и, одновременно, усиливающимся влиянием уменьшения размера микропор пористых материалов [37], то тогда, на основе приведенных в этой работе результатов молекулярно-динамических расчетов, компенсация этого явления возможна в случае наличия гидрофильного взаимодействия поверхность – растворитель. В развитие этих представлений рассмотрим информационную связь клеток в водной среде.

#### Память воды

Согласно современному взгляду Е.И. Бембеля на некоторое упрощение реальной картины эффекта памяти воды [38], молекула вещества (например, полифенолов сосудистых растений, прим. авт.), попадая в воду, своим торсионным полем ориентирует в прилежащей водной среде спины протонов (ядра водорода молекулы воды) так, что они повторяют характеристическую пространственно-частотную структуру торсионного поля этой молекулы вещества (полифенолов), формируя несколько слоев их спиновых протонных копий (спиновых реплик),

у которых собственное торсионное будет тождественно торсионному полю молекул вещества (полифенолов), породивших эти спиновые реплики. Другими словами, на полевом уровне спиновые протонные копии молекул вещества оказывают на “языке” энергоинформации такое же действие на живые объекты, как и само вещество. Предложен вывод, подтверждающий выше приведенную информацию [8,28,33], что вода обладает информационной памятью, которая в виде энергии и информации лекарств отнесена к одним из основных постоянных источников биоэнергии в организме человека, животных и растений.

В работе В.П. Казначеева приводятся результаты многочисленных более 20 000 (1960–2002 гг.) исследований подтверждающих [2], что сверхслабое дистантное (информационное) взаимодействие или информационная связь клеток, оптически отделенных друг от друга, существует. Выявлена существенная роль воды как необходимой части среды живого вещества белково-нуклеиновой природы, а ее детерминированные структуры заключают в себе потенциальные возможности формообразования в живой природе. Водное пространство – важнейший элемент информационных космофизических полей, обеспечивающий эволюционную преемственность живого вещества и интеллекта. Если в приведенном В.П.Казначеевым примере образцы кремниевого соединения Aerosil, подвергшиеся в изолированных контейнерах вместе с водой замораживанию или кипячению, смогли сохранить и после их 60-минутного непрямого контакта с другими образцами той же воды способность ретранслировать ей информацию о характерных структурно-фазовых изменениях, то, в развитии ранее предложенных нами гипотез, лигнин, принимающий непосредственное участие в создании и эволюционном биоцидном функционировании поверхностей растительных сосудов [3,21,33], также может активно влиять через поверхность мембран на свойства, в т.ч. резистентные, опухолевых клеток.

Несмотря на опубликование [39] и патентование [40] на Украине в 1994 и 1996 гг результатов исследований о биоцидных свойствах лигнинов, однако существует компетентное мнение (2002, РФ), что лигнины травянистых сосудистых растений исследованы крайне недостаточно [41]. Дальнейшими исследованиями (2005) установлено [42], что важным свойством лигнина, содержащего функциональные группы с неспаренными электронами, является способность подавлять неконтролируемые свободнорадикальные процессы. Учитывая процесс деструкции лигнинов в пищеварительном тракте, авторами высказано предположение о целесообразности дальнейших исследований, которые позволят уточнить вклад лигнинов в онко- и геропротекторное действие растительной пищи: “... изучение взаимосвязи между структурой макромолекул и их физиологическим действием на организм животных и человека позволит создать препараты с заданными свойствами, применение которых повысит продолжительность и качество жизни людей”. Также представляет несомненный научный интерес работа Л.С. Кочевой (2008) [43], в которой сделан важный вывод о ключевой роли природных лигнина в составе растительных волокон

в поддержании баланса половых гормонов и предложено новое научное направление “физиологическая роль лигнина”. На основе гипотезы о максимальном сохранении эволюционной информации [3] (2013) наноструктурами лигнина при применении наноструктур лигнина в лекарственных средствах, в работе [44] предложено (2014) дальнейшее развитие этого направления как “физиологическая роль наноструктур лигнина”. Дальнейшее развитие этого направления может способствовать одному из решений проблемы сложных взаимоотношений опухолевых клеток в триаде “организм – опухоль – окружающая среда”, которые открывают возможности для внедрения в практику нового подхода к лечению этого заболевания – интегральной (адаптивной) терапии [9,28].

В работе [45] показано, что имеющие место биогеохимические барьеры играют важную роль в патологически измененных тканях щитовидной железы: в раковых узлах достоверно большее содержание Hg, La, Ag, Rb, Co, Hg, чем в доброкачественных аденомах. В развитие этого выяснилось [46], что раковые клетки общаются между собой при обязательном использовании “кейлоновых буйков”, одной из составляющих которых являются металлопротеазы (тканевые белки соединенные с металлческими частицами) при непосредственном и обязательном участии которых и происходит усиленный рост опухоли. Если нарушить синтез металлопротеаз, то биохимическая связь раковых клеток нарушается. Также известно [47], что в связи с деструкцией мембран, так называемая, “Кальциевая перегрузка” связана с повышением проницаемости мембран для кальция вследствие активации медленных кальциевых каналов и с поступлением в клетку ионов кальция по градиенту концентрации, а в случае тотальной деструкции мембран – с непрерывностью активного транспорта  $Ca^{2+}$  из крови в матрикс митохондрий. Одновременно, вытесняя ионы магния, которые являются активаторами аденилатциклазы, кальций снижает ее активность.

### Перспектива

Согласно авторитетному мнению В.П.Казначеева [2] прокариотный мир, имея более сжатое пространство для эволюции, начинает быстро меняться и его взаимодействие с эукариотами становится патогенным: организм, накопив защитные барьерные и другие механизмы, выходит из зоны симбиоза и начинает подвергаться определенному терроризму прокариотного мира. Сделано обобщение, что все наши эпидемии, болезни, хронические процессы, по существу, и есть элементы “терроризма”, которые мы только называем болезнями, заражениями.

В обзорной статье [48] с ссылкой на [49-51] отмечается недостаточная эффективность использования синтетических противоопухолевых препаратов, поскольку они грубо нарушают гомеостаз организма, изменяют его регуляторные функции, угнетают адаптивные механизмы защиты, приводят к большому количеству отравлений и т.д. Поэтому одной из важнейших задач современной медицины, основанной на естественных методах и средствах лечения и их взаимодействии с внешним и внутренним миром, является создание условий в организмах для

нормального функционирования в этих организмах различных энергетических, биохимических и нейрогуморальных механизмов. Сделан вывод, о перспективе интегративных подходов, способствующих под действием биотерапии иммунной системе разрушать и отторгать опухолевые клетки или трансформировать опухолевые клетки в состояние апоптоза, а сам опухолевой процесс в хроническое течение (eubiosis): “*Чтобы не допустить “раковой пандемии” для этого необходимо новое мышление, оригинальные гипотезы и подходы, ... в эксперименте и клинике решать эту сложную для человечества проблему – как эффективно не только лечить, но и излечивать рак*” (курсив авт. публ.).

В развитие этой мысли, для создания эффективных лекарственных средств для противостояния терроризму прокариотного мира, эволюционной резистентности опухолевых клеток или влиянию на миграцию ионов металла в организме перспективно, с нашей точки зрения, применение до возникновения бифуркационных (неравновесных) гормональных процессов их стабилизаторов – энтеросорбентов на основе лигнинов – биоцидов (полифенолов) сосудистых растений [3, 39,40]. Установлено [52-54], что, взаимодействуя с ионами металлов, продукты переработки древесины – лигносульфонаты натрия могут способствовать образованию альтернативных металлопротеазам водорастворимых металлолигнинных комплексов (до  $d$ ”  $1 \cdot 10^{-2}$  ммоль /  $дм^3$ ) с  $Ca^{+2}$  (2: 1),  $Fe^{+2}$  и  $Fe^{+3}$ , существенно уменьшая при этом количество микроорганизмов в их присутствии [55] или, согласно нашему предположению, могут через возникновение металлолигнинных комплексов существенно влиять на проницаемость для кальция и магния мембран клеток.

Для профилактики и ингибирования развития в живых организмах опухолевых клеток, с нашей точки зрения, также перспективно применение лекарственных средств на основе лигнина с более сохраненной “эволюционной памятью” сосудистых растений для создания доступных кровотоку новых “антиопухолевых” состояний поверхностей клеток. Если возвратиться к понятию Л.Г.Гурвича “биополе”, то согласно А. Потемни – его образ – саморегулирующие необратимые процессы в известных высказываниях: “Вначале было Слово” [Библия], “Путь Божественной мудрости [Пифагор]”) выступают источником не хаоса, а порядка [14] (нового мышления [9]). В этом случае, очень наглядно развивается идея *Николиса Г., Пригожина И.* [13], что ничтожно малое возмущение “новая ветвь решений под влиянием лигнина (полифенолов)” при (рис. 1, ветвь в), возвращает систему в “до бифуркационное состояние” термодинамической ветви. Как следствие: управление кинетикой роста опухолевых клеток через синергизм (самоорганизующее) влияние на мембраны клеточной ткани структурных единиц вторичных клеточных стенок сосудистых растений полифенолов – лигнинов будет способствовать продолжительности жизни остальных клеток в живом организме.

### Выводы

– Вследствие бифуркационных явлений на клеточном уровне успехи фундаментальных наук в области

биологии рака (открытые системы) не привели к ожидаемым результатам в клинической онкологии.

– перспективно применением в фармакологии полифенольных биоактивных нано- и макроструктур сосудистых растений с сохранением их эволюционной информационной емкости – природной эволюционной резистентности (стойкости) ко всем повреждающих растительную клетку факторам: начиная от прокариотных (доядерных) одноклеточных организмов до современных неблагоприятных факторов окружающей среды.

– развита идея *Николиса Г., Пригожина И.* [13] в части, что ничтожно малое возмущение “новая ветвь решений под влиянием лигнина (полифенолов)” при (рис. 1, ветвь в), возвращает систему в “до бифуркационное состояние” термодинамической ветви. Как следствие: управление кинетикой роста опухолевых клеток через синергизм (самоорганизующее) влияние на мембраны клеточной ткани структурных единиц вторичных клеточных стенок сосудистых растений полифенолов – лигнинов будет способствовать продолжительности жизни остальных клеток в живом организме.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Чехун В.Ф. Нанотехнології в онкології: від теорії до молекулярної візуалізації та керованої терапії // Онкологія. – Т. 10. – № 4. – 2008. – С. 414 – 419.
2. Казначеев В.П. Думы о будущем: Рукописи из стола. – Новосибирск: Издатель, 2004. – 208 с. – С.72. [Электронный ресурс].  
<http://elib1.ngonb.ru/jspui/handle/NGONB/375>
3. Сороченко В.Ф., Сороченко О.В., Весельский С.П., Кузьминский С.В. Використання видоохисних макромолекулярних особливостей лігніну судинних рослин у сучасних фармацевтичних біотехнологіях // Наукові вісті НТУУ “КПІ”. – 2013. – № 3. – С.78-83.
4. Формы пострадиационного восстановления растений / Гродзинский Д.М., Коломиец К.Д., Гудков И.Н. и др. – Киев: Наук. Думка, 1980. – 188 с.
5. Гурвич А.Г. Теория биологического поля. – М.: Государственное издательство “Советская наука”, 1944. – С. 156.
6. Рубин А.Б. Кинетика биологических процессов / Соросовский образовательный журнал. – № 10. – 1998. – С. 84.
7. Король В.Э. Влияние антропогенного воздействия на показатели онкологической нозологии населения юго-запада Костромской области / Автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата биологических наук. Ярославль, 2007. – 23с.
8. Мосиенко В.С. Взгляд на современное состояние и будущее онкологии. – 01.04.2015. [Электронный ресурс]. <http://health-ua.com/stati/onkologiya-i-gematologiya/vzglyad-na-sovremennoe-sostoyanie-i-budushhee-onkologii.html>
9. Мазуренко Н.П. Индукция лейкоза у мышей инфекционными вирусами и значение последних в этиологии заболевания. – *Вопр. онкол.* – 1960. – №6. – С.76 – 83.
10. Зинovieва В.Н., Спасов А.А. Механизмы антиканцерогенных эффектов растительных полифенолов. I. Блокирование инициации канцерогенеза / Биомедицинская химия, 2012 том 58, вып. 2. – С.160-175.
11. Гурвич А. А. Проблема митогенетического излучения как аспект молекулярной биологии. – Л.: Издательство “Медицина”, Ленинградское отделение. – 1968. – 241 с. – С.5-6.
12. Николис Г., Пригожин И. Познавание сложного. М.: Мир, 1990. – 342 с.
13. Николис Г., Пригожин И. Самоорганизация в неравновесных системах. М.: Мир, 1979. – 512 с.
14. Князева Е.Н. Одиссея научного разума. Синергетическое видение научного прогресса. – М.: ИФРАН, 1995. – 228 с.

15. Новая философская энциклопедия. ИФРАН. [Электронный ресурс]. <http://iph.ras.ru/elib/0929.html>
16. Пригожин И., Стенгерс И. Порядок из хаоса. Новый диалог человека с природой. Изд. 4-е. М.: Изд-во УРСС, 2003. – 312 с.
17. Потапов Ю.Н. Авторадиографическое исследование клеточной пролиферации опухолей легкого человека, культивируемых в диффузионных камерах // Вопросы клеточного метаболизма в норме и патологии. Сб. научн. трудов молодых ученых и специалистов ВГМИ им Н.Н.Бурденко под ред проф. А.Н.Леонова. – В.: 1985. – С. 51-53.
18. Черетнев И.А., Мороз А.М. Изучение влияния электромагнитных полей на развитие воспалительных процессов живых организмов на основе неравновесной термодинамики // Вісник НТУ “ХПИ”. 2011. № 12. – С.163 – 168.
19. Мустафин А.М., Халдеев В.В. Онкогены и трансформация клеток // Вопр. онкол., 1983, т. XXIX, №7. – С. 115–120.
20. Иммуные реакции организма и возмущение их значение в системе скрининга рака / Под ред. Монцевичюте – Эрингене Е.В. – Вильнюс: Мокскас, 1985. – 172 с.
21. Панюта О.О., Ольхович О.П. Анатомія рослин. – К.: Українське агентство інформації та друку “Рада”, 2009. – 272 с. 22\*20. Критерии иммунологического дисбаланса как возможные факторы онкологического риска / Под ред. Е.В. Монцевичюте-Эрингене. – Вильнюс: Мокскас, 1986. – 241 с.
22. Монцевичюте-Эрингене Е.В. Рак как вариант эволюционной резистентности адаптированных клеток к повреждающим факторам / Вопросы онкологии. – 2000. – том 46. – № 3. – С.255–262.
23. Северенин Е.С., Родина А.В. Проблемы и перспективы современной противоопухолевой терапии // Успехи биологической химии. – т.46. – 2006. – С. 43–46.
24. Чекман І.С., Загородний М.І. Наномедицина, нанофармакологія: фармакотерапевтичний аспект/ Галицький лікарський вісник: науково-практичний часопис. – 2011. – Т.18, №2. – С. 159-165.
25. Чекман І. С. Нанотехнології, наномедицина, нанофармакологія, нанофармація: внедрение результатов в медицинскую практику // Проблеми ендокринної патології. – 2014. – № 1. – С. 80-94. – Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/j-pdf/per\\_2014\\_1\\_12.pdf](http://nbuv.gov.ua/j-pdf/per_2014_1_12.pdf)
26. Пацко В.В., Чекман І.С., Горчакова Н.О. Рациональна ком'ютерна розробка ліків – прогресивний напрям сучасної фармакології / Український науково-медичний молодіжний журнал. – № 3 (82). – 2014. – С.135–137.
27. Мосиенко В.С. Рак: пути в неизвестное, разочарование и надежды: монография. – Киев: Школ. мир., 2009. – 352 с.
28. Кривчик А.А., Висмонт Ф.И. Патогенез опухолей, принципы их профилактики и лечения [Электронный ресурс 16.pdf]
29. Карманов А. П. К вопросу о концепции топологической структуры лигнина / В кн.: Химия и технология растительных веществ. Сыктывкар. Коми научн. центр УрО РАН, 2003. – С. 21-31.
30. Пересыпкин В.И., Романкевич Е.А. Биогеохимия лигнина в Мировом океане / Отв. ред. Г.Н. Батурич; Ин-т океанологии им. П.П. Ширшова. – М.: Наука, 2005. – С. 16–17.
31. Гурвич А. А. Проблема митогенетического излучения как аспект молекулярной биологии. – Л.: Издательство “Медицина”, Ленинградское отделение. – 1968. – 241 с. – С.5-6.
32. Джудит Н. Энергия водной стихии. Целительные и магические практики. – СПб: Вектор, 2010. – 160 с.
33. Игнатов И., Мосин О.В., Великов Б. Математические модели, описывающие структуру воды // Интернет-журнал “Науковедение”. – №3. – 2013. – С. 1-25. [Электронный ресурс]. <http://publ.naukovedenie.ru>
34. А.Ф. Николаев Современный взгляд на структуру воды // Известия Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета) №1 (27) . – С. 110 -115.
35. Аналіз особливостей структурованої води у плазматичних мембранах карциноми Герена з різною чутливістю до цис-дихлордіаміноплатини [Електронний ресурс] / В. Ф.Чехун, В. М. Михайленко, С. В. Чехун, О. В. Чалий // Доповіді Національної академії наук України. – 2008. – № 2. – С. 178-185. [Електронний ресурс]. [http://nbuv.gov.ua/j-pdf/dnauti\\_2008\\_2\\_34.pdf](http://nbuv.gov.ua/j-pdf/dnauti_2008_2_34.pdf)
36. Вода: структура, состояние, сольватация. Достижения последних лет / [Ю.М. Кесслер, В.Е. Петренко, А.К. Лященко и др.]; Отв. ред. А.М. Кутепов. – М.: Наука, 2003. – 404 с.
37. Бембель Е.И. Память воды. Современный взгляд на эффект памяти воды. Обзор теорий. Результаты исследований. [Электронный ресурс]. <http://www.geofon.ru/>
38. Сороченко В.Ф. Лигносультфонат натрію – природний біоцид для промислових водоохолоджуючих систем // У кн.: Тези доповідей “Наукомісткі технології подвійного призначення”. – Київ: Дук. КВІУВ. – 1994. – С.132-133.
39. Пат. 94097108 Україна, МКІ 5С О2 F5/00. Спосіб обробки води систем оборотного водопостачання / Сороченко В.Ф. (Україна). Заявл. 30.09.94, опубл.1996. – Бюл. №1.
40. Карманов А.П., Кочева Л.С., Меркулова М.Ф. и др. Лигнин злаков: строение и свойства / В кн.: Материалы Всероссийского семинара 28 – 29 марта 2002 г. Барнаул, 2002. – С.57 – 58.
41. Борисенков М.Ф., Карманов А.П., Кочева Л.С. Физиологическая роль лигнинов / Успехи геронтологии. – 2005. – Вып. 17. – С. 34–41.
42. Кочева Л.С. Структурная организация и свойства лигнина и целлюлозы травянистых растений семейства злаковых: Автореф. ... докт. хим. наук. – Архангельск, АГТУ, 2008. – 42 с.
43. Сороченко В.Ф., Машков О.А., Сороченко О.В. Екологічна ефективність використання гідролізного лігніну в агроценозах/ В кн.: Екологічна безпека та збалансоване природокористування в агропромисловому виробництві. Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції (м. Київ, 1-3 липня 2014 р.). – К.: ДДА, 2014. – С.204-209.
44. Барановская Н.В. Закономерности накопления и распределения химических элементов в организмах природных и природно-антропогенных экосистем 03.02.08 – Экология Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора биологических наук. – Томск. – 2011. – С. 46.
45. Кутушов М.В. Основные признаки фазовых переходов в биологических системах. [Электронный ресурс] 2004. [ru\\_biologic.pdf](http://biologic.pdf)
46. Киричек Л.Т., Зубова Е.О. Молекулярные основы окислительного стресса и возможности его фармакологической регуляции / Международный медицинский журнал. – №1. – 2004. – С.145–148.
47. Мосиенко В.С., Шляховенко В.А., Яниш Ю.В. и др. Биотерапия опухолевой болезни / Лучевая диагностика, лучевая терапия. – № 2/3. – 2013. – С.76 – 87.
48. Иванов В.Г., Семиглазов В.В., Семиглазов В.Ф., и др. Таргетная (целевая) терапия рака молочной железы. Миф и реальность. // Рус. мед.журн. – 2007. – № 15–14. – С.1118–1122.
49. Мосиенко В.С. Возможности, недостатки и перспективы лекарственной терапии опухолевой болезни. // Укр. химиотер. журн. – 2001. – №2. – С.10–14.
50. Doll R. Progress against cancer: are winning the war? // Acta oncol. – 1989. – V.28, № 5. – Р. 611–621.
51. Набиванец Б.И., Клименко Е.П., Князева Е.П., Сороченко В.Ф. Взаимодействие железа (III) с лигносультфонатом / в кн.: Тез. докл. XII Украинской республ. конференции по неорганической химии, Симферополь – 89. – Симферополь, 1989. – С.284.
52. Сороченко В.Ф., Клименко Е.П., Калабина Л.В., Басов В.П. Физико-химическое исследование взаимодействия естественных комплексобразователей с ионами кальция, магния и железа в природных водах / В кн.: Тез. докл. II-й Всесоюзной школы-семинара “Современные методы исследования и предупреждения коррозионных и эрозийных разрушений”. Севастополь – Ижевск. 6 – 11 октября 1991 г. – Ижевск: Иж. дом наук. и техн. – С.126 – 127.
53. Пат. 94097108 Україна, МКІ 5С О2 F5/00. Спосіб обробки води систем оборотного водопостачання / Сороченко В.Ф. (Україна). Заявл. 30.09.94, опубл.1996. – Бюл. №1.
54. Сороченко В.Ф., Басов В.П. Малоотходная технология концентрирования воды и предотвращения отложений в водооборотных циклах // Химия и технология воды. – 2000. – т.22. – №5. – С.539 – 553.

## ІНГІБУВАННЯ БІФУРКАЦІЙНОЇ ЕВОЛЮЦІЙНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ПУХЛИННИХ КЛІТИН ПОЛІФЕНОЛАМИ І ЛІГНІНОМ СУДИННИХ РОСЛИН

Сороченко Є.В.<sup>1</sup>, Сороченко В.Ф.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

<sup>2</sup>Національний технічний університет "Київський політехнічний інститут"

**Резюме.** Значна частина огляду присвячена актуальним і в даний час ідеям (1944) Л.Г. Гурвича (народився на Україні) "про біополе, координуючим взаємини молекулярного і клітинних рівнів з рівнем цілого організму", які ще в минулому сторіччі випереджали обмежені можливості уявлень теорії квантової механіки в описі деяких початкових віртуальних особливостей (інтелектуального початку) сутності білково-нуклеїнової речовини. Наведена інформація, що онкологічні захворювання можуть бути викоренені тільки при пізнанні раку як біологічного процесу в якому нерівноважність є джерелом упорядкованості і прогресивного розвитку – інтенсивності (зростання) клітинної проліферації пухлинних клітин. Внаслідок біфуркаційних явищ на клітинному рівні успіхи фундаментальних наук у галузі біології раку (відкриті системи) не привели до очікуваних результатів у клінічній онкології. Протистояти зростанню клітинної проліферації, тероризму прокариотичного світу, еволюційної резистентності пухлинних клітин або небажаної міграції іонів металів в організмі можуть релікти біологічної активності та генетики – рослини на основі їх еволюційної пам'яті вторинних стінок клітин – лігніну. Висвітлений зв'язок еволюційної стійкості лігніну з мікропорними, антисептуючими властивостями до шкідливих факторів зовнішнього і внутрішнього середовища і одночасним істотним впливом на структуру (пам'ять) клітинної води. Отримала розвиток ідея Николіс Г., Пригожина І. в частині управління кінетикою зростання опухлевих клітин для повернення відкритої системи в "до біфуркаційний стан" у термодинамічній гілці через синергізм (самоорганізований) вплив на мембрани клітинної тканини поліфенолів – лігнінів. "До біфуркаційний стан" сприятиме тривалості життя інших клітин в живому організмі. Як наслідок, зроблено припущення, про створення найближчим часом доступних кровотоку нових "антипухлинних" станів поверхонь клітин. Обґрунтована перспектива застосування лікувальних і профілактичних засобів на основі поліфенолів і лігніну судинних рослин для здійснення нової стратегії продовження життя в умовах відкритої системи співіснування живого організму з його пухлинними клітинами.

**Ключові слова:** біополе, пухлина, резистентність, пам'ять води, лігніни (поліфеноли), стратегія терапії пухлин.

## THE INHIBITION OF BIFURCATION EVOLUTION OF RESISTANCE TUMOR CELLS POLYPHENOLS AND LIGNIN OF VASCULAR PLANTS

E. Sorochenko<sup>1</sup>, V. Sorochenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bogomolets National Medical University

<sup>2</sup>National Technical University of Ukraine "Kyiv Polytechnic Institute"

**Summary.** Much of the review is devoted to actual at the present time ideas (1944) of L.G. Gurvich (born in Ukraine) "biofield that koordynation relationship between the molecular and cellular levels with the level of of the whole organism", which as early as last century ahead limited possibilities of representations theory of quantum mechanics in the description of some initial of virtual features (intellectual the beginning) the essence of protein-nucleic substances. Information given is that oncological diseases can be uprooted only when cognition cancer as a biologic process in which nonequilibrium is the source of ordering and progressive development – intensity (growth) of cell proliferation of tumor cells.

Because of bifurcation phenomena at the cellular level advances of basic sciences in the field of cancer biology (open systems) have not led to the expected results in clinical oncology.

Was developed the idea Nicolis G., Prigogine I. in the part the control of cancer cell growth kinetics for the return of the open system in "to the bifurcation condition" thermodynamic branch through synergies (self-organizing) the effect on the cell membrane tissue polyphenols – lignins. "Before the bifurcation condition" will contribute to the remaining life expectancy the cells in a living organism.

Confront the growth of cell proliferation, terrorism prokaryotic world, evolutionary resistance of tumor cells or junk migration of metal ions in the body can relicts of biological activity and geneticists – the plants based on their evolutionary memory secondary cell wall – of lignin. It is shown relationship evolutionary stability of of lignin porosity of, antiseptic properties to harmful factors internal and external environment and simultaneous significant influence on the structure (memory) cell water.

As a consequence, the formation of blood flow of available in the near future new "anti-cancer" states of cell of surfaces. Because of bifurcation phenomena at the cellular level advances of basic sciences in the field of cancer biology (open systems) have not led to the expected results in clinical oncology.

**Key words:** biofield, swelling, resistance of, the memory of water, lignins (polyphenols), the strategy cancer therapy.

## ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 614.2 (477.52): 615.38-051

# ПЕРЕДУМОВИ ПОБУДОВИ СИСТЕМИ УПРАВЛІННЯ ЯКІСТЮ ДОНОРСТВА У СУМСЬКОМУ РЕГІОНІ



Тарасенко Світлана Вікторівна,  
e-mail: svitlana\_tarasenko@ukr.net

Тарасенко С.В., Сміянов В.А., Масленко А.О.

Медичний інститут Сумського державного університету, м. Суми, Україна

**Резюме.** У дослідженні для оцінки зв'язків між кількістю донорів та об'єму крові, який був отриманий від них у Сумській області впродовж 2005-2013 рр., застосовували метод аналізу рядів динаміки та кореляційний аналіз. Базою дослідження слугували дані звітності Сумської обласної станції переливання крові та ТОВ «СОЦСК». Виявлено, що збільшення кількості донорів у Сумському регіоні не викликає збільшення об'єму крові, отриманої від донорів (коефіцієнт рангової кореляції Спірмена дорівнює 0,58; 0,31 середня похибка, коефіцієнт достовірності - 1,87). Виділено у системі передумов, що забезпечують якість донорства, три рівні: системний, сервісний, мережений. На системному рівні передумов, що забезпечують якість донорства, недостатньо опрацьованими є питання створення національного реєстру донорів, прийняття законодавчих актів у сфері стандартизації процесів донорства, відсутня комунікаційна стратегія з забезпечення якості донорства. На сервісному рівні потребує вдосконалення організація обслуговування донорів та підвищення достатності оснащення. Мережевий рівень представлений недостатньою кількістю донорів і потребує покращення їх якісно-структурного складу. Для побудови системи управління якістю донорства у Сумському регіоні необхідним є розвиток передумов на трьох рівнях: системному, сервісному та мережевому, що надасть можливість цілеспрямовано підтримувати визначену у стандартах якість процесів донорства.

**Ключові слова:** передумови, донорство, якість, рівні.

**Вступ.** Багаточисленні дослідження науковців виявили, що унікальність людської крові як біологічної рідини унеможливує створення її штучного аналогу. Переливання крові є однією з головних складових сучасної системи охорони здоров'я. Розвинені країни з добре структурованими системами охорони здоров'я постійно підтримують її адекватні запаси в умовах зростаючих клінічних потреб, більш жорсткіших критеріїв відбору донорів та втрати похилих донорів за рахунок ефективних програм з донорства крові, більшої кількості добровільних донорів, вищих показників донацій крові [9].

Стратегіями досягнення таких цілей є:

- ефективно організована і зкоординована на національному рівні служба переливання крові;
- збір крові від постійних, добровільних донорів, що не отримують за це винагороди, та належать до груп населення “низького” ризику;

- тестування усієї отриманої від донорів крові, включаючи скринінг на інфекції, що передаються при переливанні, і сумісність;
- відповідне клінічне використання крові [13].

Якість донорства впливає на стан здоров'я населення різними шляхами: здоровий спосіб життя (критерії безпечного відбору донорів), рівні показників здоров'я (поширеність збудників інфекцій і тенденції у сфері захворювань), а також якість лікування і безпека пацієнтів, наявність і адекватність трансфузійної терапії.

Характерними рисами процесів донорства в Україні є: 1) недостатній обсяг постачання кров'ю, її компонентами та препаратами; 2) зниження “престижності” статусу донорства; 3) незначна частка добровільних безоплатних донорів у загальній їх кількості; 4) наявність проблем щодо якості та безпечності донорської крові (в Україні щорічно станції переливання крові відмовляються приймати кров у близько 10 % донорів і усувають від подаль-

шого використання понад 5 % усієї заготовленої крові) [3, 4]; 5) обмеженість у використанні ефективних методів перевірки крові.

Тому для організації стабільних безпечних національних поставок крові в Україні необхідним є побудова системи управління якістю донорства. Для її побудови доцільним є розгляд передумов формування системи управління якістю донорства в Україні.

**Метою дослідження** є виявлення комплексу передумов побудови системи управління якістю донорства у Сумському регіоні.

#### **Матеріали і методи дослідження.**

Завдання дослідження:

- 1) формування системи факторів, що визначають якість донорства;
- 2) аналіз кращого зарубіжного досвіду у питаннях забезпечення якості донорства;
- 3) оцінка існуючої системи управління якістю донорства в Україні та Сумському регіоні.

У дослідженні для оцінки зв'язків між кількістю донорів та об'єму крові, який був отриманий від них у Сумській області впродовж 2005–2013 рр., застосовувалися метод аналізу рядів динаміки та кореляційний аналіз (розрахований коефіцієнт рангової кореляції Спірмена). Достовірність розрахунків оцінювалась за допомогою розрахунку середньої похибки та коефіцієнту достовірності.

Базою дослідження слугували дані звітності Сумської обласної станції переливання крові та ТОВ “СОЦСК”.

**Результати та обговорення.** Якість донорства ми визначаємо як здатність системи здачі крові в певній країні (регіоні) забезпечити потреби у крові у необхідній кількості визначеної якості, що формується переліком індикаторів.

У більшості країнах світу механізми залучення донорів є безоплатними. У країнах зі значною часткою добровільного донорства спостерігається тенденція до підвищення відсотку регулярних донорів крові від постійних донорів. Це обумовлене тим, що добровільні донори крові частіше здають кров на регулярній основі, ніж інші види донорів. У країнах, де донорство є платним, у донорській крові виявляється до восьми разів більше збудників захворювань, що передаються через кров [8].

Реєстр безпечних добровільних донорів, що регулярно здають кров, дає можливість систематичного планування збору крові з тим, щоб задовольнити потреби за групами та її компонентами. Це дозволяє службі крові підтримувати регулярні та надійні поставки безпечної крові за вимогою кожного медичного закладу. Постійні донори не мають причин приховувати інформацію про свій стиль життя чи хвороби, які зумовили б неможливість здавати кров, і єдиною винагородою для них є власне задоволення, самоповага та гордість. Тобто створення контингенту постійних донорів є більш ефективним з точки зору витрат, ніж залучення нових донорів [9].

Наприклад, в Італії донор отримує талон на паркування автомобіля, сніданок та звільнення від навчання або роботи на 24 години та результати аналізів, які надсилають електронною поштою: клінічний та біохімічний аналізи крові і дослідження на виявлення таких інфекцій

як ВІЧ, сифілісу та гепатиту. У Німеччині додаткові відпустка чи вихідні для донорів законом не передбачені. У найкращому випадку донор зможе безкоштовно поїсти та отримати невелику грошову компенсацію не за кров чи плазму, а за свої клопоти та витрати (у середньому складає 20-30 євро). У США відсутні державні пільги для донорів крові, окрім того, що для донорів будь-яке лікування, пов'язане з використанням крові чи її препаратів, є безкоштовним [9].

У США, Канаді, Японії активно використовуються виїзні забори крові (“Changing blood drive”), які проводять у вестибюлях великих бізнес-центрів, торгових комплексів чи взагалі в людних місцях на вулиці. Також у цих країнах практикується згода донора на можливість використання його крові у майбутньому. При заповненні документів донору дають дві наклейки “Так” та “Ні”, за допомогою яких у відповідній графі особа вказує, чи буде його кров використана, чи знищена (і відповідно гроші на аналіз крові не будуть витрачені).

У Казахстані особлива увага надається організації та проведенню акцій з метою пропаганди донорства у громадських місцях (центри розваг, торгові дома, вузи, церкви), де впродовж акцій роздається агітаційний матеріал, бейсболки, футболки, ручки. Активно використовується спеціалізований автобус – мобільний пункт заготовки крові, який оснащений необхідним технологічним обладнанням (забір крові здійснюється у парках, біля Будинку міністерств, торгових центрів) [2].

Червоний Хрест Фінляндії як централізована служба крові включає 23 донорські центри та 1 центр переробки та обстеження крові. Найвіддаленіший донорський центр знаходиться у 1250 км від центру крові. Кожного дня заготовлену кров у термоконтейнерах за допомогою транспортних компаній відправляють так, щоб обстеження і переробка почалися о шостій ранку наступного дня. До 12 години гемокомпоненти вироблені і отримані результати імуноферментного аналізу, а о другій годині дня отримують результати NAT-тестування і компоненти крові можуть бути видані у клініку [5].

В Україні за роки незалежності кількість донорів зменшилась в два рази, а за останні 5 років – на 39%. Відповідно, заклади охорони здоров'я відчули дефіцит крові та її компонентів [4]. У 2012 році у країні нараховувалося 605798 донорів, тобто 1,2 % населення, що є гранично допустимою кількістю, а подальше зменшення обсягів заготовки призведе до того, що служба крові нашої країни вже не зможе забезпечити населення у потребах крові та її препаратів [3].

Основними причинами зменшення кількості донорів є те, що більшість існуючих методів заохочення до донорства, що застосовуються, є неефективними, а також знизилась “престижність” статусу донорства. Згідно із Законом України від 23.06.1995 р. № 239/95-ВР “Про донорство крові та її компонентів” кров та її компоненти хворі отримують безкоштовно [6]. Офіційно серед усіх донорів України 8 % є платними (вони отримують 160 грн за 1 літр крові). Інші – це безоплатні донори, і половина з них взагалі одноразові (як правило, це рідні або ті, кого знаходить сім'я хворого) [3, 11].

В Україні за одноразову кроводачу надається звільнення від роботи чи навчання в день забору та на наступну добу, грошове відшкодування на посилене харчування у розмірі до 100 гривень. Також законодавством для заохочення населення до здачі крові передбачені відзнаки та нагороди. Донори, що здали 40 разів безкоштовно цільну кров (або 60 разів плазму), отримують відзнаку “Почесний донор України”, а 100 і більше разів – “Заслужений донор України” [6].

Нині, відповідно до даних ВООЗ, в Україні не заготовляють рекомендованої кількості крові. У середньому кількість донорської крові на одного жителя країни складає не більш як 8,2 – 8,3 мл на людину, тоді як ця цифра має бути 12 – 15 мл крові. Так у Запоріжжі заготовляють 15,8 мл, але є регіони, які заготовляють 5–6 мл на одного жителя [11, 14]. На 1 тисячу населення здійснюється 18 донорських крові, а необхідна кількість, за рекомендаціями ВООЗ, складає 30–40.

У Сумській області кількість донорської крові на одного жителя складає 4,7 мл, а в м. Суми – 11,2 мл, за рахунок міста, відповідно, забезпечуються потреби області. Кількість почесних донорів у 2013 р. у Сумській області склала 2536 чоловік, а заслужених – 18 чоловік. Кількість донорів у 2012 р. становила 0,74 % населення Сумської області. Табл. 1 демонструє динаміку кількості донорів та об’єму крові (л), який був отриманий від донорів у Сумській області впродовж 2005–2013 рр.

За результатами аналізу динаміки кількості донорів та об’єму крові, отриманої від донорів було виявлено, що збільшення кількості донорів не викликає збільшення об’єму крові, отриманої від донорів (коефіцієнт рангової кореляції Спірмена дорівнює 0,58; середня похибка 0,31, коефіцієнт достовірності – 1,87). Це підтверджує одне з тверджень глобальної стратегії ВООЗ, де зазначається, що при системі стовідсоткового добровільного донорства, кількість крові не залежить від кількості донорів, а співвідноситься з кількістю кроводач постійних донорів [9].

Як свідчить досвід країн з розвинутою системою добровільного донорства, побудова системи управління якістю забезпечується на різних рівнях. Тому, у системі пе-

редумов, що забезпечують якість донорства, ми виділяємо три рівні (рис. 1):

- 1) системний (рівень держави – законодавство, національний реєстр донорів, комунікаційна стратегія);
- 2) сервісний (рівень служб крові – оснащення, обслуговування, кваліфікація персоналу);
- 3) мережевий (рівень донорів – їх кількість та якісна структура).

На системному рівні формується комунікаційна стратегія з забезпечення якості донорства, що включає роботу з засобами масової комунікації, кампанії у колективах потенційних донорів (пропаганда у цільових групах), створення умов, які сприятимуть впровадженню стовідсоткового добровільного донорства крові. Також на цьому рівні створюється нормативне забезпечення процесів донорства, закріплюються стандарти донорства.

Сервісний рівень визначається діяльністю служб крові, а саме, наявним оснащенням, рівнем організації обслуговування донорів, кваліфікацією персоналу.

Мережевий рівень визначається кількістю донорів, їх якісно-структурним складом.

Таким чином, на системному рівні передумов, що забезпечують якість донорства, недостатньо опрацьованими є питання створення національного реєстру донорів, прийняття законодавчих актів у сфері стандартизації процесів донорства, відсутня комунікаційна стратегія з забезпечення якості донорства.

На сервісному рівні потребує вдосконалення організація обслуговування донорів та підвищення достатності оснащення.

Мережевий рівень представлений недостатньою кількістю донорів і потребує покращення їх якісно-структурного складу.

**Висновки.** Отже, для побудови системи управління якістю донорства у Сумському регіоні необхідним є розвиток передумов на трьох рівнях: системному, сервісному та мережевому, що надасть можливість цілеспрямовано підтримувати визначену у стандартах якість процесів донорства.

Таблиця 1.

Динаміка кількості донорів та об’єму крові взятої у донорів по Сумській області впродовж 2005–2013 рр.

№ п/п	Рік	Донори, осіб		Усього	Темп росту, %	Об’єм крові, взятий у донорів, л			Темп росту, %
		ТОВ “СОЦСК”	Сумська обл.			ТОВ “СОЦСК”	Сумська обл.	Усього	
1	2013	2655	3444	6099	78,36	16549,7	2352	18901,7	33,74
2	2012	1412	3367	4779	136,81	4593,8	1783,2	6377	130,91
3	2011	2943	3595	6538	102,49	6305,7	2042,7	8348,4	122,95
4	2010	2700	4001	6701	107,07	7868,1	2396,4	10264,5	93,58
5	2009	2885	4290	7175	73,96	7189,6	2416	9605,6	58,07
6	2008	1665	3642	5307	98,42	3843,5	1734,6	5578,1	85,82
7	2007	1905	3318	5223	121,88	3131,9	1655,3	4787,2	136,45
8	2006	1953	4413	6366	124,02	4549	1983,2	6532,2	125,59
9	2005	2269	5626	7895	–	5949,1	2254,9	8204	–
10	Усього	20387	35696	56083		59980,4	18618,3	78598,7	

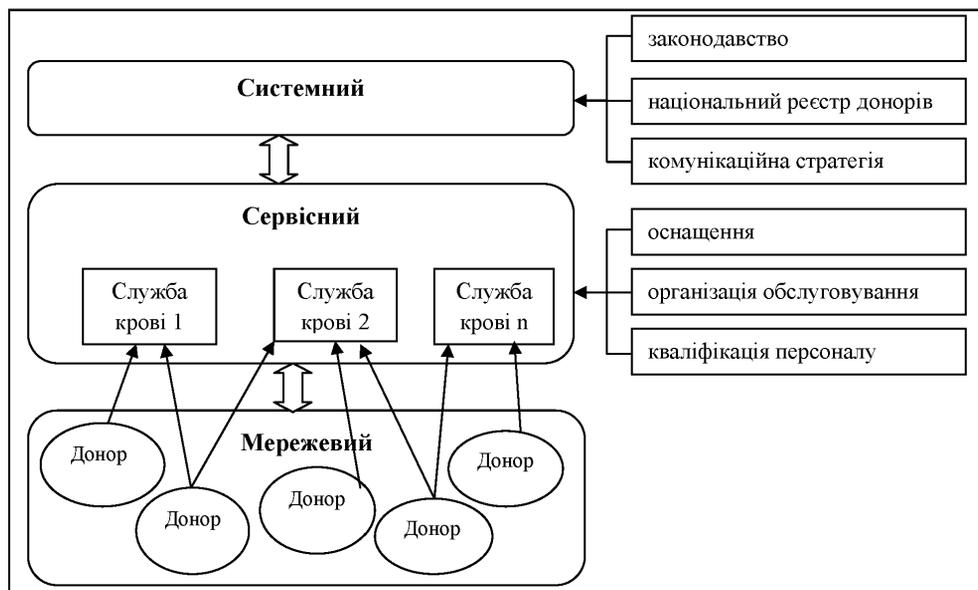


Рис. 1. Рівні системи передумов, що забезпечують якість донорства [власна розробка]

**Перспективи подальших досліджень** у зазначеному напрямку полягають у проведенні SWOT-аналізу Сумської обласної станції переливання крові та ТОВ “СОЦСК” з метою визначення наявних викликів, загроз та можливих шляхів підвищення якості донорства в Сумській області.

**Конфлікт інтересів.** Конфлікт інтересів не заявляється.

**Джерела фінансування.** Це дослідження не отримало ніякої фінансової підтримки від державної, громадської чи комерційної організації.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Бабаева Л. Донорство крові не втрає актуальності в Швейцарії і мирі / Л. Бабаева // Наша газета. 19.06.2013 р. [Електронний ресурс] – Режим доступу: <http://www.nashagazeta.ch/news/15766>.
2. Буркитбаев Ж. К. Результати реалізації Програми по совершенствованию Службы крови Республики Казахстан на 2008–2010 годы в Центре крови г. Астана / Ж.К. Буркитбаев, Ж.Н. Алиева – [Електронний ресурс] – Режим доступу: [sptc.kz/burkitbaev\\_alieva.doc](http://sptc.kz/burkitbaev_alieva.doc).
3. Гудзенко О.П. Служба крові України: проблеми, шляхи вирішення / О.П. Гудзенко, В.Л. Новак, Є.Д. Мороз / Матеріали ювілейної науково-практичної конференції “Актуальні проблеми гематології і трансфузійної медицини”. – Львів, 2010. – С. 16–20.
4. Донорська кров – крапля життя чи біологічна зброя? // “Медицинский світ” – 03.07.2013 р. – [Електронний ресурс] – Режим доступу: <http://medsvit.org/articles/1/307/donorska-krov-kraplya-zhittya-chi-biologichna-zbroya/>.
5. Жибурґ Е. Б. Управление качеством в службе крови / Е.Б. Жибурґ / – [Електронний ресурс] – Режим доступу: <http://www.transfusion.ru/doc/2004-09-03-2.html>.
6. Закон України від 23.06.1995 р. № 239/95-ВР “Про донорство крові та її компонентів” [Електронний ресурс] – Режим доступу: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/239/95>.
7. Зарубин М.В. Актуальность создания системы менеджмента качества в учреждениях службы переливания крови на примере Иркутской областной станции переливания крови / М.В. Зарубин / Материалы научно-практической конференции “Бизнес-образование как инструмент устойчивого развития экономики”. – С. 118–122. – [Електронний ресурс] – Режим доступу: [http://www.buk.irk.ru/library/sbornik\\_11/zarubin.pdf](http://www.buk.irk.ru/library/sbornik_11/zarubin.pdf).
8. Как обеспечить безопасность донорской крови? – [Електронний ресурс] – Режим доступу: <http://www.verekeskus.ee/ru/issledovaniya/>.
9. К стопроцентному добровольному донорству крови. Глобальная стратегия действий, ВОЗ, 2011 г. – 140 с.
10. Первое региональное совещание директоров служб переливания крови стран Европы / Европейское региональное бюро ВОЗ Копенгаген, 2007. – 39 с.
11. Перехрестенко П.М. Моніторинг показників причин браку консервованої крові та її компонентів / П.М. Перехрестенко, Л.В. Назарчук // Український журнал гематології та трансфузіології. – 2009. – № 6. – С. 13–18.
12. Руководство по оптимальному использованию крови 2010 – [Електронний ресурс] – Режим доступу: [http://www.optimalblooduse.eu/sites/optimalblooduse.eu/files/EU%20Optimal%20blood\\_use\\_manual\\_RU.pdf](http://www.optimalblooduse.eu/sites/optimalblooduse.eu/files/EU%20Optimal%20blood_use_manual_RU.pdf).
13. Системы качества для безопасности крови. Памятка для национальных программ по безопасности крови, ВОЗ. – [Електронний ресурс] – Режим доступу: <http://www.who.int/bloodsafety/quality/Aide-MemoireQSRu.pdf?ua=1>.
14. Шевченко В.П. Сучасні тенденції у гемотрансфузійній терапії при гострих шлунково-кишкових кровотечах / В.П. Шевченко, А.О. Масленко, Ю.В. Пєрбїніна / Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини : збірник тез доповідей Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених, м. Суми, 10-12 квітня 2013 р. – Суми : СумДУ, 2013. – С. 253.
15. Asgedom, R. Certification for Quality Blood services / R. Asgedom // Eritrean news. – 13 nov. 2010. – <http://www.eritreacompass.com/eritrean-news/60-national-dewelopment/452-certification-forquality-blood-services.html> – 06/01/2011.

## ПРЕДПОСЫЛКИ ПОСТРОЕНИЯ СИСТЕМЫ УПРАВЛЕНИЯ КАЧЕСТВА ДОНОРСТВА В СУМСКОМ РЕГИОНЕ

*Тарасенко С.В., Смяянов В. А., Масленко А.А.*

*Медицинский институт Сумского  
государственного университета, г. Сумы, Украина*

**Резюме.** В исследовании для оценки связей между количеством доноров и объемом крови, полученного от них в Сумской области в течение 2005-2013 гг., применялись метод анализа рядов динамики и корреляционный анализ (рассчитан коэффициент ранговой корреляции Спирмена). Достоверность расчетов оценивалась с помощью расчета средней погрешности и коэффициента достоверности. Базой исследования послужили данные отчетности Сумской областной станции переливания крови и ООО "СОЦСК". Характерными чертами процессов донорства в Украине является: 1) недостаточный объем поставок кровью, ее компонентами и препаратами; 2) снижение "престижности" статуса донорства; 3) незначительная доля добровольных безвозмездных доноров в общем их количестве; 4) наличие проблем с качеством и безопасностью донорской крови; 5) ограниченность в использовании эффективных методов проверки крови. Доказано, что увеличение количества доноров в Сумском регионе не вызывает увеличение объема крови, полученной от доноров (коэффициент ранговой корреляции Спирмена равен 0,58, средняя ошибка - 0,31, коэффициент достоверности - 1,87). Выделено в системе предпосылок, обеспечивающих качество донорства, три уровня: системный, сервисный, сетевой. На системном уровне предпосылок, обеспечивающих качество донорства, недостаточно проработанными являются вопросы создания национального реестра доноров, принятия законодательных актов в сфере стандартизации процессов донорства, отсутствует коммуникационная стратегия по обеспечению качества донорства. На сервисном уровне требует совершенствования организация обслуживания доноров и повышение достаточности оснащения. Сетевой уровень представлен недостаточным количеством доноров и нуждается в улучшении их качественно-структурного состава. Для построения системы управления качеством донорства в Сумском регионе необходимо развитие предпосылок на трех уровнях: системном, сервисном и сетевом, что позволит целенаправленно поддерживать определенное в стандартах качество процессов донорства.

**Ключевые слова:** предпосылки, донорство, качество, уровни.

## BACKGROUND OF BUILDING OF QUALITY MANAGEMENT SYSTEM DONATION IN SUMY REGION

*S.V. Tarasenko, V. A. Smiiyanov, A.O. Maslenko*

*Medical Institute of Sumy State University,  
Sumy, Ukraine*

**Summary.** In a study to assess the relationship between the number of donors and the amount of blood collected from them in the Sumy region during 2005-2013 years, was used a method of time series analysis and correlation analysis (calculated Spearman rank correlation coefficient). The reliability calculation estimated by calculating the average error rate and reliability. The basis of the study were reporting data of Sumy Regional Blood Transfusion Station and "SOTSSK". There are such characteristic features of the donation process in Ukraine: 1) insufficient supply of blood, its components and preparations; 2) reducing the "prestige" status of the donation; 3) a small proportion of voluntary unpaid donors in the total amount; 4) the existence of problems with the quality and safety of donated blood; 5) restrictions on the use of effective methods of blood testing. It is proved that the increase in the number of donors in the Sumy region does not cause an increase in blood obtained from donors (Spearman rank correlation coefficient is 0.58, the average error - 0.31 coefficient of reliability - 1.87). Emphasis in the premises to ensure the quality of blood donation, three levels: system, service, network. At the system level prerequisites that ensure the quality of blood donation, not well defined are the questions of creation of a national registry of donors, the adoption of legislative acts in the field of standardization processes donation, there is no communication strategy to ensure the quality of blood donation. At the service level needs to be improved service organization donors and increase the adequacy of equipment. The network layer is represented by the insufficient number of donors and the need to improve their quality and structural composition. To build a quality management system donation in Sumy region it is necessary prerequisites for development at three levels: system, service and network, allowing purposefully to maintain a certain quality standards in the donation.

**Key words:** background, donation, quality, levels.

## ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 378.013

## ТЕХНОЛОГІЇ ВИВЧЕННЯ АНАТОМІЇ ЛЮДИНИ



Тимошенко Ірина Олексіївна,  
e-mail: iryna.tymoshenko@mail.ru

Тимошенко І.О., Андрієнко М.І., Дуднік А.О., Самборська О.О., Філаретова В.В.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

**Резюме.** В статті розкривається важливість впровадження і використання нових технологій для вивчення анатомії людини студентам вищої школи. Саме такий спосіб викладання допоможе максимально адаптувати і зацікавити студентів.

**Ключові слова:** викладання, анатомія, технології.

**Вступ.** Сучасне життя потребує активної творчої особистості. Виховати її можна лише впроваджуючи у педагогічну практику стратегії розвитку критичного мислення. Завдання цієї стратегії полягає у “пробудженні свідомості”, коли молода людина усвідомлює реальність, що оточують її, і шукає шляхи розв’язання проблем. Такий підхід співзвучний концепції особистісно-орієнтованого навчання і нерозривно пов’язаний із застосуванням активних та інтерактивних технологій.

Технології XXI століття в медичній освіті змінили кожен аспект нашого життя, а також має значні перспективи в галузі освіти фахівців охорони здоров’я сьогодення і майбутнього, тим самим викликають прогрес медичної підготовки. Цифрові технології додала новий вимір у викладанні анатомії. Ресурсний центр анатомії надає різні механізми, які доводять переступити бар’єри для здобуття всіх необхідних навичок в анатомії [6].

Сучасний темп розвитку суспільства надзвичайно високий. Щоб встигати за змінами, людина повинна, переробляти величезну кількість інформації, яка надходить з усіх точок земної кулі. Тому інформаційні технології відіграють сьогодні пріоритетне значення в усіх сферах діяльності людини та визначають розвиток суспільства майбутнього. У галузі освіти ці технології знаходять застосування в багатьох напрямках діяльності, оновлюється зміст освіти, започатковується дистанційне навчання, впроваджуються нові форми навчання.

Традиційне навчання зазнає в нашій час істотних змін на всіх стадіях навчального процесу: проведення занять, виконання домашніх завдань, написання модульних робіт, курсових та дипломних проектів. У значній мірі зміни у підходах щодо навчання ініціюються новітніми інформаційними технологіями, новими джерелами інформації [4].

Нові технології не тільки забезпечують викладачів та студентів новими джерелами інформації. Новий підхід характеризується використанням інтерактивних методів, які забезпечують двонаправлений потік інформації викладач-студент і студент-викладач незалежно від форми заняття (лекція, практичне заняття) [5, 9, 10].

Особливе місце у викладанні анатомії людини належить мультимедійні технології, які дозволяють демонструвати будову та функціонування тих чи інших органів та їх систем. Використання добре структурованої інформації слугуватиме засобом перевірки знань з даної дисципліни, допоможе студентам краще запам’ятовувати матеріал [5].

#### Мета роботи.

1. Розглянути проблеми організації сучасних технологій навчальної діяльності в методичній літературі та в розробках педагогів інноваторів.

2. Провести аналіз сполучення інноваційних і традиційних форм у вивченні анатомії людини.

3. Висвітлити типи сучасних підходів до вивчення анатомії.

4. Розглянути процес впровадження сучасних технологій навчання у практику.

**Результати та обговорення.** Відповідно, розуміння ефективного викладання та навчання як результат заснованого на підставі клінічного перебігу анатомії людини є необхідним і грає ключову роль у ресурсному центрі анатомії.

Виникає очевидне питання, як можна краще вчити анатомію? Чи можемо ми ефективно вивчати анатомію на лекціях? Як ми збираємося визначати цілі навчання? У проектуванні ресурсного центру анатомії можна прийняти до уваги принципи трьох навчальних моделей: традиційну, проблемно-орієнтовану і системно-орієтова-

ну [1,7]. Весь ресурсний центр, таким чином, можуть бути розділені на конкретні сфери для розтину, прозекції, аудіовізуальних, рентгенограм, анатомії в поперечному перерізі, самостійного навчання, ультразвуку, ембріології, молекулярної медицини, патологічних зразків, комп'ютерного забезпечення і демонстраційної. За допомогою комп'ютерних матеріалів, відеокасет (наприклад, лапароскопії), УЗД і структурованих програм виникає розуміння живої анатомії [1, 6].

Системне навчання: Прижиттєва анатомія, тобто анатомія на живих людях, набуває все більшого значення в сучасному викладанні анатомії, і навіть розглядається як заміна вивченню анатомії на трупах. Важливо ввести програмні зв'язки, чи є доцільним заміна вивчення прижиттєвої анатомії на засновану на вивченні трупів. Ми вважаємо, що вивчення анатомії існує завдяки трьом основним модальностям прижиттєвої анатомії, а саме поверхневій анатомії, рентгенографії і хірургічним операціям, спиратися на фундаментальні глибокі знання в області тривимірної анатомії. Включивши віртуальну анатомію в лабораторії, студенти можуть підвищити навчальний процес, використовуючи доступні інструменти онлайн, які представляють своє розуміння або зосередитися на конкретній області дослідження. Цілком можливо, що студенти можуть досягти тривимірного розуміння, наприклад, з використанням портативного ультразвукового устаткування для візуалізації структур в живому організмі, а також у поєднанні з підходящим пакетом програмного забезпечення, де є засіб перегляду проекційного пошарового кольорового зображення на поверхні тіла; з використанням розділів кольорових поперечних розрізів і широким використанням оброблених зображень. Ці умови дозволяють студенту підготуватися до справжніх ситуацій з першого дня в медичній школі. Жива анатомія також вивчається за допомогою взаємоекспертизи моделей життя. Безперечно сучасні методи тривимірної візуалізації дають краще бачення внутрішніх структур у пацієнтів під час медичних процедур, які можуть бути навіть кращими тих, які спостерігається під час розтину. Можна зазначити, що трупи можуть також мають ряд недоліків, таких як колір, запах, текстура, їх не можна пропальпувати чи прослухати як у реальному житті [8].

– Поверхнева анатомія набуває все більшого значення у вивченні анатомії протягом останнього десятиліття. Основною причиною є те, що поверхнева анатомія формує очевидний зв'язок між основною анатомією та клінічною практикою, оскільки вона є базою фізичного обстеження. Також під поверхнею анатомією розуміють техніку проектування і фарбування тіла. Обидві використовують поверхню тіла як середовище для відображення образів внутрішньої анатомії. Вони використовують закуплені або рукописні зображень для підвищення якості навчання студентів поверхневої анатомії.

– Медична візуалізація-найпотужнішим інструментом в даний час для вивчення живої анатомії, безсумнівно, є медичні візуалізаційні технології, такі як рентгенографія, КТ, МРТ та УЗД. Їх основною метою є виявлення нормальної і патологічної анатомії у пацієнтів. Використання цих медичних зображень при викладанні анатомії є

можливим при непридатності цих медичних зображень. Рентгенографії, КТ, МРТ, УЗД, лапароскопії, гумові муляжі, моделі, схеми, гістологічні слайди, кістки, препарати, CD пакети, діаграми і тематичні дослідження з відповідними питаннями і відповідями дають широкий спектр доступних матеріалів в ресурсному центрі анатомії. Ці матеріали являють собою різні галузі і використовувати різні стратегії навчання. Нові системи обіцяють зробити навчальні досліди доступними студентам на всіх рівнях. Студенти-медики могли здобути знання та набути впевненості в здатності виконати широкий спектр методик задовго ще до того, коли вони використовуватимуть їх в клініці. Мічені рентгенограми, МРТ, і КТ допомагають студентам ознайомитися з ключовими анатомічними структурами через різні методи медичної візуалізації.

– Хірургічні програми, пов'язані з електронним навчанням та віртуальною імітацією дозволяють студентам проводити репетиції основних оперативних втручань, використовуючи необмежену кількість віртуальних пацієнтів, які проявляють широкий спектр анатомічних і патологічних варіацій. Імітація зустрічі в поєднанні з моделями і дисекцією може збільшити глибину і широту впливу медичних проблем на студентів та підвищення надбання клінічних навичок. Лапароскопічне відеоелектронне навчання також передбачає об'єднання принципів, які застосовуються на мертвих та живих структурах. Студенти отримують практичні знання, а також підготовку до того, що вони дійсно повинні шукати, коли справа дійде до проблем охорони здоров'я. За допомогою інтегрованої методики викладання медицини ресурсний центр анатомії може мати основний вплив на інтеграцію в навчальні програми.

– Інтеграція – необхідна внутрішня та зовнішня інтеграція. Таким чином, інтеграція системи навчання з горизонтальною у вертикальну призведе до глибокого розуміння предмета або теми. Однак для того, щоб досягти цієї мети потрібен динамічний підхід. Наприклад, одним з важливих понять, з яким студенти можуть зіткнутися в серцево-судинній системі є "серцева скоротливість". Навчальна серцево-судинна станція міститиме моделі серця, зразки різних частин серця, нормальні та аномальні рентгенологічні знімки серця, гумові муляжі, КТ серця у різних позиціях і їх структурний зв'язок з іншими життєво важливих органів в середостіння, гістологічні слайди для вивчення особливостей кардіальних клітин, діаграми / графіки, які підкреслюють фізіологію зв'язку збудження та скорочення, діаграми для визначення нейронного контролю, ембріонального аспекту розвитку серця, його аномалії та їх зв'язок з положенням та скоротливістю, CD підкреслює застійну серцевої недостатності з аудіо-візуальних образів, діаграми – питання з відповідями для самостійного вивчення [6]. Таким чином, цей ресурсний центр анатомії відіграє важливу роль в інтеграції фундаментальних наук, клінічних наук та самоспрямованні навчання протягом усієї навчальної програми.

У даний час отримали широке застосування такі напрямки використання інформаційних технологій:

1. Комп'ютерні програми і навчальні системи, що являють собою: електронні підручники, призначені для формування нових знань і навичок; діагностичні або тес-

тові системи, призначені для діагностування, оцінювання і перевірки знань, здібностей і вмінь; тренажери й імітаційні програми, що представляють той чи інший аспект реальності, що відображають його основні структурні та функціональні характеристики і призначені для формування практичних навичок; лабораторні комплекси, в основі яких лежать моделюючі програми, які надають можливості використання математичної моделі для дослідження певної реальності; експертні системи, призначені для навчання навичкам прийняття рішень на основі накопиченого досвіду і знань; бази даних і бази знань з різноманітних галузей, що забезпечують доступ до накопичених знань; прикладні та інструментальні програмні засоби, що забезпечують виконання конкретних навчальних операцій (опрацювання текстів, складання таблиць, редагування графічної інформації та ін.) [2].

2. Системи на базі мультимедіа-технології, побудовані із застосуванням відеотехніки, накопичувачів на DVD-ROM.

3. Інтелектуальні навчальні експертні системи, які спеціалізуються з конкретних сфер застосування і мають практичне значення як у процесі навчання, так і в навчальних дослідженнях.

У процесі інформатизації освіти необхідно мати на увазі, що головний принцип використання комп'ютера – це орієнтація на ті випадки, коли людина не може виконати поставлене педагогічне завдання. Наприклад, викладач не може наочно продемонструвати більшість фізичних процесів без комп'ютерного моделювання. З іншого боку, комп'ютер повинен допомагати розвитку творчих здібностей студента, сприяти навчання нових професійних навичок і вмінь, розвитку логічного мислення. Процес навчання повинен бути спрямований не на вміння працювати з певними програмними засобами, а на технології роботи з різною інформацією: аудіо- та відео-, графічною, текстовою, табличною.

Сучасні інструментальні засоби дозволяють реалізувати всю гаму комп'ютерних навчальних засобів. Проте їх використання вимагає досить високої кваліфікації користувача. Більша частина навчальних програмних продуктів являє собою аналоги існуючих підручників. Більш правильним є використання інформаційних технологій для вивчення процесів і явищ, які не піддаються візуальному дослідженню та вивченню на основі існуючих освітніх технологій. Іншою сферою застосування інформаційних технологій є дистанційна освіта [3].

**Висновки.** Світ медичної освіти рухається шляхом викладання і навчання, щоб забезпечити студентів важливими базовими знаннями. Самонавчання та об'єктивна оцінка повинні бути підкріплені підтримкою кваліфікованих фахівців. Кафедра анатомії людини стає все більш активна у використанні всевітній павутині для розповсюдження педагогічного та дослідницького матеріалу. Студенти повинні мати можливість отримувати більш чітку інформацію з дисципліни, дотримуючись анатомічної термінології, проглядаючи анатомічні лекції, в онлайн режимі проходити тренування у вигляді тестових завдань. Це надає можливість активного принципу засвоєння матеріалу та забезпечує успішність навчання і оптимізацію самостійної роботи студента. Одним з напрямків інформатизації сфери освіти, є розробка і поставка комплексних рішень, що включають апаратне і програмне забезпечення, а також методичний супровід з використанням інформаційних технологій.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Анатомія людини. В трьох томах.: підруч. [для студ. вищ. навч. закл.] / Головацький А.С., Черкасов В.Г., Сатін М.Р. [та ін.] // Видання третє, доопрацьоване. Вінниця: "Нова Книга". – 2015. – 1200 с. Рекомендовано МОН та МОЗ України.
2. Волосовець О. П. Питання якості освіти у контексті впровадження засад Болонської декларації у вищій медичній школі / О. П. Волосовець // *Медична освіта*. – 2005. – № 2. – С. 12–16.
3. Дистанційні технології навчання як одна з інноваційних технологій у навчальному процесі / І.В. Геруш, В.А. Гайдюков, Ю. С. Букатару, І. М. Маринчин // *Медична освіта*. – 2012. – № 3. – С. 35–37.
4. Основні засади розвитку вищої освіти України / за редакцією І. О. Вакарчука. Частина 4. – К.: Вид-во НПУ ім. М. П. Драгоманова, 2008. – 173 с.
5. Черкасов В.Г. Анатомічна лекція як важливіший засіб формування корпоративної академічної культури / В.Г. Черкасов, Л.І. Остапюк, І.В. Дзевульська [та ін.] // *Медична освіта*. – 2015. – №3. – С. 90-93.
6. Ganguly PK, Chakravarty M, Abdul Latif N, Osman M, Abu- Hijleh M. Teaching of Anatomy in a Problem based curriculum at the Arabian Gulf University: The New Face of the Museum. *Clin Anat* 2003; 16: 256-61.
7. Drake RL. Anatomy education in a changing medical curriculum. *Kaibog Zassi* 1999; 74: 487-90.
8. Ganguly PK, Chan LK. Living anatomy in the 21st century: how far can we go? *SE Asian J Med Educ* 2008; 2: 52-7. [18] Chakravarty M, Latif NA, Abu-Hijleh MF, Osman M, Dharap AS, Ganguly PK. Assessment of Anatomy in a problem-based Medical Curriculum. *Clin Anat* 2005; 18: 131-6.
9. Zehr CL, Butler RG, Richardson RJ. Students' use of anatomy modules in problem-based medical education at McMaster University. *Acad Med* 1996; 71: 1015-7.
10. Abu-Hijleh MF, Kassab S, Al-Shboul Q, Ganguly PK. Evaluation of the teaching strategy of cardiovascular system in a problem-based curriculum: student perception. *Adv Physiol Educ* 2004; 28: 59-63.

## ТЕХНОЛОГИИ ИЗУЧЕНИЯ АНАТОМИИ ЧЕЛОВЕКА

Тимошенко И.А., Андриенко М.И., Дудник А.А., Самборская А.А., Филаретова В.В.

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина

**Резюме.** В статье раскрывается важность внедрения и использования новых технологий для изучения анатомии человека студентам высшей школы. Именно такой способ преподавания поможет максимально адаптировать и заинтересовать студентов.

**Ключевые слова:** преподавание, анатомия, технологии.

## TECHNOLOGY IN THE STUDY OF HUMAN ANATOMY

I. Tymoshenko, M. Andriyenko, A. Dudnik, A. Samborska, V. Filaretova

Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

**Summary.** The article deals with the importance of the introduction and use of new technologies for the study of human anatomy to students of higher education. It is this method of teaching will help maximize adapt and interest students.

**Key words:** teaching, anatomy, technology.

## ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 616-06:616.153.857:616.36-003.826:616-0.56.52

# ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ У ПАЦІЄНТІВ З ПОРУШЕННЯМ ОБМІНУ СЕЧОВОЇ КИСЛОТИ В ПОЄДНАННІ З ОЖИРІННЯМ ТА НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ



Барабанчик Олена Володимирівна  
e-mail: vrachst@bigmir.net

Барабанчик О.В.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

**Ключові слова:** сечова кислота, ожиріння, неалкогольний стеатогепатит, біліарний сладж.

**Вступ.** Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) одне з найпоширеніших хронічних захворювань в гепатології, що призводить до погіршення якості життя, інвалідизації та підвищенню показника смертності [1,2,11,17]. НАЖХП включає в себе цілий каскад патологічних станів, а саме стеатоз печінки, неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), фіброз що може прогресувати в цироз печінки [7,8,9]. Поняття «неалкогольний стеатогепатит» вперше сформулювали J.Ludwig і співавт. в 1980 р, вивчаючи зміни в печінці хворих на ожиріння і цукровий діабет II типу, без вказівок в анамнезі на прийом алкоголю в гепатотоксичних дозах. Раніше подібні зміни позначали термінами «псевдоалкогольний гепатит» і «діабетичний гепатит» [10]. У різних країнах частота НАЖХП серед населення коливається в межах від 3-40%. Характерною відмінною особливістю НАЖБП служить той факт, що вона зустрічається у всіх вікових групах, але в найбільшому ризику її розвитку схильні жінки у віковій категорії 40-60 років з ознаками МС. Проте, немає чітких даних, що вказують на причину більшого поширення НАСГ серед жінок: серед вчених обговорюються такі фактори, як зміни гормонального фону в постменопаузальному періоді і більш висока частота розповсюдженості ожиріння. В останні роки відзначається збільшення частоти НАЖБП серед дітей: у середньому у 3% від загальної дитячої популяції і у 53% дітей з ожирінням. [7,16]. Ризик розвитку НАЖХП на фоні ожиріння становить 30-100%, на фоні гіпертригліцеридемії - 20-92%. У 10-15% випадків НАЖХП взагалі не супроводжується розвитком клінічних проявів

метаболічного синдрому (МС) [14]. В Україні дані щодо поширення НАЖХП у загальній популяції відсутні, але відомо, що у більше 80% пацієнтів із діагностованою НАЖХП виявляють ознаки інсулінорезистентності (ІР), а інші складові МС досить сильно корелюють із вираженістю жирової дистрофії печінки [12,15,18]. Приблизно у 90% пацієнтів з НАЖБП відзначається один і більше компонентів МС, а у 1/3 хворих наявні всі ознаки МС [3,13,26]. Основними причинами розвитку НАСГ є ожиріння, цукровий діабет II типу і гіперглікемія, гіперліпідемія, швидка втрата маси тіла (схуднення), повне парентеральне харчування, синдром мільабсорбції, медикаментозні засоби (тетрациклін, аміодарон, ніфедипін, дилтіазем, глюкокортикоїди, синтетичні естрогени, тамоксифен), дивертикульоз кишечника із синдромом надмірного бактеріального росту, регіональна ліподистрофія, абеталіпопротеїнемія, хвороба Вільсона-Коновалова, Вебера-Крисчена та інші [9,10].

Відповідно до сучасних уявлень про патогенез НАСГ виділяють два етапи його розвитку. Перший етап («теорія першого поштовху») - накопичення ліпідів в гепатоцитах, тобто формування стеатозу печінки. Другий етап («теорія другого поштовху») - розвиток запалення і формування стеатогепатиту [26]. Основною причиною трансформації стеатозу печінки в гепатит розглядають цитокін-стимульоване перекисне окислення ліпідів (ПОЛ), яке може бути спровоковано синдромом надлишкового бактеріального росту в кишечнику [20,25]. При цьому дисбактеріоз кишечника розглядається в якості чинника розвитку,

як першого, так і другого поштовху [4]. При наявності ожиріння, особливо вісцерального, збільшується надходження в печінку вільних жирних кислот (ВЖК), при цьому розвивається стеатоз печінки (перший удар).

За умов ІР збільшується ліполіз у жировій тканині, а надлишок вільних жирних кислот (ВЖК) надходить у печінку [21]. Як наслідок, кількість жирних кислот у гепатоциті різко зростає, формується жирова дистрофія гепатоцитів. Одночасно, або послідовно, розвивається окислювальний стрес – «другий удар» із формуванням запальної реакції і розвитком стеатогепатиту. Це значною мірою пов'язано із виснаженням функціональної здатності мітохондрій. Включається мікросомальне окиснення ліпідів у системі цитохрому, що призводить до утворення активних форм кисню і підвищення продукції прозапальних цитокінів із формуванням запалення в печінці, а також до загибелі гепатоцитів, зумовленої цитотоксичними ефектами фактора некрозу пухлини- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) – одного з основних індукторів апоптозу. Підвищення рівня TNF $\alpha$  у пацієнтів з НАЖБП пов'язано зі зменшенням синтезу адипонектину вісцеральним пулом жирової тканини. Вважають, що додатковою причиною підвищеної продукції TNF $\beta$  може бути активація клітин Купфера під дією бактеріальних антигенів, що надходять по ворітній вені [22].

На даний час розвиток НАСГ все більше пов'язують з гіпотезою мультифакторного впливу або «множинних ударів» (multi-hit). За цієї гіпотезою патогенез НАСГ видається моделлю, яка об'єднує взаємодію таких складних факторів, як ІР, утворення ВЖК, дія адипоцитокінів [26].

Останнім часом з'являється все більше даних, що свідчать про те, що підвищений рівень сечової кислоти асоціюється з розвитком НАЖХП або її прогресуванням в НАСГ [5].

В іншому дослідженні, що було проведено Afzali A та Weiss NS в 2010р. (США), було підтверджено прямий зв'язок між рівнем сечової кислоти в крові та рівнем печінкових ферментів у сироватці крові. Також доведено, що гіперурикемія є незалежним чинником розвитку не тільки серцево-судинних захворювань [19], а й патологічних процесів, що включають інсулінорезистентність, оксидантний стрес та системне запалення [27].

Досить часто гіперурикемія спостерігається у пацієнтів з метаболічним синдром або його компонентами, такими як ожиріння і тригліцеридемія [1,12], а також відзначається зворотня кореляція між інсулінорезистентністю та зниженням ниркового кліренсу сечової кислоти, що само по собі підвищує рівень сечової кислоти у крові [8,12,19,23]. Крім того, підвищення рівня тригліцеридів у крові призводить в свою чергу до гіперурикемії [6,8].

Вищенаведене свідчить, що постійне підвищення рівня сечової кислоти являється причинним фактором для розвитку ряду патологічних станів та захворювань, що супроводжуються метаболічними порушеннями. Тому на сьогодні актуальним є вивчення взаємозв'язку порушення обміну сечової кислоти у пацієнтів з ожирінням у поєднанні з НАСГ.

Робота є фрагментом НДР кафедри внутрішньої медицини №3 НМУ імені О.О. Богомольця «Удосконалення

діагностики та лікування поєднаної патології ШКТ, опорно – рухового апарату та серцево – судинної системи з урахуванням вікового аспекту та екзогенних чинників».

**Мета роботи** – вивчити особливості клінічних проявів у пацієнтів з гіперурикемією в поєднанні з ожирінням та неалкогольним стеатогепатитом.

Матеріали та методи дослідження.

У дослідження було включено 146 пацієнтів. Основну групу склали 84 пацієнта з гіперурикемією в поєднанні з ожирінням та НАСГ, групу контролю склали 62 пацієнта з НАСГ без додаткових факторів метаболічного синдрому.

Критеріями включення були чоловіки та жінки у віці від 35-60 років, рівень ЛПВЩ не більше 2,28 ммоль/л, тригліцеридів більше 1,7 ммоль/л, систолічний артеріальний тиск не більше 130 мм рт.ст, діастолічний артеріальний тиск не більше 80 мм рт.ст. або супутня гіпотензивна терапія, глюкоза крові натщесерце 5,5 ммоль/л, рівень сечової кислоти вище 0,42 ммоль/л у чоловіків та 0,35 ммоль/л у жінок, жирова дистрофія печінки та біліарний сладж за даними УЗД ОЧП, згода пацієнта на проведення обстеження та лікування.

Окремими критеріями включення пацієнтів до основної групи були: згідно рекомендацій ВООЗ, наявність збільшення індексу маси тіла (ІМТ) більше 30, абдомінальне ожиріння (окружність талії більше 80 см для жінок і 94 см для чоловіків) та підвищення рівня сечової кислоти більше 0,36 ммоль/л для жінок та 0,42 ммоль/л для чоловіків. У дослідження не включали хворих на цукровий діабет 1 та 2 типу в стадії декомпенсації, ішемічну хворобу серця (СН ІІ-А та СН ІІ-Б), аутоімунні захворювання, вірусні гепатити В та С, онкологічні захворювання, пацієнтів з супутньою печінковою або нирковою недостатністю, зловживання алкоголем (більше 20 на добу у перерахунку на чистий етанол для жінок та 40гр на добу для чоловіків відповідно).

Діагноз НАСГ встановлювався на підставі наявності критеріїв виключення хронічного дифузного захворювання печінки вірусного, аутоімунного, спадкового та медикаментозного генезу як причини цитолітичного синдрому, а також підвищення ехогенності та зниження звукопровідності печінки за результатами ультразвуково дослідження.

Всім пацієнтам були проведені загально-клінічні обстеження: загальний та біохімічний аналіз крові, ультразвукове обстеження органів черевної порожнини, багатомоментне фракційне дуоденальне зондування.

Аналіз даних було проведено з використанням пакетів статистичного аналізу Statistica 6.0 та Stata 11.

#### **Результати та їх обговорення.**

Середній вік хворих основної групи склав – 47,5  $\pm$  3,5 років. Серед пацієнтів основної групи переважали жінки – 48 (63,1%). У контрольній групі середній вік склав – 48,12  $\pm$  3,96 років, також переважали жінки – 23 (65,7%). Пацієнти обох груп були статистично однорідні за віком, статтю, тривалістю захворювання та супутніми захворюваннями. Дані про основні скарги, які пред'являли пацієнти основної та контрольної групи представлені в таблиці 1.

Аналізуючи скарги пацієнтів нами було виділено чотири синдроми: астенічний (загальна слабкість, швидка

втомлюваність, безсилля, зміну настрою з рисами примхливості та невдоволення, порушення сну, втрата здатності до тривалого розумового і фізичного напруження, відсутність апетиту), абдомінальний (наявність дискомфорту та тупого болю в правому підребер'ї), диспепсичний (наявність нудоти, гіркоти в роті, метеоризму), суглобовий синдром (біль в дрібних кістках кистей та стоп, середніх суглобах).

В основній групі визначався больовий синдром в області правого підребер'я у 41 пацієнта (48, 8%), в контрольній групі скарги зустрічались у 18 пацієнтів (29%). Характер больового синдрому був не виражений, без чіткої іррадіації, супроводжувався відчуттям важкості в правому підребер'ї та відчуттям дискомфорту. З прийомом їжі не поєднувався, зазвичай мав постійний характер. Дискомфорт в області правого підребер'я відмічали 13 (15,5%) пацієнтів основної групи та 11 (17,7%) пацієнтів групи контролю, відповідно.

Диспептичний синдром переважав у пацієнтів основної групи, де був виявлений у 40 пацієнтів (47,6%) на відміну від контрольної групи - 20 пацієнтів (32,3%). Серед скарг переважало наявність гіркоти в роті, що мали достовірну відмінність в досліджуваних групах. Так, в основній групі цей на гіркоту в роті скаржились 21 пацієнт (25%), на відміну від контрольної групи, де показник склав – 7 (11,3%) (p<0,05). Достовірної різниці за скаргами на метеоризм та нудоту виявлено не було (p<0,05).

Диспептичний синдром переважав у пацієнтів основної групи, де був виявлений у 40 пацієнтів (47,6%) на відміну від контрольної групи - 20 пацієнтів (32,3%). Серед скарг переважало наявність гіркоти в роті, що мали достовірну відмінність в досліджуваних групах. Так, в основній групі цей на гіркоту в роті скаржились 21 пацієнт (25%), на відміну від контрольної групи, де показник склав – 7 (11,3%) (p<0,05). Достовірної різниці за скаргами на метеоризм та нудоту виявлено не було (p<0,05).

Таблиця 1

Основні скарги пацієнтів основної та контрольної групи

Основні скарги, що пред'являли пацієнти	Основна група (n=84)		Контрольна група (n=62)		P критерій $\chi^2$
	абс	%	абс	%	
Загальна слабкість	54	64,3	23	37	<b>P &lt; 0,05</b> $\chi^2 = 10,580$
Швидка втомлюваність	6	7,1	4	6,4	P > 0,05 $\chi^2 = 0,016$
Безсилля	3	3,6	2	3,2	P > 0,05 $\chi^2 = 0,013$
Зміна настрою	7	8,3	11	17,7	P > 0,05 $\chi^2 = 2,921$
Порушення сну	12	14,3	8	12,9	P > 0,05 $\chi^2 = 0,058$
Втрата здатності до тривалого розумового навантаження	5	5,9	1	1,6	P > 0,05 $\chi^2 = 1,705$
Відсутність апетиту	11	13,1	4	6,4	P > 0,05 $\chi^2 = 1,708$
Дискомфорт в правому підребер'ї	13	15,5	11	17,7	P > 0,05 $\chi^2 = 0,133$
Тупий біль в правому підребер'ї	41	48,8	18	29	<b>P &lt; 0,05</b> $\chi^2 = 5,794$
Нудота	14	16,6	9	14,5	P > 0,05 $\chi^2 = 1,124$
Метеоризм	5	5,9	4	6,4	P > 0,05 $\chi^2 = 0,015$
Гіркота в роті	21	25	7	11,3	<b>P &lt; 0,05</b> $\chi^2 = 1,609$
Біль в дрібних суглобах кистей та стоп	17	20,3	3	3,8	<b>P &lt; 0,01</b> $\chi^2 = 4,326$
Біль в середніх суглобів	26	30,9	7	11,2	<b>P &lt; 0,01</b> $\chi^2 = 7,883$

Таблиця 2

Показник ІМТ та ОТ в основній та контрольній групі в залежності від статі обстежуваних, (M±m)

	Основна група		Контрольна група	
	чоловіки	жінки	чоловіки	жінки
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,82±3,3	36,3±2,09	22,61±1,78	22,81±2,2
	p<0,01		p>0,05	
ОТ, см	106,62±7,01	89,48±4,35	88,9±2,92	74,58±4,17
	p<0,05		p>0,05	

Особливості рівня сечової кислоти у пацієнтів з порушенням пуринового обміну в поєднанні з НАСГ та ожирінням, ммоль/л (M±m)

Вік	31-40		41-50		51-60		Загалом по групі	
Стать	ч	ж	ч	ж	ч	ж	ч	ж
Рівень сечової кислоти	0,58±0,07	0,48±0,08	0,74±0,13**	0,49±0,08**	0,83±0,02*	0,52±0,07*	0,82±0,14*	0,47±0,11*

Суглобовий синдром спостерігався у 43 (51,2%) пацієнтів основної групи та у 10 (17,6%) пацієнтів групи порівняння, що може бути обумовлено підвищенням рівнем сечової кислоти та наявністю ожиріння. Нами була виявлено достовірну різницю в скаргах на болі в середніх суглобах та суглобах кистей та стоп. В основній групі скарги на біль в дрібних суглобах кистей та стоп пред'являли 17 пацієнтів (20,2%), в групі контролю-3 (4,8%) (p<0,01). На біль в середніх суглобах (колінні, ліктьові, скакові) скаржились 26 пацієнтів (30,9%) в основній групі та 7 пацієнтів (11,2%) контрольної групи (p<0,01).

Астенічний синдром, що частіше проявлявся загальною слабкістю достовірно частіше зустрічався у пацієнтів основної групи – 54 (64,3%). В групі контролю на загальну слабкість скаржились 23 обстежених (37%) (p<0,05). Достовірної різниці за іншими скаргами в групах виявлено не було.

Аналіз антропометричного дослідження показав, що серед пацієнтів основної групи середній показник ІМТ був достовірно вищим, ніж у пацієнтів контрольної групи – 35,14±2,56 та 22,74±2,11 кг/м<sup>2</sup> відповідно (p<0,001). Середній показник ОТ в групі пацієнтів з порушенням обміну сечової кислоти склав -95,19±8,52, в контрольній групі - 79,43±7,34 см (p<0,001).

Як видно з таблиці, показник ІМТ достовірно відрізнявся серед чоловіків і жінок основної групи. Так, серед чоловіків цей показник склав 32,82±3,3кг/м<sup>2</sup>, а серед жінок - 36,3±2,09 кг/м<sup>2</sup> (p<0,01). Достовірної різниці в групі НАСГ без ознак метаболічного синдрому за ІМТ серед чоловіків і жінок виявлено не було. Порівнюючи показник ОТ нами було виявлено, що ОТ достовірно відрізнялась серед чоловіків і жінок, переважаючи у чоловічої статі (106,62±7,01 см проти 89,48±4,35 см у жінок, p<0,05). В групі контролю серед чоловічої та жіночої статі достовірної різниці виявлено не було (таблиця 2).

Порушення пуринового обміну, про що свідчила наявність ГУ, спостерігалось у 28 чоловіків з НАСГ та ожирінням, що складало 33,3% та у 56 жінок, що склало 66,7%.

Середній показник рівня сечової кислоти в основній групі склав 0,58±0,11 ммоль/л. Серед чоловіків в основній групі середнє значення рівня сечової кислоти – 0,82±0,14 ммоль/л, серед жінок -0,47±0,11 ммоль/л (таблиця 3). В групі контролю показник рівня сечової кислоти був 0,28±0,06 ммоль/л. Достовірної різниці між чоловіками і жінками в групі контролю не було. Порівнюючи рівень СК в крові у жінок та у чоловіків, ми виявили, що цей показник був в середньому на 23,6 % вищий у чоловіків у порівнянні з таким у жінок (p<0,01). При порівнянні показника рівня сечової кислоти серед чоловіків і жінок основ-

ної групи нами було виявлено достовірно вищі показники серед осіб чоловічої статі (0,82±0,14 ммоль/л у чоловіків та 0,47±0,11ммоль/л у жінок, p<0,05). Аналізуючи розподіл за статтю та віком пацієнтів, виявлено, що показник рівня сечової кислоти достовірно вищий серед чоловіків у віці від 41 до 60 років, причому у віці від 41-50 років більш суттєва 0,83±0,02 ммоль/л серед чоловіків та 0,52±0,07 ммоль/л серед жінок відповідно (p<0,01), а у віці від 51 до 60 років серед осіб чоловічої статі - 0,74±0,13 ммоль/л та 0,49±0,08 ммоль/л серед жіночої статі (p<0,05). Серед пацієнтів молодого віку (31-40 років) статистичної різниці між чоловіками та жінками нами виявлено не було (p<0,05).

Аналізуючи отримані дані ультразвукового дослідження органів черевної порожнини варто відмітити, що наявна гепатомегалія, зниження звукопровідності дистального ехосигналу та підвищення ехогенності тканини печінки були відмічені у більшості пацієнтів обох груп, що не суперечить літературним даним. Порівнюючи стан біліарної системи нами було виявлено, що за даними ультразвукового дослідження в групі пацієнтів з порушенням пуринового обміну достовірно частіше зустрічався феномен «біліарного сладжу» - у 62 (81,5%) хворих, ніж в контрольній групі, де показник склав - 6 (17,1%) хворих (p<0,001). Поліпи жовчного міхура спостерігались з однаковою частотою в обох групах і достовірної різниці не мали (p<0,05).

Таким чином, у пацієнтів з порушенням сечової кислоти в поєднанні з ожирінням та НАСГ клінічна картина виглядає так: відчуття важкості у правому підребер'ї, гіркота в роті, нудота, біль і дрібних суглобах кистей та стоп, біль середніх суглобів. Також для даної категорії пацієнтів характерно наявність феномену «біліарного сладжу», що в свою чергу свідчить про схильність до розвитку холелітазу.

#### Висновки:

1. Таким чином, аналіз отриманих даних клінічного, фізикального дослідження показав, що у пацієнтів з порушенням обміну сечової кислоти в поєднанні з НАСГ та ожирінням переважають диспепсичний, абдомінальний та суглобовий синдром.

2. В клінічній картині серед жінок переважають диспепсичний та абдомінальний синдром та підвищений показник ІМТ, а серед чоловіків в більшому відсотку суглобовий синдром та показник ОТ.

3. Виявлено, що в групі пацієнтів з гіперурикемією достовірно частіше зустрічався феномен «біліарного сладжу» в порівнянні з групою контролю де показник склав - 81,5% та 17,1% відповідно (p<0,001).

## ЛІТЕРАТУРА

1. Корнійчук І.Ю. Епідеміологія, методи діагностики та лікування неалкогольної жирової хвороби печінки на сучасному етапі // Буковинський медичний вісник. – 2010. – Том 14, № 4 (56). – С.159-162
2. Хухліна О.С. Неалкогольна жирова хвороба печінки та інсулінорезистентність: етіологія, патогенез, клініка, діагностика, лікування глутаріном / О.С. Хухліна, М.Ю. Коломосць // Монографія. – 2008. – С. 50-61.
3. Звенигородская Л.А., Овсянникова О.Н., Хомерики С.Г. Холестероз желчного пузыря и атерогенная дислипидемия: этиология, патогенез, клинические проявления, диагностика, лечение // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. – 2012. – №2. – С. 8 – 13.
4. Казюлин А.Н., Шестаков В.А., Бабина С.М. / Роль эндотоксемии в патогенезе неалкогольного стеатогепатита // «Гастроэнтерология». – 2014. – № 1
5. Карнейро М. де Мур. Неалкогольный стеатогепатит/ М. де Мур. Карнейро // Клинические перспективы в гастроэнтерологии. – 2001. – №2. – С. 12-15.
6. Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В. Метаболический синдром: принципы лечения // РМЖ – 2005. – №13(7). – С. 451 – 458.
7. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Егорова Е.Г. Метаболический синдром с позиции гастроэнтеролога // РМЖ – 2005. – №13(26). – С.1706 – 1712.
8. Одицова А. Х. Неалкогольный стеатогепатит // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2005. – № 1. – С. 20-24.
9. Павлов Ч. С., Шулькевича Ю. О., Золотаревский В. Б. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении стеатоза печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колонопроктол. – 2005. – № 2. – С.13 – 20.
10. Степанов Ю. М. Клинические особенности течения неалкогольного стеатогепатита в зависимости от сопутствующих заболеваний / Ю. М. Степанов, А. Ю. Филитова // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 3 (29). – С. 4 – 7.
11. Adams L. A. Angulo P, Lindor K.D. Nonalcoholic fatty liver disease // CMAJ. – 2005. – Vol. 172 (7). – P. 899-905.
12. Afzali A., Weiss N.S., Boyko E.J. et al. Association between serum uric acid level and chronic liver disease in the United States // Hepatology. – 2010. – Vol. 52 (2). – P. 578 – 589.
13. Asrih M, Jorjanyaz FR. / Inflammation as a potential link between nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance // J Endocrinol.- 2013.- 218(3).-25-36.

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЕМ ОБМЕНА МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ В СОЧЕТАНИИ С ОЖИРЕНИЕМ И НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ

Барабанчик Е.В.

Национальный медицинский университет  
имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

**Резюме.** В статье изложены особенности клинических проявлений у пациентов с нарушением обмена мочевой кислоты в сочетании с ожирением и неалкогольным стеатогепатитом. Под наблюдением находилось 146 пациентов, которые были распределены на две группы. Диагноз неалкогольного стеатогепатита устанавливался на основании наличия критериев исключения хронического диффузного заболевания печени вирусной, аутоиммунной, наследственной и медикаментозной этиологии, как причины цитолитического синдрома, а также на основании повышения экзотенности и снижение звукопроводимости печени по результатам ультразвукового обследования. У пациентов с нарушением обмена мочевой кислоты в сочетании с ожирением и неалкогольным стеатогепатитом отмечали такие особенности клинических проявлений как наличие диспепсического, абдоминального, суставного синдромов, а также наличие феномена «билиарного сладжа», который свидетельствует о высоком риске развития желчных камней.

**Ключевые слова:** мочевая кислота, ожирение, неалкогольный стеатогепатит, билиарный сладж.

14. Beuers U. Drug insight: mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis / U.Beuers // Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. – 2006. – № 3. – P.318-328.
15. Brunt E.M., Neuschwander-Tetri B.A., Clark J.M. et al. Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease // Hepatology. – 2010. – Vol. 52(3). – P. 913 – 924.
16. Bugianesi E., Gastaldelli A., Vanni E. i et al., Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms // Diabetologia.- 2005.-Vol. 48 №4.- p. 634-642.
17. Demir M, Lang S, Steffen HM / Nonalcoholic fatty liver disease: Current status and future directions // J Dig Dis. -2015.- Sep 25
18. Gambino M, Musso R. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update // Obesity Reviews. – 2010. – Vol 11. – P. 430 – 445.
19. Hwang I.C., Suh S.Y., Suh A.R. et al. The relationship between normal serum uric acid and nonalcoholic fatty liver disease // Journal of Korean Medical Science. – 2011. – Vol. 26(3). – P. 386 – 391.
20. Iian Y. Leaky gut and the liver: a role for bacterial translocation in nonalcoholic steatohepatitis // World J. Gastroenterol. - 2012. - Vol. 18 (21). - P. 2609-2618
21. Marchesini G, Marzocchi R., Agostini F. et al. // Curr. Opin. Lipidol. – 2005. – Vol.16 (4). – P. 421-427
22. Mari M, Caballero F, Colell A, et al. Mitochondrial free cholesterol loading sensitizes to TNF- and Fas-mediated steatohepatitis. // Cell Metab.- 2006.- Vol. 4(3).- p.185-98
23. Patterson R.A., Horsley T.M., Leake D.S. Prooxidant and antioxidant properties of human serum ultrafiltrates toward LDL: important role of uric acid // Journal of Lipid Research. – 2003. – Vol. 44(3). – P. 512 – 521
24. Ryu S, Chang Y, Kim S.G. et al. Serum uric acid levels predict incident nonalcoholic fatty liver disease in healthy Korean men // Metabolism. – 2011. – Vol. 60(6). – P. 860 – 866.
25. Tang WH, Hazen SL. The contributory role of gut microbiota in cardiovascular disease // J Clin Invest. - 2014.-Vol.124(10).- pp.4204-11
26. Tilg H. and Moschen, A. R. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis // Hepatology.- 2010.- vol. 52 №5.- pp. 1836-1846
27. Whalley S, Puvanachandra P, Desai A. et al. Hepatology outpatient service provision in secondary care: a study of liver disease incidence and resource costs // Clin Med. – 2007. – Vol. 7(2). – P. 119 – 124.

## FEATURE OF THE CLINICAL MANIFESTATIONS IN PATIENTS WITH DISORDERS OF URIC ACID METABOLISM IN COMBINATION WITH OBESITY AND NON-ALCOHOLIC STEATONHEPATITIS

O. Barabanchyk

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

**Summary.** To study clinical manifestations in patients with impaired metabolism of uric acid in combination with obesity and non-alcoholic steatohepatitis. The diagnosis of NASH was established on the grounds of exclusion criteria of chronic diffuse liver disease, viral, autoimmune, genetic and medical etiology as the cause of cytolytic syndrome, as well as on the basis of increased echogenicity and decreased conduction liver ultrasound findings. In patients with impaired metabolism of uric acid in combination with obesity and non-alcoholic steatohepatitis noted features such as the presence of clinical manifestations of dyspeptic, abdominal, joint syndrome, and the presence of the phenomenon of "biliary sludge", which indicates a high risk of developing gallstones.

**Keywords:** uric acid, obesity, non-alcoholic steatohepatitis, biliary sludge

## ORIGINAL ARTICLE

UDC 612.143: 616.12-008.331.1

**HYPERTENSION: RISK FACTORS,  
TREATMENT TACTICS, JNC 8**

Abanto A.E. Vasquez,  
e-mail: est-vasquez@i.ua

Vasquez Abanto A.E.<sup>1</sup>, Arellano Vasquez S.B.<sup>2</sup>, Vasquez Abanto J.E.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>University of San Pedro, Academic and professional school of medical technology, Chimbote City, Peru.

<sup>3</sup>Emergency Department of Obolon district, Kyiv, Ukraine

**Summary.** At the primary level of medical care, particularly in emergency medicine, high rates of calls circulatory diseases, which are dominated by calls for hypertension. Thus, hypertension as an associated diagnosis accompanies almost every cases call for circulatory diseases. Quantitative analysis of calls serviced medical emergency brigade of disease entities leads to the conclusion that mainly serves to call the diseases of the circulatory system, hypertension with crises, diseases of the respiratory, digestive and nervous system. The percentage of circulatory diseases and hypertension with crises on all serviced calls have (for the 3 year period) such indicators: 40.84% and 25.74% respectively. In studies, published as some researchers (De la Sierra A. and González-Segura D.) in 2011, and other (Martell-Claros N., Galgo-Nafria A.) in 2012, were studied the risk factors for cardiovascular diseases, which emphasizes their crucial role in the occurrence of cardiovascular events. Timely diagnosis of "hypertension" is often associated with the vigilance of the doctor – after all, no clinically complaint may be. But the doctor's work is not the end. Although today the majority of patients prefer self-medication, including hypertension and relatively, work on the individual choice treatment is of utmost important part. And here the modern physician is called upon to exercise their professional medical skill as we approach this from an integrative perspective. To mainstream medical treatment of hypertension JNC 8 has developed new guidelines for the management of hypertension in adults. On the other hand, the group of medical scientists are exploring new methods, such as decreased level of the enzyme (protein) GRK2 (G-protein receptor kinase 2), suppression of the carotid body or carotid body and renal sympathetic denervation that, from the subjective point of view of the authors, deserve special attention and have a real perspective for the treatment of resistant hypertension.

**Key words:** hypertension, treatment of hypertension, cardiovascular disease, risk factors, cardiology, blood pressure, JNC 8.

**Introduction.** In everyday practice, once a diagnosis of hypertension is installed at the patient, the doctor takes on the challenge to adapt a particular type of treatment, starting with the already well-known pharmacological drugs, in accordance with its criteria and professional medical experience. In many cases, especially at patients with chronic and resistant hypertension, conventional methods often do not give optimal results for the patient. Largely this is due to a General affection and limited medical approaches (as many

professionals believe that only pharmacological products have a real opportunity to help the patient), thus removing the most important, namely, lifestyle and proper nutrition. In other cases, the patient or his relatives and cares (specifically in the elderly patients) is not very clearly follow medical recommendations, sometimes resorting to abuse self-treatment. It is important to note that in practice, in the context of "integrative" medicine, there are cases when skillful combination of different methods (including

alternative, such as acupuncture, homeopathy and naturopathy, osteopathy, physiotherapy and individual exercise) are able to stabilize the condition, difficult to manage, being able to talk about the real integration of methods, techniques and capabilities, although it becomes more apparent in cases with mild or moderate hypertension [2, 11].

Quantitative analysis of calls serviced medical emergency brigade of disease entities leads to the conclusion that mainly serves to call the diseases of the circulatory system, hypertension with crises, diseases of the respiratory, digestive and nervous system. The percentage of circulatory diseases and hypertension with crises on all serviced calls have (for the 3 year period) such indicators: 40.84% and 25.74% respectively [1, 2].

In the report on the occasion of world health day 2013 "General overview of hypertension in the world", WHO is clearly concerned about this problem that is reflected in the 40 pages of information, facts and figures.

**Purpose.** To study recent publications and recommendations regarding risk factors and ways to treat hypertension, based in the result of the JNC 8.

**Materials and Methods.** Existing concepts and information about hypertension are reviewed periodically by the international medical community, in accordance with studies and experience in daily practice. WHO in his report "General information about hypertension in the world. World health day 2013" examines the reasons for hypertension risk factors (RF) related to behavior, socioeconomic factors, and also group factors that may hide genetic constituting a secondary character (for example, renal or endocrine disease), or perhaps the factors associated with temporary anxiety (fear) before the medical consultation ("white coat hypertension").

**Risk factors.** The risk factor for the adoption of the WHO is a property or feature of a specific person or any impact on him, which increases the likelihood of future disease or injury. According to WHO research, significantly increase the risk of sudden death three main factors: hypertension, hypercholesterolemia and smoking. The main RF in the occurrence of CVD (over 80%) are considered to be unhealthy and unbalanced diet, inactivity and tobacco use. The consequence of poor diet and a sedentary lifestyle are the factors for increasing the blood pressure, increasing the level of glucose in the blood, high amount of fats in the blood, overweight and obesity. All this combine a generic term "intermediate risk factors". There are also many underlying causes that have a direct influence on the formation of chronic diseases (including hypertension) – globalization, urbanization, aging population, and poverty and stress.

Concerning RF in a multicenter study, where were involving 6762 patients with AH, without previous cardiovascular events (authors: De la Sierra A., González-Segura D.), published in the magazine "Medicina clínica de la Facultad de Medicina de Barcelona" in may 2011, where the majority of patients positively met the criteria of high or very high cardiovascular risk, the most often were identified factors of dyslipidemia (73,6%), elderly age (50,8%) and abdominal obesity (31,7%). As for damage in target organs, anomalies of the kidney were observed the most (24,1%), left ventricular hypertrophy (16,4%) and microalbuminuria (10,7%).

In the another study (authors: Martell-Claros N., Galgo-Nafria A.), published in the magazine European journal of

preventive cardiology in June 2012 was noted that newly-diagnosed patients among hypertensive patients (< 55 years) at the primary health care in Spain have expressed association of FR cardiovascular disease (CVD) and high cardiovascular risk. In this study, among all patients with hypertension, 5.8% didn't have RF CVD, at 23.2% was recorded at least 1 PHR, associated with high BP, at 32,8% – 2, at 24,7% – 3, at 11.3 % – 4, and 2.3% were identified 5 RF CVD. The most widespread RF CVD was the dyslipidemia that occurs in 80,4% (at 37,9% with treatment), with subsequent abdominal obesity, at 45,9% of patients with hypertension. The prevalence of metabolic syndrome accounted 44.4%. Cardiovascular risk met at an average at 0.2% of the sample with low concentration at 5%, moderate at 26,1 %, with a high content at 47.3%, and very high content at 21.4%.

Starting from the already known concept of blood pressure, BP (the force, which affects the blood on the walls of blood vessels, particularly arteries, when it is ejected by the heart), the higher it is, the more efforts are necessary for the heart to pump blood. Normal BP for adults is considered to be 120 mmHg. (systolic BP) and 80 mm Hg. (diastolic BP), high or increased, when the systolic BP is  $\geq 140$  mmHg.PT. and/or diastolic BP  $\geq 90$  mmHg.PT.

As a result of high or increased BP, especially if it has already switched to hypertension and is not controlled by the doctor, negative health effects can be exacerbated by such RF, which increase the likelihood of complications and progression of this condition: tobacco use, unhealthy diet, alcohol abuse, minor physical activity and the impact of continuous stress, and so is obesity, high level of cholesterol and diabetes.

In studies, published as some researchers (De la Sierra A. and González-Segura D.) in 2011, and other (Martell-Claros N., Galgo-Nafria A.) in 2012, were studied the risk factors for cardiovascular diseases, which emphasizes their crucial role in the occurrence of cardiovascular events.

At the primary level of medical care, particularly in emergency medicine, high rates of calls circulatory diseases, which are dominated by calls for hypertension. Thus, hypertension as an associated diagnosis accompanies almost every cases call for circulatory diseases.

**Medical tactic.** In a retrospective study, recently published (Petra O. Journal of human hypertension, April 2015) "Combination antihypertensive therapy in clinical practice. The analysis of 1254 consecutive patients with uncontrolled hypertension" (patients who received antihypertensive therapy, at least in triple combinations) notes that the most commonly prescribed hypotensive (antihypertensive) funds were the renin-angiotensin-blockers (96,8%), calcium channel blockers (82,5%), diuretics (82,0%), beta-blockers (73,0%), medication of Central action (56,0%) and urapidil (24,1%). Less were prescribed spironolactone (22.2%), and alpha-1-blockers (17.1 percent). Thiazide diuretics and its analogs, according to the study, were assigned to more than 2/3 of patients. Furosemide was prescribed to 14.3% of patients treated with diuretics. Inadequate combination therapy was rendered to 40,4% of patients. Controversial double and one double blockade of RAS occurred in 25,2 %. Wrong, according to the author, the use of combinations of two antihypertensive

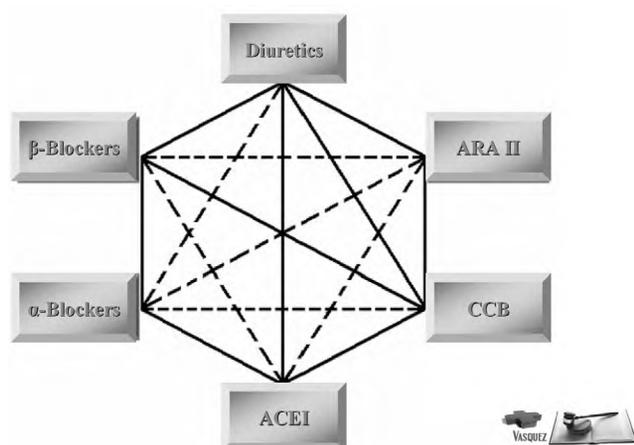
drugs with similar mechanism of action was revealed in 28,1 %, being more common the combination of the two drugs with a Central mechanism (13.5%) [5, 12].

Petrak O. (O. Petrak) as a result of his research believes that: “The use of controversial or incorrect combinations of drugs with uncontrolled hypertension is common. Diuretics often are assigned, and spironolactone remains largely outside the General medical practice. Wrong combination of antihypertensive drugs may contribute to uncontrolled hypertension” [12].

**Results and Discussions.** Proceeding from the above, hypertension releases of basic drugs called as  $\beta$ -blockers and sedatives, and hypertension resistance – inhibitors angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI), blockers of receptors of angiotensin (ARBS or ARA-II), calcium channel blockers (CCB), diuretics, etc. In case of detection of hypovolemia first place diuretics, and then all other drugs, depending on the nature of the lesion of target organs, the severity of hypertension ejection and resistance.

For the last 15 years the group of medications with hypotensive effect remained almost unchanged, general understanding of pathophysiological mechanisms and treatment of hypertension remain relevant (including their combination), with each day more enriched with new facts, figures and techniques [10, 13].

Currently, the main therapeutic groups, which are used for the management of patients with hypertension, are (the most rational and common combinations are shown by the solid line): ACEI, ARBS (AT1 receptor blockers angiotensin II), CCL, beta-adrenergic blockers, diuretics, renin inhibitors (fig. 1). The primary drugs of central action: (alpha methyl dopa, agonists of receptors of imidazole, clonidine, rilmenidine, guanfacine), antagonists of central and peripheral actions (reserpine, urapidil and indoramin, peripheral alpha – and beta-blockers, alpha-adrenergic blocking alpha-receptors of the sympathetic nervous system (SNS) usually causes blood vessels to contract, thereby causing vasodilation with decreased blood pressure, such as prazosin, terazosin), are used much less.



ACEI – angiotensin-converting enzyme inhibitor, ARA – angiotensin receptor antagonists (or ARB – angiotensin receptor blocker),  $Ca^{2+}$  – antagonists (or CCB – calcium channel blocker)

Fig. 1. The combinations of major groups of antihypertensive drugs

With resistant hypertension to this day remains a vital issue periodic medical supervision of patients, not only because of the risk of hypertensive crisis, but in seeking the best drug combination for continuous treatment in such cases [11, 14]. And yet, the major reason is the attitude of the patient (his entourage, especially when hypertension in the elderly) to his condition, to carry out medical recommendations.

In general, the process of treatment of the patient with hypertension can be formulated as follows: “Treatment of hypertension should be individually selected, and under constant medical supervision, indefinite”.

The basis of treatment of hypertension has 2 main principles:

1. To achieve a full normalization of AP, that is, its reduction to a level below 140/90, and in persons of young age – below 130/80. The exception may be patients with severe disease (sometimes moderate) that respond to decreased blood pressure by hypoperfusion of vital organs (below this pressure the patient feels bad!). In these cases it is necessary to reduce blood pressure to the maximum possible level.

2. To appoint the necessary long-acting drugs, as these drugs prevent significant blood pressure fluctuations during the day, it is easier to monitor their intake, psychologically better accepted by the patients (there is no feeling that a lot of drugs, so – and many diseases or heavier than their state!, “there is a strong poisoning of the body!”).

### Review of the guidelines JNC 8

The eighth joint national Committee (JNC 8: Eighth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure) has published its new guidelines on management of hypertension in adults, in accordance with the opinion of their authors is easier compared to previously established JNC 7. In general, guidelines JNC 8, after a thorough review of evidence and lessons learned, soften targets and thresholds HELL to begin appropriate treatment, guided, as before, the age categories of patients, and the presence of comorbidities (especially diabetes and kidney diseases). The main points learned from the work of the expert group on the guidelines, can be reflected in the following conclusions [8, 9]:

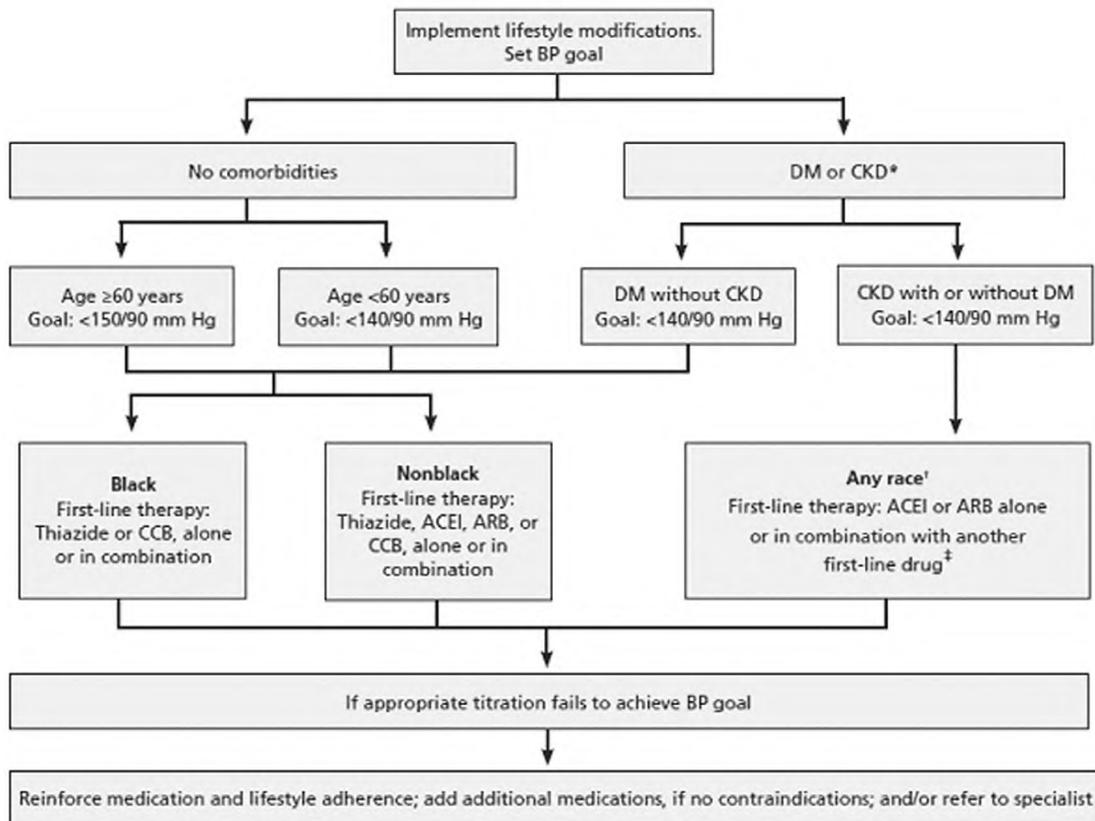
- To support the treatment of people-hypertensive persons aged 60 years or more, striving to achieve a BP of less than 150/90 mm Hg.PT.
- To support the treatment of people-hypertensive patients aged 30-59 years, striving to achieve DBP less than 90 mm Hg.PT.
- To maintain BP less than 140/90 mm Hg.PT. for people younger than 60 years (for this group there was insufficient evidence regarding the desired systolic BP) or for people up to 30 years (for this group there was insufficient evidence regarding the desired diastolic BP).
- To follow the same thresholds and goals for adult patients-hypertensive patients with diabetes or chronic kidney disease (CKD), not diabetic, just the same as for the general population with hypertension younger than 60 years.
- Offered for initial therapy in most patients with hypertension, the angiotensin-converting enzyme

inhibitors (ACEI), blockers of receptors of angiotensin (ARBS), calcium antagonists or calcium channel blockers (CCB), or thiazide diuretics as a reasonable and equal alternatives, thus rejecting the recommendation that thiazide diuretics should act as initial therapy (in accordance with the guidelines JNC 7).

- Displayed a clear signal to physicians: treat hypertension, from 150/90 mm Hg. in patients older than 60 years and from 140/90 mm Hg. for everyone else, and also to simplify the treatment, where the most important thing is that patients achieved therapeutic purposes, while closely observing them.
- To support the commencement of pharmacological treatment with ACE inhibitors, ARBS, BPC or thiazide diuretic in humans-hypertensive patients of non-African origin, including those who are accompanied by diabetes, there is a moderate evidence.
- Recommended as primary therapy, people-hypertensives of African descent, including among those who accompanied the SD, BPC or thiazide diuretics.
- To support the initial or additional antihypertensive therapy with ACE-I or ARBS in people with CKD,

with the aim of improving kidney function, there is a moderate evidence.

- For most patients, hypertensive patients, is expected to be shown the standard initial dose of selected pharmacological agents, increasing (or decreasing sometimes) slowly and stepwise, depending on age, response dynamics and needs of the patient.
- Optimal composition of antihypertensive treatment must ensure the effectiveness within 24 hours, one daily dose, at least with saving 50% of the maximum effect by the end of 24 hours.
- The physician should continue to evaluate the blood pressure at the patient-hypertensive and adjust the scheme and mode of treatment until you reach the therapeutic goal. If this goal cannot be achieved with 2 drugs, you need to add and to mark the third drug from the list, which the physician is guided in his daily work.
- Do not use ACEI + ARBS in the same patient is hypertensive.
- If goal BP cannot be reached using only the above-mentioned groups of drugs for any contraindications or need to use more than 3 drugs, it is the prerogative of the doctor, in his professional judgment, to recommend the use of other



ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; BP, blood pressure; CCB, calcium channel blocker; CKD, chronic kidney disease; DM, diabetes mellitus; JNC 8, Joint National Committee on Hypertension eighth report.

\* Treatment for other comorbidities is not specified.

† For patients with chronic kidney disease and proteinuria only.

‡ ACEI and ARB combinations should be avoided.

Fig. 2. Recommended JNC 8 algorithm for the management of AG

*antihypertensive drugs or alternative / additional methods.*

Guidelines JNC 8 offer recommendations based on evidence for the management of hypertension and should address the clinical needs of most patients [6, 7]. Like any other recommendation, Protocol or guidance these guidelines are not a substitute for clinical solutions medical practitioner and must include and consider the clinical characteristics and circumstances of each patient individually. For the management of hypertension in adults the recommended algorithm (fig. 2) is as follows [6, 17]:

### Conclusions.

Although drug treatment of hypertension is widely known, research around it is still remaining relevant, including the study of risk factors, as well as search for new options and combinations. There is a clear need for new therapeutic approaches especially to optimize the management of BP in patients with resistant hypertension [14, 16].

To mainstream medical treatment of hypertension JNC 8 has developed new guidelines for the management of hypertension in adults [4, 16]. On the other hand, the group of medical scientists are exploring new methods, such as decreased level of the enzyme (protein) GRK2 (G-protein receptor kinase 2), suppression of the carotid body or carotid body and renal sympathetic denervation that, from the subjective point of view of the authors, deserve special attention and have a real perspective for the treatment of resistant hypertension [11, 15].

The appointment of long-acting drugs are preferable because adherence to treatment from the patient in such cases it is better, costs less, control blood pressure is constant and smooth [3, 5]. In addition, this treatment provides protection against all risks of sudden death, myocardial infarction and stroke (acute cerebrovascular accident) due to a sudden increase in blood pressure after a night of sleep [4, 7].

New data on the treatment of hypertension and various optimal combinations, taking into account the characteristics of the patients, like the study of promising areas, especially in resistant arterial hypertension, are a minimum of knowledge about hypertension that need to be mastered to doctors working at the level of primary health care (PHC).

### Declaration of interest

*The authors declare that there is no conflict of interest that could be perceived as prejudicing the impartiality of this article.*

### Funding

*This article did not receive any specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sector.*

### REFERENCES

1. Vasquez Abanto J.E., Vasquez Abanto A.E. Diseases of the circulatory system in Medicine of Emergency Conditions // Materials of III All-Russian Conference "contradictions of modern cardiology: the controversial and unresolved issues" (7-8 November 2014). – Samara, 2014. — 170 p.

2. Vasquez Abanto J.E., Vasquez Abanto A.E. Practice of Medicine of Emergency Conditions // The newspaper "News of medicine and pharmacy" 15 (509) 2014. — P. 22-25.

3. The working group on the treatment of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). Recommendations for the treatment of hypertension. ESH/ESC 2013 Russian Journal of Cardiology 2014, 1 (105): 7-94.

4. Arguedas Quesada Jose Agustin. Guías basadas en la evidencia para el manejo de la presión arterial elevada en los adultos 2014 (JNC 8) // Actualización Médica Periódica (www.ampmd.com). Numero 152. Enero 2014 [Available in: <http://jama.jamanetwork.com/journal.aspx>].

5. Dulin BR, Haas SJ, Abraham WT, Krum H. Do elderly systolic heart failure patients benefit from beta blockers to the same extent as the non-elderly? Meta-analysis of > 12,000 patients in large-scale clinical trials. Am J Cardiol. 2005;95(7):896-8. [Available in: PubMed, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15781028>].

6. James P.A., Oparil S., Carter B.L., et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA. 2014;311:507-520. doi:10.1001/jama.2013.284427. [Available in: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1791497>].

7. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet. 2002; 360:1903-13 [Available in: PubMed, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12493255>].

8. Mahvan Tracy D. (PharmD), Mlodinow Steven G. (MD). JNC 8: What's covered, what's not, and what else to consider // The Journal of Family Practice (www.jffponline.com). Vol 63, No 10. October, 2014. — P. 574-584.

9. Marcano Pasquier, R. Las nuevas pautas del JNC 8 para el manejo de la hipertensiyn // www.medicinapreventiva.info. October 2014.

10. OMS/WHO. Preguntas y respuestas sobre la hipertensiyn. Marzo de 2013 [Available in: <http://www.who.int/features/qa/82/es/>].

11. Persell S.D. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. Hypertension. 2011; 57:1076-80 [Available in: PubMed, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14638619>].

12. Petrůk O., Zelinka T., Jůtrauch B., Rosa J., Jůomylová Z., Indra T., Turkovů H., Holaj R., Widimsků J Jr. Combination antihypertensive therapy in clinical practice. The analysis of 1254 consecutive patients with uncontrolled hypertension. J Hum Hypertens (Journal of Human Hypertension). 2015 Apr 2. doi: 10.1038/jhh.2015.24 [Available in: PubMed, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25833703>].

13. Reule Scott, Drawz Paul E. Heart Rate and Blood Pressure: Any Possible Implications for Management of Hypertension? // Curr Hypertens Rep. 2012 Dec; 14(6): 478-484. [Available in: PubMed, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3491126/>].

14. Sarafidis P.A., Bakris G.L. Resistant hypertension: an overview of evaluation and treatment. J Am Coll Cardiol. 2008; 52:1749-57 [Available in: PubMed, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sarafidis+P.A.%2C+Bakris+G.L.+Resistant+hypertension%3A+an+overview+of+evaluation+and+treatment>]

15. Takashi Kanaia, Henry Krum. Un tratamiento nuevo para una enfermedad antigua: tratamiento de la hipertensiyn arterial resistente mediante denervaciyn simpótica renal percutánea // Rev Esp Cardiol. 2013 [Available in: <http://www.revespcardiol.org/es/untratamiento-nuevo-una-enfermedad/articulo/90219244/#t0005>].

16. Tamayo M.C., Fernández-Núñez J.M., Mórteñez C.M. Crisis hipertensivas. En: Cordero J.A. y Hormeco R.M. Eds. Manual de urgencias y emergencias. Grupo de Urgencias y Atenciyn Continuada de la semFYC. SemFYC; 2008. — P. 27-34.

17. Weber Michael A. MD. Recently Published Hypertension Guidelines of the JNC 8 Panelists, the American Society of Hypertension/International Society of Hypertension and Other Major Organizations: Introduction to a Focus Issue of The Journal of Clinical Hypertension The Journal of Clinical Hypertension Vol 16. No 4, April 2014. DOI: 10.1111/jch.12308

**ГИПЕРТОНИЯ: ФАКТОРЫ РИСКА,  
ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА, JNC 8**

Васкес Абанто А.Э.<sup>1</sup>, Арельяно Васкес С.Б.<sup>2</sup>,  
Васкес Абанто Х.Э.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский университет  
имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

<sup>2</sup>Университет Сан-Педро,  
Академически-профессиональный  
отдел медицинской технологии,  
г. Чимботе, Перу

<sup>3</sup>Отделение НМП Оболонского района  
(Центр первичной медико-санитарной  
помощи № 2), г. Киев, Украина

**Резюме.** На уровне первичного звена оказания медицинской помощи, в частности в медицине неотложных состояний, отмечается высокий показатель вызовов по болезням кровообращения, среди которых преобладают вызовы по гипертонии. При этом, гипертония в качестве сопутствующего диагноза сопровождается практически каждый случаи вызова по болезням кровообращения. Количественный анализ обслуженных вызовов бригадой неотложной медицинской помощи по нозологическим единицам позволяет сделать вывод, что в основном обслуживаются вызовы по болезням органов кровообращения, гипертонической болезни с кризами, болезням органов дыхания, пищеварения и нервной системы. В процентном соотношении болезни органов кровообращения и гипертоническая болезнь с кризами относительно всех обслуженных вызовов, имеют (за 3-х годичный период) такие показатели: 40,84% и 25,74% соответственно. Наряду с дислипидемией гипертония является серьезнейшим фактором развития сердечно-сосудистых заболеваний и ухудшения их прогноза. Своевременная постановка диагноза "гипертония" часто связана с бдительностью врача – ведь клинически никаких жалоб может и не быть. Но на этом врачебная работа не заканчивается. Хотя сегодня основная масса пациентов предпочитает самолечение, в том числе и относительно гипертонии, работа по выбору индивидуального лечения является первостепенно важной составляющей. И здесь современный врач призван проявлять свое профессиональное медицинское искусство, подходя к этому с интегративной точки зрения. В целях актуализации медикаментозного лечения гипертонии JNC 8 разработал новые руководящие принципы для ведения гипертонии у взрослых. С другой стороны, группы ученых-медиков исследуют новые методы, такие, как снижение уровня фермента (белка) GRK2 (G-белок рецепторов киназы 2), подавление каротидного тела или каротидного гломуса и почечную симпатическую денервацию, что, с субъективной точки зрения авторов, заслуживают особого внимания и имеют реальную перспективу для лечения резистентной АГ.

**Ключевые слова:** гипертония, лечение гипертонии, сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска, кардиология, артериальное давление, JNC 8.

**ГИПЕРТОНІЯ: ФАКТОРИ РИЗИКУ,  
ЛІКУВАЛЬНА ТАКТИКА, JNC 8**

Васкес Абанто А.Е.<sup>1</sup>, Арельяно Васкес С.Б.<sup>2</sup>,  
Васкес Абанто Х.Е.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Національний медичний університет  
імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

<sup>2</sup>Університет Сан-Педро,  
Академічно-професійний відділ  
медичної технології, м Чімботе, Перу

<sup>3</sup>Відділення НМП Оболонського району  
(Центр первинної медико-санітарної  
допомоги № 2), м. Київ, Україна

**Резюме.** На рівні первинної ланки надання медичної допомоги, зокрема в медицині невідкладних станів, відзначається високий показник викликів по хворобах кровообігу, серед яких переважають виклики по гіпертонії. При цьому, гіпертонія супутнього діагнозу супроводжує практично кожен випадок виклику з хвороб кровообігу. Кількісний аналіз обслужених викликів бригадою невідкладної медичної допомоги по нозологічними одиницями дозволяє зробити висновок, що в основному обслуговуються виклики з хвороб органів кровообігу, гіпертонічної хвороби з кризами, хвороб органів дихання, травлення та нервової системи. У процентному співвідношенні хвороби органів кровообігу і гіпертонічна хвороба з кризами щодо всіх обслужених викликів, мають (за 3-х річний період) такі показники: 40,84% та 25,74% відповідно. Своєчасна постановка діагнозу "гіпертонія" часто пов'язана з пильністю лікаря – адже клінічно ніяких скарг може і не бути. Але на цьому лікарська робота не закінчується. Хоча сьогодні основна маса пацієнтів воліє самолікування, в тому числі і щодо гіпертонії, робота з вибору індивідуального лікування є першочергово важливою складовою. І тут сучасний лікар покликаний виявляти своє професійне медичне майстерність, підходячи до цього з інтегративної точки зору. З метою актуалізації медикаментозного лікування гіпертонії JNC 8 розробив нові керівні принципи для ведення гіпертензії у дорослих. З іншого боку, групи вчених-медиків досліджують нові методи, такі, як зниження рівня ферменту (білка) GRK2 (G-білок рецепторів кинази 2), придушення каротидного тіла або каротидного гломуса і ниркову симпатичну денервацію, що, з суб'єктивної точки зору авторів, заслуговують особливої уваги і мають реальну перспективу для лікування резистентної АГ.

**Ключові слова:** гіпертензія, лікування гіпертонії, серцево-судинні захворювання, фактори ризику, кардіологія, артеріальний тиск, JNC 8.

## ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 617.731-007.23-082

**ОБҐРУНТУВАННЯ МОДЕЛІ УПРАВЛІННЯ СИСТЕМОЮ  
МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ З АТРОФІЄЮ  
ЗОРОВИХ НЕРВІВ**

*Васюта Віра Анатоліївна,*  
e-mail: ophtal78@mail.ru

*Васюта В.А.*

*ДУ «Інститут нейрохірургії імені А.П. Ромоданова» НАМН України, м. Київ, Україна*

**Резюме.** Кількість хворих з порушенням зору в світі неухильно зростає. Особливе місце серед інвалідизуючої офтальмопатології посідає атрофія зорових нервів (АЗН). Тому система надання медичної допомоги даній категорії хворих потребує вдосконалення управлінських рішень. Метою нашого дослідження стало обґрунтування моделі управління системою медичної допомоги хворим з АЗН. Методологія дослідження базувалася на досвіді надання допомоги хворим з АЗН у відділі нейроофтальмології ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України». Проаналізовано дані 4000 хворих з АЗН, які направлялися для уточнення діагнозу та тактики лікування з медичних закладів усіх рівнів надання офтальмологічної допомоги (первинного, вторинного та третинного). Запропоновано модель управління системою медичної допомоги хворим з АЗН, яка має наступні елементи: організаційно-правовий, структурно-функціональний, ресурсно-економічний та враховує соціально-економічні умови регіону. Модель дозволить оптимізувати надання медичної допомоги даній категорії хворих.

**Ключові слова:** зоровий нерв, атрофія зорових нервів, модель управління, медична допомога, офтальмологія.

**Вступ.** Кожні п'ять секунд у світі сліпне одна доросла людина, кожну хвилину – дитина. Дані статистики неблаганні: в світі близько 285 мільйонів осіб страждає від порушень зору, з них 45 млн. сліпі й 240 млн. мають серйозні порушення зору [4]. Згідно з прогнозами, до 2020 р. їх число може подвоїтися, тобто незважаючи на значні успіхи у розвитку офтальмології, частота й тяжкість патології органу зору загалом не має тенденції до покращення [3].

Офтальмологічна служба в Україні перебуває в стадії реформування. Існують певні проблеми в системі надання офтальмологічної допомоги: 1) первинна ланка втрачає свою профілактичну направленість; 2) повільно впроваджуються стандартизовані алгоритми надання ефективної офтальмологічної допомоги; 3) неповне фінансування усіх напрямів роботи офтальмологічної служби; 4) збереження значної диспропорції в обсягах фінансування амбулаторно-поліклінічної та стаціонарної ланки медичної допомоги (20:80); 5) незадовільне медичне оснащення першої ланки офтальмологічної допомоги; 6) застарілі нормативи навантаження медичного персона-

лу; 7) відсутність міждисциплінарної наукової медичної програми підготовки кадрів. Усе це призводить до того, що до 2020 р. при збереженні існуючої системи надання офтальмологічної допомоги загальний рівень поширеності захворювань ока та його додаткового апарату збільшиться на 85,76% [2].

Серед важких інвалідизуючих офтальмологічних захворювань особливе місце посідає атрофія зорових нервів (АЗН), що пов'язано з важкістю захворювання, незворотнім зниженням зорових функцій, складністю лікування, високим рівнем інвалідності та зниженням працездатності. Ця офтальмопатологія належить до найбільш тяжких уражень нейрозорового апарату, можливість відновного лікування яких на сучасному рівні розвитку медицини залишається обмеженою [1]. Система надання медичної допомоги даній категорії хворих потребує удосконалення та ефективних управлінських рішень.

**Мета дослідження.** Зважаючи на викладене, метою нашого дослідження стало обґрунтування моделі управління системою медичної допомоги хворим з АЗН.

**Матеріали та методи.** Дослідження базується на системному підході, основними методами є: метод системного аналізу – для проведення кількісного та якісного аналізу проблем з надання медичної допомоги хворим з АЗН, описового моделювання – при розробці оптимізованої модель управління системою медичної допомоги хворим з АЗН. У дослідженні використано досвід надання допомоги хворим з АЗН у відділі нейроофтальмології ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України». Проаналізовано дані 4000 хворих з АЗН, які направлялися для уточнення діагнозу та тактики лікування з медичних закладів усіх рівнів надання офтальмологічної допомоги (первинного, вторинного та третинного). Системний підхід до вивчення основних недоліків у наданні медичної допомоги дозволив створити якісно нову модель управління системою медичної допомоги, виділивши основні напрямки та пріоритети.

**Результати дослідження.** Регіональний рівень надання медичної допомоги складається з великої кількості медичних закладів, які взаємодіють між собою. Основною важливою ланкою даного рівня є амбулаторно-поліклінічні заклади, в які звертається більшість хворих (понад 80%) при першому зверненні за медичною допомогою. Саме в амбулаторно-поліклінічні заклади звертаються вперше хворі з офтальмологічною патологією, в тому числі з приводу АЗН. Від якості першої консультації залежить подальша медична допомога хворим, її повнота, доцільність та обґрунтованість.

Нами запропонована модель управління системою медичної допомоги хворим з АЗН. Дана модель має наступні елементи: організаційно-правовий, структурно-функціональний, ресурсно-економічний та враховує соціально-економічні умови регіону. Організаційно-функціональні елементи управління системою медичної допомоги хворим з АЗН наведено у таблиці.

Основою організаційно-правового елементу є інтеграційний принцип лікувально-діагностичного процесу для забезпечення оптимальної взаємодії між лікарями суміжних спеціальностей. Дана взаємодія повинна здійснюватись як на рівні спеціалізованих державних та приватних офтальмологічних закладів, так і всередині самого лікувального закладу. Для направлення до лікарів суміжних спеціальностей пропонується надавати консультативний висновок, в якому вказується причина консультації (наприклад, «з метою виключення неврологічного етіологічного чинника», «новоутворень головного мозку», «дімієлінізуючого процесу» тощо). Після консультації хворий в обов'язковому порядку повертається до лікаря, який направив його на консультацію, що фіксується в амбулаторній карті хворого. Це правило має бути введене в усіх амбулаторно-поліклінічних закладах.

Аналіз медичної документації хворих виявив відсутність зв'язку між спеціалістами після проведення консультацій. Наприклад, хворий з низхідною АЗН унаслідок новоутворення головного мозку, прооперований нейрохірургом, не повертається до офтальмолога, який спостерігав його кілька років з помилковим діагнозом

«глаукома». Налагодження цієї ланки вважається нам украй необхідним, до того ж, не потребує значних витрат коштів та часу і дозволяє оптимізувати організаційні аспекти надання медичної допомоги хворим з АЗН.

Серед організаційно-правових аспектів, що забезпечують управління системою медичної допомоги, слід виділити наявність законодавчого забезпечення на державному та галузевому рівні. Реалізація інтеграційного принципу лікувально-діагностичного процесу має на меті забезпечення оптимальної взаємодії, послідовності та управління системою медичної допомоги хворим з АЗН. Інтеграційний принцип базується на визначенні статусу та функцій амбулаторних та стаціонарних медичних закладів, спеціалізованих офтальмологічних центрів та їх функціональної взаємодії (спеціалізованих державних, приватних офтальмологічних закладів, регіональних багатопрофільних медичних закладів).

Організаційно-правові аспекти нерозривно пов'язані з структурно-функціональними, які полягають у визначенні оптимальної мережі медичних закладів для забезпечення наступності діагностично-лікувального процесу хворих з АЗН, доцільності організації та обґрунтування структурно-функціональної моделі діяльності нейроофтальмологічних кабінетів, планування обсягів офтальмологічної допомоги. Враховуючи інтеграційний принцип лікувально-діагностичного процесу важливим є планування також обсягів та структури спеціалізованої офтальмологічної допомоги хворим з АЗН на основі визначення потреби в окремих видах медичної допомоги на різних рівнях її надання.

Ресурсно-економічний аспект в управлінні системою медичної допомоги хворим з АЗН на тлі недостатнього фінансування має базуватися на принципі інтенсивної оптимізації офтальмологічної допомоги при АЗН. Реалізація моделі діяльності нейроофтальмологічних кабінетів доцільна в рамках реорганізації наявних потужностей офтальмологічних підрозділів та спеціалізованих закладів. На основі розроблених нами диференційованих схем діагностики різних типів АЗН визначено потребу в окремих методах діагностики, що стало основою удосконалення матеріально-технічного забезпечення та використання ресурсів лікувально-діагностичного закладу.

Соціально-екологічні умови є невід'ємним елементом кожного із зазначених вище організаційно-правового, структурно-функціонального, ресурсно-економічного елементів. Стан здоров'я населення регіону, соціально-демографічний склад, рівень та спосіб життя, екологічні умови регіону, економічний розвиток регіону можуть виступати як факторами ризику розвитку офтальмологічної патології, так і потенціуючими факторами у ресурсному та організаційно-функціональному забезпеченні нейроофтальмологічної допомоги.

**Висновок.** Як бачимо, запропонована модель управління системою надання медичної допомоги хворим з АЗН включає всі аспекти цього процесу: організаційно-правовий, структурно-функціональний, ресурсно-економічний, а також враховує соціально-економічні умови регіону. Що стосується практичних рекомендацій з оптимізації моделі, одним із найважливіших завдань охорони

здоров'я України має стати подолання регіональних особливостей в доступності надання медичної допомоги, забезпечення повного охоплення хворих на АЗН стандартами діагностики й лікування, заснованих на доказовій медицині, незалежно від місця проживання в умовах єдиного медичного простору і, таким чином, досягти рівності в охороні здоров'я населення держави.

**Фінасування.** Це дослідження не отримало ніякої фінансової підтримки від державної, громадської чи комерційної організації.

У роботі немає ніякого конфлікту інтересів, який міг би завдати шкоди неупередженості дослідження.

## ОБОСНОВАНИЕ МОДЕЛИ УПРАВЛЕНИЯ СИСТЕМОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С АТРОФИЕЙ ЗРИТЕЛЬНЫХ НЕРВОВ

Васюта В. А.

ГУ «Институт нейрохирургии им. А.П. Ромоданова» НАМН Украины, Киев, Украина

**Резюме.** Количество людей с нарушениями зрения в мире в мире постоянно растет. Особое место среди инвалидизирующей офтальмопатологии занимает атрофия зрительных нервов (АЗН). Поэтому система оказания медицинской помощи данной категории больных требует усовершенствования управленческих решений. Целью исследования стало обоснование модели управления системой медицинской помощи больным с АЗН. Методология исследования базировалась на опыте предоставления помощи больным с АЗН в отделе нейроофтальмологии ГУ «Институт нейрохирургии им. А.П. Ромоданова НАМН Украины». Проанализированы данные 4000 больных с АЗН, направленных для уточнения диагноза и тактики лечения из медицинских учреждений всех уровней предоставления офтальмологической помощи (первичного, вторичного и третичного). Нами предложена модель управления системой медицинской помощи больным с АЗН, которая имеет следующие элементы: организационно-правовой, структурно-функциональный, ресурсно-экономический и учитывает социально-экономические условия региона. Представленная модель позволит оптимизировать оказание медицинской помощи данной категории больных.

**Ключевые слова:** зрительный нерв, атрофия зрительных нервов, модель управления, медицинская помощь, офтальмология.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Про затвердження Загальнодержавної програми «Здоров'я – 2020: український вимір»: проект Закону України [Електронний ресурс] // Офіційний сайт ВР України. – Режим доступу: [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/Pro\\_20120316\\_1.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/Pro_20120316_1.html).
2. Риков С. О. Наукове обґрунтування системи надання офтальмологічної допомоги населенню України: автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.02.03; 14.01.18 / С. О. Риков; Нац. мед. ун-т ім. О. О. Богомольця. – К., 2004. – 36 с.
3. Global burden of visual impairment and blindness / R. Bourne, H. Price, G. Stevens [et al.] // Arch. Ophthalmol. – 2012. – Vol. 130, N 5. – P. 645–647.
4. VISION 2020: The Right to Sight: a global initiative to eliminate avoidable blindness / L. Pizzarello, A. Abiose, T. Ffytche [et al.] // Arch. Ophthalmol. – 2004. – Vol. 122, N 4. – P. 615–620.

## JUSTIFICATION OF THE MANAGEMENT MODEL OF MEDICAL CARE TO PATIENTS WITH OPTIC ATROPHY

V. Vasyuta

State institution "Institute of Neurosurgery named after acad. A.P. Romodanov NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

**Summary.** The number of patients with visual impairment in the world is growing steadily. Among the serious ophthalmic disabling diseases special place occupies optic nerve atrophy (ANA). The system of care needs improvement and effective management decisions. Purpose of our study was to justify the management model of medical care to patients with ONA. Materials and methods. The study was based on the experience of providing care to patients with ONA in the department neuroophthalmology SI "Institute of Neurosurgery named after A.P. Romodanov NAMS of Ukraine". We analyzed data from 4000 patients with ONA, which were sent for further diagnosis and treatment strategy from medical institutions of all levels (primary, secondary and tertiary). We proposed a model management system of medical care patients with ONA. This model has the following elements: organizational, legal, structural and functional, resource economy and takes into account the socio-economic conditions of the region. The basis of organizational and legal integration element is the principle diagnostic and treatment process for optimal interaction between physicians related specialties. Studies management model of medical care to patients with ONA, presented its basic elements, which will optimize the medical assistance given category of patients.

**Key words:** optic nerve, optic nerve atrophy, management model, medical assistance, ophthalmology.

## ORIGINAL ARTICLE

UDC 616.831-006.328-091.8

# IMMUNOHISTOCHEMICAL EXPRESSION OF MMP-9 AND VEGF IN BENIGN AND MALIGNANT BRAIN MENINGIOMAS



Vanda Voteva,  
e-mail: vanda.voteva@yandex.ua

W. Voteva, S. Tertishniy

Zaporozhye State Medical University

**Key words:** meningioma, neoangiogenesis, MMP-9, VEGF.

**Introduction.** Meningiomas of the brain are generally benign slow growing tumors with favorable outcome, but in some cases they can recur and demonstrate unpredictable course, despite their benign histological structure. According to the classification of CNS tumors given by WHO 2007 edition, histological malignancy grade and proliferation index are one of the most important predictors of recurrence rate [1,2]. On the other hand, the extent of surgical resection is also an important factor, influencing on the risk of recurrence, which in turn depend upon the tumor localization, its relation to the adjacent anatomical structures, extent of invasion and peritumoral brain edema [2,3].

Little is known about mechanisms of meningiomas invasion into the surrounding structures to date. It is believed that expression of matrix metalloproteinases (MMPs) can be related with this process, especially the matrix metalloproteinase of 9 type (MMP-9) [4,5]. Matrix metalloproteinases are able to degrade proteins of extracellular matrix and basement membranes, playing the defining role in invasion and metastasis. The role of MMPs in invasion and metastasis of prostate, breast and lung cancer is reported in recent studies [6,7]. The tendency of increased expression of MMP-9 with increasing grade was revealed in meningiomas [8, 9].

Except the determinant influence on the invasive abilities of meningiomas, MMP-9 also has important relation to the neoangiogenesis. The growth of the tumor and its progression depends upon the formation new capillary network to the great extent, which happens because of secretion of different angiogenic substances by the tumor tissue and underlies the so called “angiogenic switch” [6,10]. MMP-9 is one of the crucial proangiogenic molecules, which induces this event in many neoplasms, especially in

meningiomas [5,9,10]. MMP-9 causes not only the degradation of the collagen IV in basement membranes, which promotes invasion and migration of endothelial cells, but also has an equally important indirect effects on the induction of new microvessel formation from preexisting capillaries. One of the mechanisms underlying the “angiogenic switch” is mobilization and activation of the angiogenic mitogens from matrix stores, this process is facilitated by MMP-9, which acts as an exceptionally potent nanomolar angiogenic factor, releasing vascular endothelial growth factor (VEGF) from matrices [6, 9].

The results of researches concerning the expression of MMP-9 and VEGF in benign and malignant meningiomas are controversial. Many authors directed their search towards detection of the relation between expression of MMP-9 and invasion or tumor grade or between expression of MMP-9 and microvessel density [5,9]. By the way, special attention should be devoted to the positive induction of neoangiogenesis caused by MMP-9 in case of growth factors recruitment, such as VEGF.

**Goal:** determination of the expression level of MMP-9 and VEGF in different subtypes of benign meningiomas and in anaplastic brain meningiomas, to establish the correlation between these markers.

**Materials and methods.** All specimens involved in this study were collected from 36 patients treated by neurosurgical resection of meningiomas. The age range was 25 to 75 years. All benign meningiomas revealed location on the convexity of the cerebral hemisphere. Among anaplastic meningiomas 60% had convexity location, 20% – supratentorial and 20% – parasagittal. In the samples we studied, 26 cases were benign meningiomas (grade I), among them 8 meningiomas were represented by meningothelial subtypes (n=8), 8 meningiomas – by fibroblastic (n=8),

transitional meningiomas comprised 10 cases (n=10). The histological type and grade of the specimens were classified according to the WHO 2007 standard [1]. Group of malignant meningiomas (grade III) consisted of 10 specimens (n=10) with 6 recurrent cases (n=6). Routine histological sections were cut from formalin fixed, paraffin embedded tissue and stained with hematoxylin and eosin (H&E).

The expression levels of MMP-9 and VEGF were measured by immunohistochemical staining and En Vision. Tissues were prepared as paraffin sections. Prior to immunohistochemistry, the sections were deparaffinized with xylene and rehydrated in graded ethanol. The sections were then prepared in a pressure cooker to 121°C for 2 minutes in citrate buffer solution (pH=6,0) to restore the antigen immunoreactivity. Endogenous peroxidase activity was blocked with 3% hydrogen peroxide, serum was then applied to prevent unspecific adherence of serum proteins. After the incubation with primary antibodies corresponding antigens were revealed using the DAB visualization. The expression level of VEGF was detected with the help of monoclonal antibodies *Mo a-Hu Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Clone VGI ("DAKO" – Denmark)*. The expression level of MMP-9 was determined using polyclonal antibodies *Rb a-Hu MMP-9 (92 kDa Collagenase IV) ("Thermo Fisher Scientific Inc." – USA)*. The result of every immunohistochemical reaction was assessed semiquantitatively by calculating percentage of positively stained cells in the standardized microscopic field of vision of the Axioplan 2 microscope ("Carl Zeiss" – Germany) under 200x field, in each case 200 cells were analyzed in 5 fields of vision.

The expression strength was analyzed and graded based on the positive ratio and intensity of immunoreactivity. The immunohistochemical score (IHS) for the MMP-9 and VEGF was evaluated semiquantitatively using the immunoreactive scale from 0 to 3 scores, according which 0 was equal to the absence of expression, 1 – weak immunoreactivity less than in 30% of cells, 2 – moderate diffuse expression in 31-60% of cells, 3 – strong diffuse expression more than in 60% of cells. High expression considered when IHS was 2 and more, low expression – when IHS was less than 2.

All statistical analyses were carried out using SPSS 17.0 software for Windows. The expression of MMP-9 and VEGF were expressed as the mean  $\pm$  standard deviation (mean  $\pm$  SD). Spearman's rank correlation coefficient test was applied for examining the correlations among the expressions of MMP-9 and VEGF. The association between the clinicopathological parameters and immunohistochemical results was analyzed with the Chi-square or Fisher's exact test (if N < 5). MMP-9 and VEGF expression were compared between benign meningiomas subtypes by using the Kruskal-Wallis H test and Mann-Whitney U test. Between

tumor grades these markers were compared by using the Mann-Whitney U test. P-values < 0.05 were regarded to be statistically significant.

**Results and discussion.** Most of the benign (grade I) meningiomas revealed positive immunoreactivity of MMP-9. Positive expression was mainly observed in the cytoplasm of tumor cells and in the majority of microvascular endothelial cells as brownish granules. The positively stained cells had flaky, spotty or scattered appearance. Meningiomas with the low expression level of MMP-9 comprised 53,85% of cases (14/26), medium and high expression level was detected in 46,15% of cases (12/26).

The highest expression level of MMP-9 was observed in the transitional subtypes of grade I meningiomas, the score was  $2,32 \pm 0,14$ . It was higher than the expression level of this marker in meningothelial subtypes, which in turn was  $1,95 \pm 0,21$ , but the difference was not statistically significant ( $p=0,191$ ). Fibroblastic subtypes were characterized by the less expression level of MMP-9 ( $1,75 \pm 0,18$ ), than meningothelial, but the results did not reach the statistical significance ( $p=0,423$ ). Only transitional subtypes revealed the statistically higher expression level of MMP-9 comparing to the fibroblastic tumors ( $p=0,016$ ). Other researches also noted presence of the differences between the immunoreactivity of this marker in benign meningiomas. Some authors reply that the highest expression level of MMP-9 is peculiar to the fibroblastic subtypes, as well as for the transitional ones [9,12], others suggest that the highest expression levels belong to the psammomatous and meningothelial subtypes, but they did not obtain the statistically significant results [13]. In our research any considerable differences were absent between the expression levels of MMP-9 in grade I meningiomas ( $p=0,062$ , Kruskal-Wallis H test), table 1.

What concerns VEGF expression, the majority of benign meningiomas showed low expression level of this marker in 69,23% of cases (18/26). Positive staining was noted both in the microvascular endothelial cell cytoplasm and in cytoplasm of tumor cells. The high expression level was present in 30,76% of grade I meningiomas (8/26). The highest expression level of VEGF was observed in the transitional subtypes of grade I meningiomas, the score was  $1,64 \pm 0,16$ , which is not controversial to the data obtained by other scientists [13,14]. It was considerably higher than the extent of expression in meningothelial subtypes (the score was  $0,85 \pm 0,08$ ),  $p=0,001$  and significantly higher than the expression level of VEGF in fibroblastic meningiomas ( $0,95 \pm 0,14$ ),  $p=0,003$ . There were no statistically significant differences between immunohistochemical score of VEGF among meningothelial and fibroblastic subtypes ( $p=0,530$ ). With the help of Kruskal-Wallis H test the expression level of VEGF was compared between different subtypes of benign

Table 1.

**The comparative analysis of the VEGF and MMP-9 expression level in different subtypes of benign meningiomas according to the Kruskal-Wallis H test (mean  $\pm$  SD)**

Immunohistochemical marker	Meningothelial subtype (mean $\pm$ SD)	Fibroblastic subtype (mean $\pm$ SD)	Transitional subtype (mean $\pm$ SD)	P
VEGF	0,85 $\pm$ 0,08	0,95 $\pm$ 0,14	1,64 $\pm$ 0,16	0,001
MMP-9	1,95 $\pm$ 0,21	1,75 $\pm$ 0,18	2,32 $\pm$ 0,14	0,062

meningiomas, the statistically significant data were established ( $p=0,001$ ), (table 1).

Anaplastic meningiomas represented high expression level of both antigens, the score for the MMP-9 was  $2,8\pm 0,8$  and  $2,08\pm 0,16$  for the VEGF. What is more, all specimens obtained from recurrent tumors revealed high expression level of MMP-9, which comprised 60% of cases (6/10). The positive staining was present as the brownish granules within the cytoplasm of tumor cells as well as in the cytoplasm of the endothelial cells lining microvessels. The positive immunoreactivity of VEGF in the endothelial cells of anaplastic meningiomas was noted in all cases, while cytoplasmic expression in tumor cells was absent in 40% of specimens (4/10). Comparative analysis of the MMP-9 expression between the grade I and grade III meningiomas established that malignant tumors were characterized by statistically higher expression levels of this marker than the benign ( $2,03\pm 0,1$  балів),  $p=0,001$ . The IHS of VEGF was also higher in the anaplastic meningiomas than in benign tumors ( $1,18\pm 0,09$ ), the result reached statistical significance ( $p=0,001$ ). The comparative analysis of the VEGF and MMP-9 expression between different grades is shown in the table 2.

The formation of new blood vessels during tumor growth is a highly orchestrated process that depends upon the balance between stimulating and inhibiting angiogenic factors and involves matrix remodelling, cell migration, and regulated adhesive interactions between vascular cells and with the extracellular matrix. It is known that MMP-9 can promote the induction of neoangiogenesis in an indirect way through the VEGF activation [6,9,10]. So MMP-9 is able to modulate the endothelial cells behavior, which acquires the migration and invasive capabilities. Except this, MMP-9 is also connected with the vascular mimicry – the process when the tumor cells obtain the properties of the endothelial cells and create the tubular network from new microvessels with the help of the VEGF and corresponding receptors for this growth factor [11].

Taking into account the mechanisms of the neoangiogenesis mentioned above we decided to establish the presence of the correlation between the expression level of the MMP-9 and VEGF in benign and anaplastic meningiomas. The researches conducted in recent years contain sparse data about the relationship of these markers. The investigation

provided by Barresi V. et al. [9] revealed the trend towards the correlation between the MMP-9 and VEGF, but results did not reach the statistical significance. Other authors found out that the considerable expression of both markers favored the incidence of the peritumoral brain edema due to the appearance of new pial blood vessels [13]. In our research the statistically significant relations were established between the expression levels of MMP-9 and VEGF in different histological subtypes of benign meningiomas as well as among the anaplastic meningiomas (table 3).

As the result of examination of the relationship between the clinicopathological variables and MMP9 expression it was found that the expression level of MMP-9 was associated with gender and recurrence. The association between the strong immunoreactivity of MMP-9 and the presence of recurrence is proved with the data obtained by other researchers [5, 8, 9]. In case of VEGF no statistically significant correlations were present except age (table 4).

**Conclusions.** 1. In benign meningiomas the low expression of MMP-9 was observed in 53,85% of cases, medium and high expression of MMP-9 was noted in 46,15% of meningiomas. At the same time statistical differences in the expression level of this marker among various subtypes were not found. The VEGF expression, conversely was significantly distinct between different histological subtypes of grade I meningiomas, with the highest immunoreactivity in the transitional tumors.

2. Anaplastic meningiomas were characterized by significantly higher expression levels of MMP-9 and VEGF than benign; besides, the expression of MMP-9 was associated with the tumor recurrence, which reflects the important role of this marker in the acquirement of invasive abilities by the tumor cells.

3. Using the correlation analysis it was detected that the statistically significant correlation exists between the MMP-9 and VEGF expression in meningiomas, which point to the association of this markers during the neoangiogenesis in brain meningiomas.

Prospects for further research in this area include exploring new interactions between potential angiogenic factors and inhibitors of neoangiogenesis in meningiomas. The data obtained in such researches can be used for the development of molecular targeted therapy of these tumors.

Table 2.

The expression level of the VEGF and MMP-9 in benign and malignant meningiomas according to the Mann-Whitney U test (mean  $\pm$  SD)

Histological grade	VEGF (mean $\pm$ SD)	P	Histological grade	MMP-9 (mean $\pm$ SD)	P
grade I	1,18 $\pm$ 0,09	0,001	grade I	2,03 $\pm$ 0,1	0,001
grade III	2,08 $\pm$ 0,16		grade III	2,8 $\pm$ 0,08	

Table 3.

Association between expressions of MMP-9 and VEGF in benign and malignant meningiomas using Spearman's correlation analysis

Histological grade and subtype	VEGF (mean $\pm$ SD)	MMP-9 (mean $\pm$ SD)	Spearman's correlation coefficient	P value
Meningothelial subtype (grade I)	0,85 $\pm$ 0,08	1,95 $\pm$ 0,21	+0,46	0,042
Fibroblastic subtype (grade I)	0,95 $\pm$ 0,14	1,75 $\pm$ 0,18	+0,73	0,001
Transitional subtype (grade I)	1,64 $\pm$ 0,16	2,32 $\pm$ 0,14	+0,59	0,002
Anaplastic meningiomas (grade III)	2,08 $\pm$ 0,16	2,8 $\pm$ 0,08	+0,43	0,033

**Correlation among VEGF, MMP-9 expression and clinicopathological parameters of patients with meningioma, investigated through Fisher's exact and Chi-squared tests**

Variable	MMP-9 expression		P	VEGF expression		P
	Low (0–2 score)	High (≥2 score)		Low (0–2 score)	High (≥2 score)	
<b>Gender</b>						
Male (n=6)	0	6	0,024	4	2	1,000
Female (n=30)	16	14		20	10	
<b>Age</b>						
<45 years (n=10)	6	4	0,285	10	0	0,015
≥45 years (n=26)	10	16		14	12	
<b>Grade</b>						
Grade I (n=26)	14	12	0,133	18	8	0,700
Grade III (n=10)	2	8		6	4	
<b>Invasion</b>						
Present (n=6)	2	4	0,672	4	2	1,000
Absent (n=30)	14	16		20	10	
<b>Recurrence</b>						
Present (n=6)	0	6	0,024	4	2	1,000
Absent (n=30)	16	14		20	10	

### REFERENCES

1. WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System / Eds D.N. Louis [et al.]. – Geneva, 2007. – 309 p.
2. Prognostic significance of Ki-67/MIB-1 proliferation index in meningiomas / S.H. Torp, C.F. Lindboe, B.H. Gronberg [et al.] // Clin. Neuropathol. – 2005. – Vol.24, № 4. – P. 170-174.
3. Meningioma grading: an analysis of histologic parameters / A. Perry, S.L. Stafford, B.W. Scheithauer [et al.] // Am. J. Surg. Pathol. – 1997. – Vol.21, № 12. – P.1455–1465.
4. Von Randow A.J. Expression of extracellular matrix degrading proteins in classic, atypical and anaplastic meningiomas / A.J. Von Randow, S. Schindler, D.S.Tews // Pathol. Res. Pract. – 2006. – Vol.202, № 5. – P. 365–372.
5. Increased co-expression of macrophage migration inhibitory factor and matrix metalloproteinase 9 is associated with tumor recurrence of meningioma / H. Quan, Zh. Song-Li, T. Xiao-Ying [et al.] // Int. J. Med. Sci. – 2013. – Vol.10, №3. – P. 276–285.
6. Farina A.R. Gelatinase B/MMP-9 in tumour pathogenesis and progression / A.R. Farina, A.R. Mackay // Cancers. – 2014, Vol.6, №1. – P. 240-296.
7. Krstic J. Transforming growth factor-beta and matrix metalloproteinases functional interplay in cancer; implications in epithelial to mesenchymal transition / J. Krstic, J.F. Santibanez // Cell Biol. Res. Ther. – 2014. – doi:10.4172/2324-9293.S1-004.

8. Expression of cell adhesion proteins and proteins related to angiogenesis and fatty acid metabolism in benign, atypical, and anaplastic meningiomas / A.T. Panagopoulos, C.L. Lancellotti, J.C. Veiga [et al.] // J. Neurooncol. – 2008. – Vol.89, №1. – P. 73–87.
9. MMP-9 expression in meningiomas: a prognostic marker for recurrence risk? / V. Barresi, E. Vitarelli, G. Tuccari [et al.] // J. Neurooncol. – 2011. – Vol.102, №2. – P. 189-196.
10. Barresi V. Angiogenesis in meningiomas / V. Barresi // Brain Tumor Pathol. – 2011. – Vol.28, №2. – P. 99-106.
11. Tubular network formation by adriamycin-resistant MCF-7 breast cancer cells is closely linked to MMP-9 and VEGFR-2/VEGFR-3 over-expression / A. Karoum, P. Mirshahi, A.-M. Faussat [et al.] // Mol. Cell. Pharmacol. – 2012. – № 685. – P. 1–7.
12. Expression of MMP-2 and -9 in short-term cultures of meningioma: influence of histological subtype / H.K. Rooprai, T.E. van Meter, S.D. Robinson [et al.] // Int. J. Mol. Med. – 2003. – № 12. – P. 977–981.
13. Role of VEGF and matrix metalloproteinase-9 in peritumoral brain edema associated with supratentorial benign meningiomas / E. Iwado, T. Ichikawa, H. Kosaka [et al.] // Neuropathology. – 2012. – Vol.32, №6. – P. 638-646.
14. Dharmalingam P. Vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis in various grades and subtypes of meningioma / P.Dharmalingam, VR Roopesh Kumar, S.K. Verma // Indian J. Pathol. Microbiol. – 2013. – V.56, №4. – P.349-354.

### ІМУНОГІСТОХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЕКСПРЕСІЇ MMP-9 ТА VEGF В ДОБРОЯКІСНИХ ТА ЗЛОЯКІСНИХ МЕНІНГІОМАХ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Вотєва В.Є., Тертишний С.І.

Запорізький державний медичний університет

**Резюме.** За допомогою імуногістохімічного методу дослідження нами була проаналізована експресія MMP-9 та VEGF в зразках доброякісних та злоякісних менінгіом, видалених під час нейрохірургічних операцій у 36 хворих. В результаті дослідження було встановлено, що анапластичні менінгіоми характеризуються достовірно вищими рівнями експресії MMP-9 та VEGF, ніж доброякісні, при цьому, рівень експресії MMP-9 пов'язаний з рецидивом пухлин. За допомогою кореляційного аналізу було виявлено, що між MMP-9 та VEGF існують достовірні прямі зв'язки.

**Ключові слова:** менінгіома, неангіогенез, MMP-9, VEGF.

### ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭКСПРЕССИИ MMP-9 И VEGF В ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ МЕНИНГИОМАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Вотєва В.Е., Тертышный С.И.

Запорожский государственный медицинский университет

**Резюме.** С помощью иммуногистохимического метода исследования нами была проанализирована экспрессия MMP-9 та VEGF в образцах доброкачественных и злокачественных менінгіом, удаленных во время нейрохирургических операций у 36 больных. В результате исследования было установлено, что анапластические менингиомы характеризуются достоверно большими уровнями экспрессии MMP-9 и VEGF, чем доброкачественные, при этом, уровень экспрессии MMP-9 связан с рецидивом опухолей. С помощью корреляционного анализа было выявлено, что между MMP-9 и VEGF существуют достоверные прямые связи.

**Ключевые слова:** менингиома, неангиогенез, MMP-9, VEGF.

## ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 616.61-036.12-036.17-08-06

# МІКРОБІОЛОГІЧНИЙ СПЕКТР У РАЗІ ІНФЕКЦІЇ МІСЦЯ ВИХОДУ КАТЕТЕРА ТЕНСКНОФФ ПРИ ПЕРИТОНЕАЛЬНОМУ ДІАЛІЗІ У ХВОРИХ З ТЕРМІНАЛЬНИМИ СТАДІЯМИ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК



Заводовський Євген,  
e-mail: zavodovsky.evgen@gmail.com

Заводовський Є. С.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

**Резюме.** Інфекційні ускладнення перитонеального діалізу є однією з провідних причин припинення перитонеального діалізу (ПД) та смертності у хворих, які отримують замісну ниркову терапію даним методом. Результати мікробіологічних досліджень у разі ІМВ не враховують її категорію і суттєво відрізняються за складом і частотою наявної мікрофлори. Мета роботи – визначити склад мікрофлори за різних категорій ІМВ при проведенні ПД у хворих з термінальними стадіями ХХН. Робота основана на результатах обстеження та лікування 141 хворого, які отримували замісну терапію методом ПД на базі відділення загальної хірургії та відділення нефрології Олександрівської клінічної лікарні м. Києва в період з 2007 р. по 2015 р. Протягом трьох років ІМВ виникла у 67 (47,5 %) хворих. Найчастішим збудником, який обумовлював ІМВ був *Staphylococcus aureus* – 48 (34,0 %) Другою за частотою збудник був *Staphylococcus epidermidis* – 19 (13,5 %). Не виявлено достовірних відмінностей між категорією ІМВ та частотою інфікування різними збудниками. Через ІМВ катетер був видалений у 12,1 % хворих. В усіх випадках ІМВ зі збудниками *Pseudomonas aeruginosa* катетер було видалено.

**Ключові слова:** перитонеальний діаліз, інфекція місця виходу, збудники, катетер Tenckhoff.

**Вступ.** Інфекційні ускладнення перитонеального діалізу (ПД) є однією з провідних причин припинення ПД та смертності у хворих, які отримують замісну ниркову терапію даним методом [1, 2]. Першорядними воротами інфекційного процесу є місце виходу катетера на шкірі. Інфекція місця виходу катетера (ІМВ) – інтегративне поняття, яке об'єднує різні категорії залежно від локалізації, поширеності та перебігу. Результати мікробіологічних досліджень у разі ІМВ не враховують її категорію і суттєво відрізняються за складом і частотою наявної мікрофлори.

**Мета роботи.** Визначити склад мікрофлори за різних категорій ІМВ при проведенні перитонеального діалізу у хворих з термінальними стадіями хронічної хвороби нирок.

**Матеріали та методи дослідження.** Робота основана на результатах обстеження та лікування 141 хворого, які отримували замісну терапію методом перитонеального діалізу на базі відділення загальної хірургії та відділення

нефрології Олександрівської клінічної лікарні м. Києва в період з 2007 р. по 2015 р.

Серед них було 83 (58,9 %) чоловіки та 58 жінок (41,1 %) у віці від 25 років до 75 років, в середньому 47,7±0,98 роки.

Середній вік чоловіків і жінок суттєво не відрізнявся і склав відповідно 47,51±1,26 роки, та 48,10±1,37 роки,  $p = 0,754$ .

Причинами хронічного захворювання нирок у хворих були: цукровий діабет – 58 (45,0 %) хворих, гіпертонічна хвороба – 39 (30,2 %), хронічний гломерулонефрит – 11 (8,5 %), інші захворювання – 16 (12,4 %) та урологічні захворювання – 5 (3,9 %), табл. 1.

Серед інших захворювань, що призвели до ХХН були: системний червоний вовчак (лупус нефрит) – 5 хворих (троє в основній групі і двоє в групі порівняння), тубулоінтерстиціальний нефрит – 6 хворих (по троє в кожній з груп), 5 хворих після токсичного ураження нирок (троє в

групі порівняння і двоє в основній групі). Структура причин ХХН відрізнялась у чоловіків і жінок ( $p=0,006$ ). Так, якщо у чоловіків ГХ у структурі причин ХХН складала 38,6%, то у жінок – 17,2%; водночас, у жінок був більшим відсоток гломерулонефрита (15,4%) проти 3,9% у чоловіків, табл. 2.

Стратифікація хворих за категорією катетерної інфекції здійснювали згідно міжнародних рекомендацій Advanced renal education programm (<http://www.advancedrenaleducation.com>) Based on criteria of J. Teixeira and N. Arias, Hospital Universitari “Germans Trias I Pujol”, Badalona, Barcelona, Spain за класифікацією Twardowski [3].

Катетеризацію черевної порожнини здійснювали за стандартною відкритою методикою в умовах операційної, під спінальною та за модифікованою методикою, що направлена на профілактику диспозиції катетера в черевній порожнині [4]. Застосовували катетер Tenckhoff з двома дакроновими манжетами.

Матеріалом для мікробіологічного дослідження служили виділення з місця виходу катетера, мазок зі шкіри навколо місця виходу катетера та пунктат ексудату навколо підшкірної муфти. Ідентифікацію збудників проводили за стандартною методикою після забарвлення за Грамом.

Частоту виникнення ІМВ оцінювали протягом трьох років.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою пакета статистичних програм SPSS 17.0 for Windows. Розраховували дискриптивну статистику, порівняння середніх значень виконували за допомогою параметричних та непараметричних методів залежно від характеру змінних. Кумулятивні частоти визначали за допомогою методу Каплан-Мейера.

**Результати.** Протягом трьох років ІМВ виникла у 67 (47,5%) хворих. Кумулятивна частота виникнення ІМВ

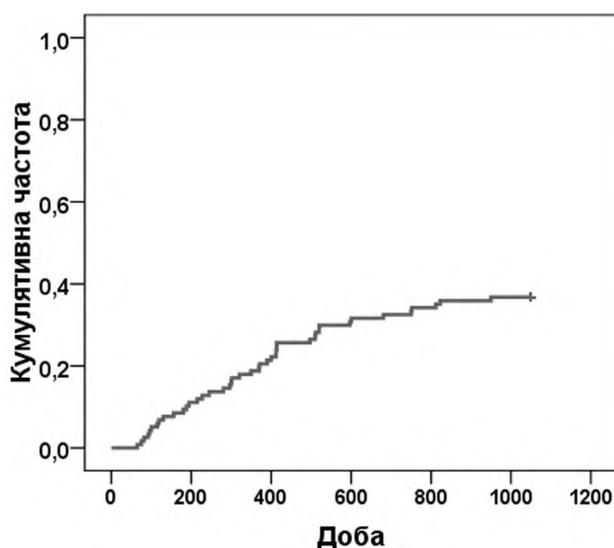


Рис. 1. Кумулятивна частота виникнення ІМВ катетера.

катетера (сумнівна, гостра і інфекція муфти) наведена на рис. 1.

Найчастішим збудником, який обумовлював ІМВ був *Staphylococcus aureus* – 48 (34,0%) Другою за частотою виявлення була інфекція, обумовлена *Staphylococcus epidermidis* – 19 (13,5%). Характер мікрофлори, що висівався з місця виходу катетера наведено в табл. 3

Аналіз мікрофлори, що висівалась залежно від категорії ІМВ наведено в табл. 4.

Не було достовірних відмінностей між категоріями ІМВ та за частотою інфікування *St. aureus* та *St. epidermidis* ( $p>0,05$ ). Водночас, *Ps. aeruginosa* зустрічалась достовірно частіше при інфекції муфти (28,5%),  $p=0,015$ . Слід зазначити, що Грам-негативні м/о та грибкові м/о виявлялись лише у разі гострої ІМВ, однак за частотою достовірних відмінностей між категоріями не було,  $p>0,05$ .

Монокультура мікрофлори відмічалась у 49 (73,1%) хворих. У решти – 18 (26,9%) хворих – асоціації мікроорганізмів, але не більше двох збудників.

У разі асоціацій збудників ІМВ в усіх хворих одним з мікроорганізмів був *St. aureus*.

Через ІМВ катетер був видалений у 17 (12,1%) хворих.

Збудники ІМВ, що стали чинниками видалення катетера у хворих були представлені *St. aureus* – 48 (34,0%) хворих, в тому числі у 9 (13,4%) випадках в асоціації: *Pseudomonas aeruginosa* – 2; *Staphylococcus epidermidis* – 3; грам негативні м/о – 2; грибкові м/о – 2. Два випадки

Таблиця 1. Причини ХХН в групах хворих

Причини ХХН	Група				Всього	
	Основна		Порівняння			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ЦД	29	42,6	32	43,8	61	43,3
ГХ	21	30,9	24	32,9	45	31,9
Гломерулонефрит	7	10,3	7	9,6	14	9,9
Інші захворювання	8	11,8	8	11,0	16	11,3
Урологічні захворювання	3	4,4	2	2,7	5	3,5
Всього	68	100,0	73	100,0	141	100,0

Таблиця 2.

Структура причин ХХН залежно від статі

Причини ХХН	Стать				Всього	
	Чол.		Жін.			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ЦД	32	38,6	29	50,0	61	43,3
ГХ	35	42,2	10	17,2	45	31,9
Гломерулонефрит	4	3,9	10	15,4	14	9,9
Інші	8	9,6	8	13,8	16	11,3
Урологічні	4	4,8	1	1,7	5	3,5
Всього	83	100,0	58	100,0	141	100,0

Таблиця 3.

Характер мікрофлори, що висівався з місця виходу катетера

Збудник	Абс.	%
<i>St. aureus</i>	48	34,0
<i>St. epidermidis</i>	19	13,5
<i>Ps. aeruginosa</i>	4	0,3
Грам негативні м/о	2	0,15
Грибкові м/о	4	0,3

Характер мікрофлори, що висівалася з місця виходу катетера залежно від категорії ІМВ

Збудник	Категорія ІМВ						Всього	
	Сумнівна, n=31		Гостра, n=29		Інфекція муфти, n=7			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
St. aureus	22	70,9	20	68,9	6	85,7	48	34,0
St. epidermidis	11	35,5	6	20,7	2	28,6	19	13,5
Ps. aeruginosa	–	–	2	6,8	2	28,5	4	0,3
Грам негативні м/о	–	–	2	6,8	–	–	2	1,5
Грибкові м/о	–	–	4	13,8	–	–	4	0,3

видалення катетера були обумовлені наявністю в монокультурі *Pseudomas aeruginosa* і один – *St. Epidermidis*.

Таким чином, в цілому наявність асоціації мікроорганізмів при ІМВ була пов'язана із більшою частотою видалення катетера (50,0 %) ніж монокультура збудника – (16,3 %),  $p=0,005$ .

Слід також зазначити, що в усіх випадках інфікування місця виходу катетера збудниками *Pseudomas aeruginosa* (незалежно від того чи в монокультурі, чи в асоціації) катетер було видалено.

#### Висновки

1. ІМВ найчастіше обумовлює *Staphylococcus aureus* – 48 (34,0 %); другою за частотою виявлення є інфекція, обумовлена *Staphylococcus epidermidis* – 19 (13,5%).

2. Частота інфікування *St. aureus* та *St. epidermidis* достовірно не відрізняється між категоріями ІМВ ( $p>0,05$ ); *Ps. aeruginosa* зустрічається достовірно частіше при

інфекції муфти (28,5%),  $p=0,015$ . Грам-негативні м/о та грибкові м/о виявлялися лише у разі гострої ІМВ, однак за частотою достовірних відмінностей між категоріями немає,  $p>0,05$ .

3. Наявність асоціації мікроорганізмів при ІМВ пов'язана із більшою частотою видалення катетера (50,0 %) ніж монокультура збудника – (16,3 %),  $p=0,005$ .

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Mary Anne Lizar Exit-site infections in continuous ambulatory peritoneal dialysis: a review. *Perit Dial Int, Vol. 11, pp 333-340, 1991*
2. ISPD Guidelines/Recommendations Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2010 update
3. Z. J. Twardowski and B. F. Prowant Current approach to exit-site infections in patients on peritoneal dialysis *Nephrol Dial Transplant (1997) 12: 1284-1295*
4. Мішалов В.Г., Гойда С.М., Заводовський Є.С., Маркулан Л.Ю., Кучма І.І. Профілактика диспозиції катетера Tenckhoff в черевній порожнині Хірургія України 1 (53) 2015 73.

### МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ СПЕКТР ПРИ ИНФЕКЦИИ МЕСТА ВЫХОДА КАТЕТЕР ТЕНСКНОФФ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДИАЛИЗА У БОЛЬНЫХ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Заводовский Е.С.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

**Резюме.** Работа основана на результатах обследования и лечения 141 больного, которые получали заместительную терапию методом ПД на базе отделения общей хирургии и отделения нефрологии Александровской клинической больницы г. Киева в период с 2007 г. по 2015 г. В течение трех лет ИМВ возникла у 67 (47,5%) больных. Наиболее частым возбудителем, который вызывал ИМВ был *Staphylococcus aureus* – 48 (34,0%). Второй по частоте возбудитель был *Staphylococcus epidermidis* – 19 (13,5%). Не выявлено достоверных различий между категорией ИМВ и частотой инфицирования различными возбудителями. По причине ИМВ катетер удален у 12,1% больных. Во всех случаях ИМВ с возбудителями *Pseudomas aeruginosa* катетер был удален.

**Ключевые слова:** перитонеальный диализ, инфекция места выхода, возбудители, катетер Tenckhoff.

### MICROBIOLOGICAL SPECTRUM IN CASE OF TENCKHOFF CATHETER EXIT SITE INFECTION AT PERITONEAL DIALYSIS IN PATIENTS WITH END-STAGE RENAL DISEASE

Y. Zavadovskyi

Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

**Summary.** The work is based on the results of examination and treatment of 141 patients treated with renal replacement therapy by PD at the Department of General Surgery and Department of Nephrology of the Oleksandrivska clinical Hospital in Kyiv in the period from 2007 to 2015. Within three years ESI occurred in 67 (47.5%) patients. The most common pathogen in ESI was *Staphylococcus aureus* – 48 (34.0%) the second most frequently pathogen was *Staphylococcus epidermidis* – 19 (13.5%). There were no significant differences between categories of ESI and the frequency of infection by various pathogens. After ESI catheter was removed in 12.1% of patients. In all cases of ESI caused by *Pseudomas aeruginosa* catheter was removed.

**Key words:** peritoneal dialysis, exit site infection, pathogens, catheter Tenckhoff/

## ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

УДК 616.127-004 – 005.23

# СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ТЕРАПИИ КОМБИНАЦИЕЙ БИСОПРОЛОЛА С ИВАБРАДИНОМ И МОНОТЕРАПИИ БИСОПРОЛОЛОМ НА СИСТОЛИЧЕСКУЮ ФУНКЦИЮ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА, ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ С УМЕРЕННО СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА



Кацитадзе Игорь Юрьевич,  
e-mail: katsitadze@ukr.net

Кацитадзе И.Ю.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

**Резюме.** В данное слепое с параллельными группами исследование было включено 78 больных в возрасте < 60 лет ( $54 \pm 2,3$ ) с синусовым ритмом > 70 ударов в минуту с ИБС (стабильная стенокардия CCS класса I-II), документально фиксированным ИМ > 3 месяцев, мягкой гипертензией и приблизительной ФВ 38-45 %, принимавших ингибиторы АПФ и ББ 2,5 мг / д. В группе 1 ( $n = 40$ ) БС был дотитрован до 5 мг / д и Ив был добавлен (с 5 мг до 7,5 мг два раза,  $12,4 \pm 0,49$  мг / с), в группе 2 ( $n = 38$ ) БС титровался до 10 мг / д ( $9,1 \pm 0,35$  мг / д). В начале исследования (M0) и 2-х месяцев (M2), больным проводили тредмил-тест – ТТ (протокол Брюс), измеряли ФВ, скорости движения митрального кольца, соотношение скорости потока к скорости кольца (были оценены  $E / E'$ ) по помощи ТДИ, а также определяли плазменный NT proBNP методом ИФА. ЧСС покоя и систолическое АД были одинаковыми в обеих группах на M0 ( $78,6 \pm 3,59$  против  $81,4 \pm 3,7$  уд и  $135,4 \pm 5,8$  против  $132,4 \pm 5,8$  мм рт. в.), и на M2 ( $66,4 \pm 2,93$  против  $64,9 \pm 2,91$  уд и  $124,2 \pm 5,4$  против  $125,2 \pm 5,7$  мм рт.ст.,  $p > 0, 05$ ). Усталость и / или одышка преобладали в причинах остановки ТТ в обеих группах на M0 (55% против 47,5 %) и на M2 (68,6 % против 60 %).

**Ключевые слова:** частота сердечных сокращений, сердечная недостаточность, толерантность к физической нагрузке, бисопролол, ивабрадин

**Введение.** Уровень частоты сердечных сокращений (ЧСС) – один из ключевых механизмов, определяющих характер клинических проявлений и течения хронической ишемической болезни сердца (ХИБС). Высокая ЧСС является независимым предиктором неблагоприятного прогноза у больных артериальной гипертензией (АГ), ИБС и хронической сердечной недостаточности (ХСН), а применение бета-адреноблокаторов (ББ) у больных с инфарктом миокарда (ИМ) и ХСН, прежде всего через уменьшение ЧСС, снижает риск повторного ИМ, сердечно-сосудистой, внезапной смерти и смерти от любых причин. ББ являются препаратами выбора для контроля ЧСС у такой категории боль-

ных, вместе с тем, их применение может быть ограничено рядом неблагоприятных эффектов. К таким эффектам можно отнести влияние на артериальное давление (АД) и жесткость артериальных сосудов. Скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) как маркер артериальной жесткости является независимым предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и общей смертности при различных заболеваниях, включая ИБС. Неблагоприятное влияние повышенной артериальной жесткости на характер течения и прогноз заболевания опосредуется через изменение давления в аорте – центрального АД. Повышенный уровень ЧСС наряду с АГ и другими факторами риска рассматрива-

ется в качестве важной причины повышения артериальной жесткости, а ББ уменьшают параметры артериальной ригидности у данной категории больных. Ассоциация снижения ЧСС с улучшением прогноза у пациентов со стабильной ИБС, ХСН II-IV класса по NYHA со сниженной ФВ и синусовым ритмом  $>70$  уд/мин, была подтверждена результатами многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований BEAUTIFUL (с анализом в подгруппах) [3], и SHIFT [4]. В обоих из них уменьшение ЧСС, в качестве терапевтической цели, была достигнута путем добавления к стандартной терапии, включающей максимально переносимой дозы ББ, ивабрадина – специфического ингибитора водителя ритма синусового узла. Мы, однако, предположили, что целенаправленное использование такой комбинации препарата для контроля ЧСС, по сравнению с терапией полной дозы ББ, может иметь определенные гемодинамические преимущества в связи с менее выраженным отрицательным инотропным и сосудосуживающим эффектами низкой дозы ББ.

Цель работы – оценить влияние контроля частоты сокращений сердца с помощью комбинации бисопролола и ивабрадина по сравнению с монотерапией более высокими дозами бисопролола на систолическую функцию левого желудочка, показатели центральной гемодинамики у больных ХИБС с умеренно сниженной фракцией выброса.

**Материал и методы.** В данное открытое проспективное исследование в параллельных группах со слепыми конечными точками было включено 78 пациентов ХИБС (средний возраст  $54 \pm 2,3$  лет), с документированным ИМ в анамнезе и умеренной (NYHA I-II) ХСН с ФВ 35-45%, которые находились на стационарном лечении в кардиологических отделениях Александровской клинической больницы города Киева или диспансерном наблюдении в поликлиническом отделении больницы в 2009–2014 годах. Критерии включения: перенесенный задокументированный ОИМ  $> 3$  мес, возраст  $<60$  лет, синусовый ритм  $>70$  уд/мин, I-II ФК стабильной стенокардии Канадского кардиологического общества (или отсутствие), артериальная гипертензия I-II степени (или отсутствие), ФВ 35-45%, СД2 типа легкого течения (или отсутствие) прием стабильных доз ингибиторов АПФ, а также, при наличии показаний, диуретиков, отсутствие терапии ББ или прием Бс  $2,5$  мг/д  $\geq 1$  месяца до скрининга. Все пациенты получали также стабильные дозы аспирина и статинов. Критерии исключения: декомпенсация ХСН и СД, частая экстрасистолия, желудочковая экстрасистолия высоких градаций, фибрилляция предсердий, наличие АВ-блокад, ЧСС  $<60$  уд/мин, офисное плечевое систолическое артериальное давление (САД)  $<90$  или  $> 150$  мм рт ст, сывороточный креатинин  $>150$  мкмоль/л, серьезные сопутствующие заболевания, в том числе декомпенсированный и / или инсулинозависимый сахарный диабет. Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации 1964 года с изменениями, внесенными в Вашингтоне, 2002 г. и одобренные этическими комитетами.

Пациенты были рандомизированы в 2 группы. В группе 1 ( $n = 40$ ) БС титровался до  $5$  мг/д и добавлялся ивабрадин (“Кораксан”, Servier, Франция) в стартовой

дозе  $5$  мг 2 р/день с переходом до  $7,5$  мг 2 р/день через 2 недели в случае хорошей переносимости и при сохраненной ЧСС выше  $70$  уд/мин (средняя суточная доза составила  $12,4 \pm 0,49$  мг). В группе 2 ( $n = 38$ ) БС титровали до  $10$  мг/д или максимально переносимой дозы (средняя суточная доза составила  $9,1 \pm 0,35$  мг).

Клинические и демографические характеристики пациентов в обеих группах на момент включения в исследование существенно не отличались ( $p > 0,05$ ) и представлены в таблице 1.

В начале исследования (M0) и через 2 месяца (M2) пациенты были обследованы в соответствии с протоколом исследования, что включало в себя медицинский осмотр, измерение офисного АД и ЧСС (по данным ЭКГ в 12 отведениях), суточный мониторинг ЭКГ, ЭХО КГ, измерение показателей центральной гемодинамики по методике аппланационной тонометрии. Двухмерную эхокардиографию проводили на ультразвуковом сканере Aloka Pro Sound 5000 (Япония) с функцией импульсного тканевого доплера (ИТД) (датчик с частотой  $2,5-4,0$  МГц) с одновременной регистрацией электрокардиограммы. Измерения осуществляли согласно рекомендациям Американского общества эхокардиографии [3, 12, 16]. Конечнодиастолический и конечносистолический объемы ЛЖ и их индексы относительно площади поверхности тела (конечнодиастолический индекс – КДИ и конечносистолический индекс – КСИ) оценивали по методу Симпсона [16]. По этим данным определяли ФВ ЛЖ.

В число анализируемых показателей включили толщину задней стенки (ТЗС) ЛЖ. С помощью импульсно-волнового доплера исследования измеряли скорости трансмитрального кровотока в апикальной четырехкамерной позиции посредством установки пробного объема на уровне створок митрального клапана): скорость раннего диастолического наполнения (Е) ЛЖ, скорость позднего диастолического наполнения (А) ЛЖ. При этом определяли также время замедления раннего диастолического наполнения (DT) ЛЖ и время изоволюмического расслабления (IVRT) ЛЖ [11, 13].

Систолической скоростью соответствующего сегмента МК считали максимальную скорость при движении МК в направлении верхушки сердца. Измерения проводили в трех последовательных сердечных циклах. Контрольный объем размером  $2$  мм устанавливали под контролем двухмерного изображения в 4-камерной апикальной стандартной позиции в зоне МК, прилегающей к базальным отделам межжелудочковой перегородки (Ssept) и латеральной стенки (Slat) ЛЖ, в 2-камерной апикальной стандартной позиции – в зоне МК, прилегающей к базальным отделам передней (Sant) и нижней (Sinf) стенок ЛЖ. Также измеряли показатели диастолического, скорость раннего (E') диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана. Использовали средние арифметические значения трех последовательных циклов, также рассчитывали показатели E/A, E/E' (соотношения скорости раннедиастолического трансмитрального потока E и раннедиастолического движения атерального сегментов МК). Показатели центральной гемодинамики, а именно, аортальное САД и ДАД, аугментационное давление (АугмД), индекс аугментации (ИА),

скорость пульсовой волны (СПВ) были измерены с помощью прибора Sphygmo Cor ("Atcor Medical", Australia). Суточный мониторинг ЭКГ проводили с помощью системы Digi Trak-Plus 24, Zymed, Phillips (США) с определением среднесуточной, минимальной, максимальной, дневной (07:00-23:59) и ночной (00:00-06:59) ЧСС, а также количества желудочковых и наджелудочковых экстрасистол.

Статистический анализ результатов исследования выполняли с использованием Microsoft Excel 2010 и пакета статистического анализа SPSS. Для оценки достоверности различий средних величин изучаемых показателей в группах сравнения использовали непараметрические критерии: для связанных выборок – критерий Вилкоксона, для независимых – Манна-Уитни.

**Результаты и их обсуждение.** У пациентов, рандомизированных в наше исследование, не наблюдалось существенных нежелательных явлений включая возможные сердечно-сосудистые осложнения, летальных случаев не было.

Через 2 месяца в обеих группах пациентов "офисное" ЧСС в покое достоверно снизилось в сравнении с начальными показателями ( $p < 0,01$ ) без достоверного различия между группами ( $p > 0,05$ ). Брахиальное САД и ДАД в обеих группах существенно не изменились ( $p > 0,05$ ).

Исходные средние значения КДИ и КСИ не отличались в обеих группах и существенно не изменились к М2 ( $p > 0,05$ ), также отсутствовала и существенная динамика ФВ ( $p > 0,05$ ), что показано в таблице 2.

По данным анализа показателей трансмитрального кровотока выявлено, что у большинства пациентов обеих групп (32 больных (83%) и 31 больной (80%) отмечался релаксационный тип диастолической дисфункции ЛЖ по R. A. Nishimura, A. J. Tajik [13], у остальных пациентов был псевдонормальный тип.

Анализируя средние величины к концу второго месяца, наблюдалось достоверное уменьшение DT и отношения E/A ( $p < 0,05$ ) в основной группе и отсутствие динамики IVRT в контрольной группе.

По результатам тканевой доплерографии, представленным в таблице 3, основная и контрольная группы не отличались по исходящим величинам показателей S

(S'мжп, S'лат, S'зад и S'перед), а также соотношению E/E' ( $p > 0,05$ ).

В основной группе к М2 наблюдалось снижение соотношения E/E' (на 15% от исходного,  $p < 0,01$ ), а также достоверное увеличение Sлат, Sмжп, Sперед соответственно на 10,7%, 7,0%, 11,8% (все  $p < 0,01$ ), в то время, как в контрольной группе достоверных изменений не наблюдалось ( $p > 0,05$ ).

Также свидетельствовать о преимуществах комбинированной терапии ивабрадином и  $\beta$ -АБ по сравнению с монотерапией  $\beta$ -АБ в отношении сегментарной систолической функции миокарда ЛЖ и его диастолической функции может полученное увеличение показателей систолических скоростей S'лат, S'мжп, S'перед ( $p < 0,01$ ), и снижение соотношения E/E' (табл.3), которое наблюдалось в основной группе, по сравнению с контрольной к М2.

Пациенты обеих групп достоверно не отличались по показателям аортального САД, АугмД, ИА и СПВ (как каротидо-радиальной, так и каротидо-фemorальной, СПВкр и СПВкф) (все  $p > 0,05$ ), что представлено в таблице 4.

Спустя 2 месяца лечения наблюдалось достоверное снижение показателей аортального САД, АугмД и ИА в основной группе (соответственно с  $126 \pm 5,69$  до  $108 \pm 4,89$  мм.рт.ст ( $p < 0,05$ ), с  $6,8 \pm 0,31$  до  $4,8 \pm 0,22$  мм.рт.ст. ( $p < 0,01$ ), с  $18,2 \pm 0,82$  до  $12,6 \pm 0,56\%$  ( $p < 0,05$ ), в то время, как никаких изменений не наблюдалось в группе контроля ( $p > 0,05$ ). Также к М2, отмечалось достоверное уменьшение СПВкр и СПВкф в основной группе ( $11,7 \pm 0,45$  против  $8,7 \pm 0,3$  и  $8,6 \pm 0,41$  против  $6,6 \pm 0,22$  м/с, все  $p < 0,01$ ), в контрольной группе данных достоверных изменений не было ( $p > 0,05$ ) (таблица 4).

Таким образом, можно предположить, что у пациентов с ХИБС и умеренно сниженной ФВ, комбинация ивабрадина и Бс в меньшей степени приводит к периферической вазоконстрикции, чем монотерапия Бс, и, соответственно, обладает менее выраженным отрицательным инотропным эффектом.

По данным суточного мониторирования ЭКГ, у пациентов обеих групп в начале исследования регистриро-

Таблица 1.

Клиническая характеристика групп

Показатель	Основная группа (n=40)	Контрольная группа (n=38)
Возраст (M±m), года	53,2±2,38	54,1±2,46
Мужчины	31 (78%)	29 (76%)
Индекс массы тела (M±m), кг/м <sup>2</sup>	26,1±1,27	26,9±1,28
Время от последнего ИМ (M±m), года	0,85±0,04	0,9±0,04
Артериальная гипертензия	40 (100%)	38 (100%)
Сахарный диабет	8 (20%)	8 (21%)
ФК стабильной стенокардии:		
I	15 (38%)	18 (47%)
II	25 (62%)	20 (53%)
Стадия хронической СН:		
I	8 (20%)	8 (21%)
IIА	32 (80%)	30 (79%)
ЧСС (M±m), в 1 мин.	78,6±3,59	81,4±3,7
САД (M±m), мм рт. ст.	135,4±5,8	132,4±5,8
ДАД (M±m), мм рт.ст	79,5±3,3	80,2±3,4
ФВ ЛЖ, %	42,0±1,9	41,7±2,0
Толщина задней стенки ЛЖ (M±m), см	1,11±0,09	1,14±0,09

валось сопоставимое ЧСС, как минимальное (ЧСС<sub>мин</sub>), среднее (ЧСС<sub>ср</sub>) и максимальное (ЧСС<sub>макс</sub>), так среднее дневное (ЧСС<sub>д</sub>) и среднее ночное (ЧСС<sub>н</sub>) (все  $p > 0,05$ ). Через 2 месяца лечения, у пациентов как основной, так и контрольной группы наблюдалось достоверное уменьшение ЧСС<sub>мин</sub> на 12% и 21% ( $p < 0,05$  и  $p < 0,001$  соответственно), ЧСС<sub>ср</sub> на 17% и 16% (все  $p < 0,001$ ), ЧСС<sub>макс</sub> на 13% и 14% (все  $p < 0,01$ ). Динамика снижения ЧСС<sub>мин</sub> в контрольной группе была более выраженная по сравнению с основной группой ( $p < 0,05$ ), что объясняется прямой зависимостью эффективности ивабрадина и величины стартовой ЧСС (таблица 5).

Как видно в таблице 5, показатели как средней ночной, так средней дневной ЧСС в обеих группах к М2 достоверно снизились при отсутствии различия между группами (все  $p > 0,05$ ), в тоже время, степень снижения ЧСС<sub>н</sub> в контрольной группе имеет более высокую достоверность, чем в основной.

В основной и контрольной группах в начале исследования наблюдалось сопоставимое число желудочковых

и наджелудочковых экстрасистол (46,1±2,7 против 44,1±2,4 и 31,6±2,5 против 26,9±1,7 соответственно,  $p > 0,05$ ). Через 2 месяца, в контрольной группе регистрировалось достоверно меньше желудочковых экстрасистол, чем в начале исследования ( $p < 0,01$ ) и достоверно меньше, чем в основной группе (37,7±2,0 против 45,7±2,4,  $p < 0,01$ ). Динамика снижения числа суправентрикулярных экстрасистол как в основной группе (31,6±2,5 против 28,7±2,2,  $p < 0,01$ ), так и в контрольной (26,9±1,7 против 16,9±1,3,  $p < 0,001$ ) достоверно сохранялась к М2, но была более выражена в группе контроля ( $p < 0,01$ ), что подтверждает более выраженные антиаритмические эффекты Бс в сравнении с ивабрадином.

Эпизодов фибрилляции предсердий по данным суточного ЭКГ мониторинга зафиксировано не было ни в контрольной, ни в основной группах.

#### Выводы

1. У пациентов <60 лет с ХИБС и умеренно сниженной ФВ эквивалентным контролем ЧСС в покое через 2 месяца, лечение комбинацией ивабрадина и биспроло-

Таблица 2.

Динамика показателей систолической и диастолической функции ЛЖ в покое (M±m)

Показатель	Основная группа (n=40)		Контрольная группа (n=38)	
	M0	M2	M0	M2
ЧСС, уд/мин	78,6±3,59	66,4±2,93**	81,4±3,7	64,9±2,91**
САД, мм.рт.ст	135,4±5,8	124,2±5,4	132,4±5,8	125,2±5,7
ДАД, мм.рт.ст	79,5±3,3	77,1±2,8	80,2±3,4	79,7±3,2
КДИ, мл/м2	83,9±3,7	84,0±3,7	84,2±3,7	85,1±3,9
КСИ, мл/м2	48,5±2,2	47,1±2,0	49,7±2,2	48,1±2,2
УИ, мл/м2	35,2±1,6	37,1±1,8	35,1±1,5	37,1±1,6
ТЗС, см	1,11±0,09	1,12±0,09	1,14±0,09	1,13±0,09
ФВ, %	42,0±1,9	44,1±2,3	41,7±2,0	44,6±2,3
ЛП, см	4,2±0,24	4,3±0,24	4,2±0,20	4,2±0,21
ПЖ, см	2,5±0,20	2,5±0,30	2,5±0,10	2,4±0,10
IVRT, мс	105,2±4,4	99,1±4,3	106,4±4,4	103,7±4,5
DT, м/с	242±11,7	224±9,9*	239±11,0	230±10,6
E/A, усл. ед.	0,88±0,03	0,98±0,06*	0,89±0,04	0,91±0,04

\*-  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$  – относительно M0

Таблица 3.

Динамика показателей миокардиальной функции ЛЖ по данным импульсной тканевой доплерографии

Показатель	Основная группа (n=40)		Контрольная группа (n=38)	
	M0	M2	M2	M0
E/E', усл.ед	9,5±0,51	8,2±0,38**##	9,4±0,4	9,5±0,52
S' мжп, см/с	6,48±0,38	6,97±0,41**##	6,33±0,31	6,47±0,36
S' перед, см/с	6,08±0,18	7,2±0,36**##	5,94±0,26	6,1±0,29
S' зад, см/с	8,21±0,33	8,47±0,4	8,39±0,38	8,43±0,39
S' бок, см/с	7,32±0,35	8,11±0,4**#	7,46±0,29	7,61±0,38

\*-  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$  относительно M0;

#  $p < 0,05$ , ##  $p < 0,01$  относительно контрольной группы

Таблица 4.

Динамика показателей центральной гемодинамики по данным апplanationной тонометрии (M±m)

Показатель	Основная группа (n=40)		Контрольная группа (n=38)	
	M0	M2	M2	M0
Аортальное САД, мм.рт.ст.	126±5,69	108±4,89#	128,2±5,77	114,6±5,16
АугмД, мм.рт.ст.	6,8±0,31	4,8±0,22##*	7,1±0,32	6,4±0,29
ИА, %	18,2±0,82	12,6±0,56##*	18,7±0,84	16,5±0,75
СПВкф, м/с	8,6±0,41	6,6±0,22##**	8,5±0,27	8,8±0,30
СПВкр, м/с	11,7±0,45	8,7±0,30##**	12,1±0,50	11,8±0,50

# -  $p < 0,05$ , ## -  $p < 0,01$  относительно M0; \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$  относительно контрольной группы.

Динамика показателей ЧСС по данным суточного холтеровского мониторинга (M±m)

Показатель	Основная группа (n=40)		Контрольная группа (n=38)	
	M0	M2	M2	M0
ЧСС <sub>мин</sub> , уд/мин	63,5±3,1	56,1±2,6##*	62,6±2,8	49,4±2,4###
ЧСС <sub>ср</sub> , уд/мин	79,1±3,4	66,1±3,3###	79,9±3,5	66,8±3,1###
ЧСС <sub>макс</sub> , уд/мин	151,3±7,9	131,7±5,8###	146,3±7,0	125,6±6,1##
ЧСС <sub>д</sub> , уд/мин	88,1±3,7	72,4±3,2###	92,6±4,4	76,2±3,6###
ЧСС <sub>н</sub> , уд/мин	66,1±2,8	60,3±2,6#	63,4±2,9	55,8±2,6##

# – p<0,05, ## – p<0,01, ### – p<0,001 относительно M0; \* – p<0,05 относительно контрольной группы.

ла, по сравнению с монотерапией бисопрололом, было связано с улучшением сегментарной систолической функции по показателям тканевого доплера при отсутствии значимых изменений ФВ.

2. Применение комбинации ивабрадина и бисопролола обладает менее выраженными вазоконстрикторными эффектами, чем монотерапия бисопрололом, что проявляется в улучшении показателей центральной гемодинамики, в частности, аугментационного давления, аортального систолического давления, индекса аугментации, а также показателей жесткости сосудов.

3. Монотерапия бисопрололом обладает более выраженными антиаритмическими эффектами по сравнению с комбинацией ивабрадина и бисопролола, в тоже время, приводит к более жесткому снижению ЧСС, что потенциально может способствовать развитию брадиаритмий и требует более глубокого изучения, в то время как, ЧСС зависимый эффект ивабрадина, делает это влияние более мягким, и снижения минимальной ЧСС менее выраженным.

Данное исследование не получило никакой финансовой поддержки от государственной, общественной или коммерческой организации

Конфликта интересов нет.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Alam M., Wardell J. et al. Characteristics of mitral and tricuspid annular velocities determined by pulsed wave Doppler tissue imaging in healthy subjects // *Heart Vessels*.– 2007.– Vol. 22.– P. 67–72.
2. Christensen LP, Zhang R, Zheng W et al. Postmyocardial infarction remodeling and coronary reserve: effects of ivabradine and beta blockade therapy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 297: H322–H330.
3. Elnocamany M.F., Abdelhameed A.K. Mitral annular motion as a surrogate for left ventricular function: correlation with brain natriuretic peptide levels // *Eur. J. Echocardiography*.– 2006.– Vol. 7, N 3.–P. 187–198.
4. Fox K, Borer JS, Camm AJ, et al. Resting heart rate in cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:823-30.
5. Fox K, Ford I. et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008 Sep 6;372(9641):807-16.

6. Gulati V.K., Katz W.E., Follansbee W.P. et al. Mitral annular descent velocity by tissue Doppler echocardiography as an index of global left ventricular function // *Am. J. Cardiol*.– 1996.– Vol. 77.– P. 979–984.

7. Gorman MW, Tune JD, Richmond KN et al. Feedforward sympathetic coronary vasodilation in exercising dogs. *J Appl Physiol*. 2000 Nov;89(5):1892-902.

8. Heusch G, Baumgart D, Camici P et al.,  $\beta$ -Adrenergic coronary vasoconstriction and myocardial ischemia in humans. *Circulation*, 2000, vol. 101: 689–694.

9. McMurray J, Adamopoulos St, Anker St, et al. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*, 2012; 33: 1787–1847

10. Miyashiro JK, Feigl EO. Feedforward control of coronary blood flow via coronary beta-receptor stimulation. *Circ Res*. 1993 Aug;73(2):252-63.

11. Nagueh S.F. et al. EAE/ASE Recommendations Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography // *Eur. J. Echocardiography*.– 2009.– Vol. 10.– P. 165–193.

12. Nagueh S.F., Middleton K.J., Kopelen H.A. et al. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures // *JACC*.– 1997.– Vol. 30.– P. 1527–1533.

13. Nishimura Rick A., Tajik A. Jamil. Evaluation of Diastolic Filling of Left Ventricle in Health and Disease: Doppler Echocardiography Is the Clinician's Rosetta Stone // *J. Am. Coll. Cardiol*.– 1997.– Vol. 30.– P. 8–18.

14. Pai R.G., Bodenheimer M.M., Pai S.M. et al. Usefulness of systolic excursion of the mitral annulus as an index of left ventricular systolic function // *Am. J. Cardiol*.– 1991.– Vol. 67.– P. 222–224.

15. Pan C., Hoffman R., Kuhl H. et al. Tissue tracking allows rapid and accurate visual evaluation of left ventricular function // *Eur. J. Echocardiogr*.– 2001.– Vol. 2.– P. 197–202.

16. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography // *J. Am. S. Echocardiography*.–2009.– Vol. 22.– P. 107–133.

17. Skalidis EI, Hamilos MI et al. Ivabradine improves coronary flow reserve in patients with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2011 Mar;215(1):160-5.

18. Sohn D.W., Chai I.H., Lee D.J. et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function // *J. Am. Coll. Cardiol*.– 1997.– Vol. 30.– P. 474–480.

19. Swedberg K, Komajda M, Buhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L; SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010 Sep 11;376:875-85.

20. Vinereanu D., Florescu N., Scuthorpe N. et al. Differentiation between pathologic and physiologic left ventricular hypertrophy by tissue Doppler assessment of longaxis function in patients with hypertrophic cardiomyopathy or systemic hypertension and in athletes // *Am. J. Cardiol*.– 2001.– Vol. 88.– P. 53–58.

**COMPARATIVE EVALUATION OF THE EFFECT OF COMBINATION THERAPY WITH BISOPROLOL BISOPROLOL MONOTHERAPY AND IVABRADINE ON LEFT VENTRICULAR SYSTOLIC FUNCTION, CENTRAL HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH CHRONIC ISCHEMIC HEART DISEASE, WITH MODERATELY REDUCED EJECTION FRACTION**

*I. Katsytadze*

*Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine*

**Purpose.** To assess the impact of monitoring heart rate using a combination of bisoprolol and ivabradine compared with monotherapy with higher doses of bisoprolol on left ventricular systolic function, central hemodynamics in patients with CCHD moderately reduced ejection fraction.

**Methods:** In single-blind, parallel-group study 78 pts aged < 60 years ( $54 \pm 2,3$ ) in sinus rhythm >70 bpm with CAD (stable angina CCS class I-II), documented MI >3 months, mild hypertension and mean EF of 38-45%, treated with ACE inhibitors and Bs 2,5 mg od or BB naive, were randomized into 2 groups. In Group 1 (n=40) Bs was uptitrated to 5mg pd and Iv was added (5mg bid uptitrated to 7,5 mg bid,  $12,4 \pm 0,49$  mg pd), in Group 2 (n=38) Bs was uptitrated to 10 mg od ( $9,1 \pm 0,35$  mg pd). At baseline (M0) and 2 months (M2), symptom-limited treadmill test – TT (Bruce protocol) was performed and EF, peak systolic velocity, septal mitral annulus site (Slat) and ratio of early mitral flow velocity to annulus velocity (E/E') by TDI and plasma NT proBNP by ELISA were assessed.

**Results:** Resting HR and systolic BP were similar in both groups at M0 ( $78,6 \pm 3,59$  vs  $81,4 \pm 3,7$  bpm and  $135,4 \pm 5,8$  vs  $132,4 \pm 5,8$  mmHg), and at M2 ( $66,4 \pm 2,93$  vs  $64,9 \pm 2,91$  bpm and  $124,2 \pm 5,4$  vs  $125,2 \pm 5,7$  mmHg,  $p > 0,05$ ). TT, EF, Slat, E/E' and NTproBNP results (M $\pm$ m) see in table. Fatigue and/or dyspnea were predominant reason for TT termination in both groups at M0 (55% vs 47,5%) and at M2 (68,6% vs 60%).

**Conclusions:** 1. Patients <60 years with CCHD and moderately reduced vWF equivalent control heart rate at rest after 2 months, treatment with the combination of ivabradine and bisoprolol, compared with monotherapy with bisoprolol was associated with improved segmental systolic function by tissue Doppler indices in the absence of significant changes in ejection fraction.

2. The use of the combination of ivabradine and bisoprolol has less pronounced vasoconstrictor effects than monotherapy with bisoprolol, which is manifested in the improvement of central hemodynamics, in particular, augmentation pressure, aortic systolic blood pressure, augmentation index, as well as indicators of vascular stiffness.

3. Monotherapy with bisoprolol has a pronounced anti-arrhythmic effects in alignment with the combination of ivabradine and bisoprolol, at the same time, leads to a more stringent reduction in heart rate, which can potentially contribute to the development of Brady arrhythmias and requires more in-depth study, while, heart rate dependent effect of ivabradine It makes it softer impact, and reducing the minimum heart rate less pronounced.

**Key words:** heart rate, heart failure, exercise tolerance, bisoprolol, ivabradine.

**ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ВПЛИВУ ТЕРАПІЇ КОМБІНАЦІЄЮ БІСОПРОЛОЛУ З ІВАБРАДИНОМ І МОНОТЕРАПІЇ БІСОПРОЛОЛОМ НА СИСТОЛІЧНУ ФУНКЦІЮ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА, ПОКАЗНИКИ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ, З ПОМІРНО ЗНИЖЕНОЮ ФРАКЦІЄЮ ВИКИДУ**

*Кацитадзе І.Ю.*

*Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м. Київ, Україна*

**Мета.** Оцінити вплив контролю частоти скорочень серця за допомогою комбінації бісопрололу і івабрадину порівняно з монотерапією більш високими дозами бісопрололу на систолічну функцію лівого шлуночка, показники центральної гемодинаміки у хворих ХІХС з помірно зниженою фракцією викиду.

**Методи.** В дане сліпе з паралельними групами дослідження було включено 78 хворих у віці < 60 років ( $54 \pm 2,3$ ) з синусовим ритмом > 70 ударів на хвилину з ІХС (стабільна стенокардія CCS класу I-II), документально фіксованим ІМ > 3 місяців, м'якою гіпертензією і приблизною ФВ 38-45 %, які приймали інгібітори АПФ і ББ 2,5 мг/д. У групі 1 (n = 40) БС був дотитрований до 5 мг/д і Ів був доданий (з 5 мг до 7,5 мг два рази,  $12,4 \pm 0,49$  мг/д), у групі 2 (n = 38) БС титрувався до 10 мг/д ( $9,1 \pm 0,35$  мг/д). На початку дослідження (M0) і 2-х місяців (M2), хворим проводили тредміл-тест – ТТ (протокол Брюс), вимірювали ФВ, швидкості руху мітрального кільця, співвідношення швидкості потоку до швидкості кільця (були оцінені E/E') за допомогою ТДІ, а також визначали плазмовий NT проBNP методом ІФА.

**Результати.** ЧСС спокою і систолічний АТ були однаковими в обох групах на M0 ( $78,6 \pm 3,59$  проти  $81,4 \pm 3,7$  уд і  $135,4 \pm 5,8$  проти  $132,4 \pm 5,8$  мм рт.ст.), і на M2 ( $66,4 \pm 2,93$  проти  $64,9 \pm 2,91$  уд і  $124,2 \pm 5,4$  проти  $125,2 \pm 5,7$  мм рт.ст.,  $p > 0,05$ ). Втома і / або задишка переважали в причинах зупинки ТТ в обох групах на M0 (55 % проти 47,5 %) і на M2 (68,6 % проти 60 %).

**Висновки:** 1 У пацієнтів <60 років з ХІХС і помірно зниженою ФВ еквівалентним контролем ЧСС у спокої через 2 місяці, лікування комбінацією івабрадину та бісопрололу, порівняно з монотерапією бісопрололом, було пов'язано з поліпшенням сегментарної систолічної функції за показниками тканинного доплера при відсутності значущих змін ФВ.

2. Застосування комбінації івабрадину та бісопрололу володіє менш вираженими вазоконстрикторні ефектами, ніж монотерапія бісопрололом, що проявляється в поліпшенні показників центральної гемодинаміки, зокрема, аугментаційних тиску, аортального систолічного тиску, індексу аугментації, а також показників жорсткості судин.

3. Монотерапія бісопрололом володіє більш вираженими антиаритмічними ефектами по рівнянню з комбінацією івабрадину та бісопрололу, в теж час, призводить до більш жорсткого зниження ЧСС, що потенційно може сприяти розвитку браді аритмій і потребує більш глибокого вивчення, у той час як, ЧСС залежний ефект івабрадину, робить цей вплив більш м'яким, і зниженні мінімальної ЧСС менш вираженим.

**Ключові слова:** частота серцевих скорочень, серцева недостатність, толерантність до фізичного навантаження, бісопролол, івабрадин.

## ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 616-053.81-02:613.1

# СИНДРОМ МЕТЕОЗАЛЕЖНОСТІ ЯК ВІДОБРАЖЕННЯ АДАПТИВНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ ОРГАНІЗМУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД РІВНЯ ФІЗИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ЛЮДЕЙ МОЛОДОГО ВІКУ



Коваленко Євгенія,  
e-mail: jeniakovalenko@gmail.com

Коваленко Є.В., Коваленко О.В., Мойсєєнко В.О.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

**Резюме.** В даній статті подано дослідження взаємозв'язку метеозалежності як одного з показників адаптаційних реакцій організму з фізичною активністю та показниками тривожності людей молодого віку. На підставі проведеного опитування осіб віком від 17 до 25 років і обробки та аналізу результатів, визначили, що в групі неметеозалежних переважали ті, хто займався фізичними вправами, і навпаки – метеозалежними є група людей, які рідко займаються спортом або взагалі не займаються. Ймовірно, фізичні навантаження мали адаптогенний вплив на вегетативну нервову систему через покращення дихальних функцій і регуляцію судинного тону.

**Ключові слова:** метеозалежність, адаптація, фізичні навантаження.

**Актуальність проблеми.** Однією з найбільш актуальних проблем медицини та сучасного суспільства було й залишається здоров'я молодого покоління. Разом з цим, особливості нинішньої соціально-економічної ситуації в країні сприяють зростанню кількості захворювань не тільки у цьому, але й у дитячому та підлітковому віці. Відомо, до вступу в середні спеціальні та вищі навчальні заклади абітурієнти вже мають перелік захворювань, які обмежують їхню спроможність навіть навчатися в рамках окремих спеціальностей. В той же час сам процес навчання (його важкість, тривалість, навантаженість) теж в тій чи іншій мірі впливають на захворюваність студентів або погіршення стану їхнього здоров'я у процесі навчання. Це призводить до того, що студенти іноді не можуть продовжити навчання за тією чи іншою спеціальністю через вірогідну подальшу професійну непридатність, або нездатні продовжити навчання взагалі. Такий стан справ пов'язаний не тільки з насиченою програмою навчання, яка вимагає напруження фізіологічних систем організму, максимальної мобілізації нервово-м'язових і вегетативних функцій нервової системи, вищих психічних функцій, але й зниженим рівнем адаптаційних (приспосувальних)

реакцій організму [1, 5]. Дійсно, не кожна молода людина "сходить з дистанції" або тримається з останніх сил, суттєва частка молоді з тими або іншими нерадикальними проблемами зі здоров'ям (або без них) успішно навчається. Фактори, від яких це залежить, дуже різноманітні, тому їхнє вивчення є актуальним.

Відомо, що рівень пристосувальних (адаптаційних) реакцій, який забезпечується вегетативною та гуморальною системами, залежить від багатьох факторів: зовнішніх і внутрішніх. До зовнішніх належать метеорологічні, соціальні, психологічні, хімічні тощо фактори, внутрішні зумовлені генетичним чинником – спадково детермінованими особливостями діяльності вегетативної нервової системи (ВНС) та імунітету. Особливо це стосується центральних (надсегментарних) відділів ВНС – гіпоталамусу [7-10].

Гіпоталамічний відділ головного мозку, як відомо, відповідає за регуляцію гуморальних і нервових функцій, що забезпечують гомеостаз (динамічну рівновагу параметрів внутрішнього середовища), рівень адаптаційних реакцій до змінних умов внутрішнього та зовнішнього середовища. Гіпоталамус виконує роль вищого вегета-

тивного центру, що контролює обмін речовин, терморегуляцію, діяльність кровоносних судин і внутрішніх органів, харчову і статеву поведінку, психологічні функції, циркадні реакції. Крім того, гіпоталамус керує фізіологічними реакціями організму, тому при його патології порушується періодичність забезпечення тих чи інших функцій, що виражається вегетативними кризами (пароксизмами). У зв'язку з вищесказаним, в нормі (при достатньому рівні функціонування ВНС) людина не повинна відчувати дискомфорту через зміни погоди, тобто мати синдром метеозалежності, який зазвичай розглядається в складі синдрому вегетативно-судинної дистонії (ВСД) [7,8,10].

За даними епідеміологічних досліджень серед молоді вегетосудинна дистонія в Україні залишається одним із найпоширеніших захворювань [8].

Фактори ризику вегетативних розладів у студентів за даними літератури виглядають наступним чином [1,5]:

- Різка зміна оточення та умов проживання (в т.ч. знаходження поза межами сім'ї) 58,75%;
- Нераціональне харчування 95 %;
- Недосипання 85%;
- Психоемоційне перенапруження 96,3%;
- Тривале статичне навантаження хребта, зокрема, шийного відділу (робота за комп'ютером) 73,75%;
- Паління 40,3%;
- Зловживання алкогольними або тонізуючими напоями 29,5%;
- Робота в нічні зміни 8,9%;
- Хронічні захворювання (ССС, ШКТ, наслідки ЧМТ, ендокринні захворювання) 52,5%;
- Травми краніо-вертебрального відділу в анамнезі, в т.ч. перинагальні 72,2%;
- Спадковість 37,2%

На жаль, люди молодого віку ще не досить належним чином ставляться до свого здоров'я, певно, не досить розуміючи, що завчасно застосовані профілактичні заходи дозволять запобігти більш важких органічних розладів у майбутньому. За даними літератури відомо, що результати анкетування студентів, які провели ранжування своїх пріоритетів за шкалою першорядної важливості, 5 ТОП позицій виглядають наступним чином:

- 1. Зовнішність – 81,25%;
- 2. Сексуальні стосунки – 63,75%;
- 3. Статус – 66,25%;
- 4. Фінансові можливості – 61,25%;
- 5. Успіхи в навчанні – 58,75%

Питання, які стосуються здоров'я, на жаль, зайняли лише 21 та більш низькі позиції [1,5].

Цікавими були й джерела, з яких молодь черпала інформацію щодо підтримання здоров'я – інтернет, рекомендації друзів були на перших позиціях. В якості засобів, що поліпшують стан здоров'я, розглядалися майже в усіх випадках медикаменти. Роль фізичної культури, на жаль, не відзначалася [1].

Одним із показників рівня адаптаційних можливостей організму, тобто, стану діяльності вегетативної нервової системи, як зазначалося, є синдром метеозалежності. Метеозалежність – це реакція організму на зміни погод-

них умов, що може проявлятися змінами з боку серцево-судинної системи (зниженням чи підвищенням артеріального тиску, болями в ділянці серця, тахікардією), з боку психоневрологічного статусу – починаючи з дратівливості, різких змін настрою, безсоння, головних болей, закінчуючи болями в різних відділах хребта, м'язях і як наслідок – реакціями з боку шкіри (сверблячка), набряки, болі та неприємні відчуття в суглобах [2,3,4,11].

Питання метеозалежності, як відомо, цікавило людей в усі часи. Так, ще давньогрецький лікар Гіппократ відзначив певний зв'язок між зміною погоди і реагуванням організму людини – проявом сезонних хвороб або певних недуг. Він першим і описав метеозалежність у своїх книгах. Виявлені Гіппократом закономірності взаємозв'язку змін метеоумов з патологічними реакціями організму в древності продовжив вивчати грецький лікар Діокл, який жив у 4 столітті до н.е. Саме він виклав цілу теорію біокліматології [2,3].

Питання циркадності виникнення серцево-судинних подій, як найпоширеніших патологій людини, активно вивчається і протягом останніх 20 років. Відомо, що переважна більшість серцево-судинних катастроф (гіпертензивні кризи, інфаркти, інсульти, приступи аритмій) виникає за несприятливих погодних умов, припадає на ранкові години (перші години після пробудження), що свідчить про велику роль вегетативних факторів у їх патогенезі. Відомо також, що жінки є метеозалежними в 2,5 рази частіше, ніж чоловіки, причому швидше старшого, ніж молодого віку [3,4,11].

Як свідчать дані літератури, синдром метеозалежності вивчався переважно у осіб старшого віку у ракурсі серцево-судинної захворюваності, зокрема артеріальної гіпертензії, адже переважно на метеозалежність скаржаться люди похилого віку [3,4,11]. Натомість, проблеми зі здоров'ям започатковуються ще у молодому віці або дитинстві, тому їхнє попередження має надзвичайно велике значення. В нормі здорова людина не має бути метеозалежною, тобто, пристосування організму до зовнішніх змін повинне не відчуватися суб'єктивно.

Саме тому ми вирішили дослідити стан адаптаційних можливостей молодого організму, зокрема, взявши за об'єкт дослідження синдром метеозалежності та психологічні показники, а також роль у їхніх змінах фізичної культури. Такий підхід дозволить обґрунтувати шляхи щодо розробки та удосконалення подальших профілактично-реабілітаційних заходів.

**Мета.** Дослідити взаємозв'язок проявів метеозалежності як одного з показників адаптаційних реакцій організму з фізичною активністю та показниками тривожності людей молодого віку.

**Матеріали та методи.** Для вирішення поставленої мети ми дослідили шляхом анкетування 60 осіб молодого віку (хлопців – 21, дівчат – 39), віком від 17 до 25 років (середній вік  $21,0 \pm 3,2$  р) – студентів переважно медичного профілю, які були проінформовані та проінструковані про мету анкетування, а також про важливість їхніх чесних відповідей.

Для цього нами були складені анкети, що містять 2 блоки, з яких у першому блоці ми поставили запитання

про наявність та виразність симптомів метеозалежності, у другому блоці представлені питання щодо особливостей фізичної активності респондентів, а саме:

#### Блок I

1. Чи відчуваєте Ви дратівливість, різкі зміни настрою при зміні погоди?
2. Чи супроводжуються зміни погоди головним болем, запамороченням?
3. Чи страждаєте Ви безсонням під час зміни погоди?
4. Чи відчуваєте Ви зміни з боку серця (тахікардія, брадикардія)?
5. Чи підвищується/знижується АТ при зміні погоди?
6. Чи наявні сверблячка шкіри або набряклість тканин?
7. Чи супроводжуються зміни погоди болями в суглобах?
8. Чи бувають у Вас болі в хребті напередодні або при переміні погоди?

Трактування: від 2 та більше відповідей розглядалися як висока метеозалежність і виникала майже при кожній переміні погоди або напередодні; помірна – 1-3 відповіді, де реакції на погоду виникали незавжди; 0 – відсутність позитивних відповідей.

#### Блок II

1. Як часто Ви займаєтесь ранковою гімнастикою?
2. Як часто Ви займаєтесь в спортивній секції?
3. Чи займаєтесь Ви “великим” спортом?

Надавалось три варіанти відповідей для кожного питання: “часто”, “іноді”, “ніколи”.

Враховуючи той факт, що психоемоційний стан людини може бути однією із реакцій особистості на зміну метеоумов, а також є відображенням спадково детермінованих реакцій, ми вирішили застосувати тест на дослідження показників тривожності Спілбергера-Ханіна, який визначався шляхом анкетування з самооцінкою психо-логічних даних. В тесті представлені 2 блоки питань, де визначалися 2 типи тривоги: тривожність як риса особистості (конституційна, особистісна тривожність — ОТ) та тривожність як минулий клінічний стан (реактивна тривожність — РеТ) [6]. Дві субшкали, з яких складається загальна шкала, порізно оцінюють тривожність як стан (пункти 1–20) та як стійку характеристику (пункти 21–40). Опитувач заповнювався самим респондентом після короткого інструктажу. Відповіді кодувалися за 4 балами, підрахунок балів проводився відповідно інструкції порізно щодо ОТ та РеТ. За кожною шкалою підсумковий бал може варіювати в межах від 20 до 80 балів. Інтерпретація за Ханіним виглядала наступним чином: підсумковий бал до 30 — низька тривожність, 31–45 — помірна тривожність, 46 та більше — висока тривожність.

**Результати.** Обробивши отримані дані та підрахувавши взаємозв'язок показників блоку I та показників блоку II, ми розділили досліджуваних на три групи залежно від рівня метеозалежності:

1. Виразно метеозалежні – дуже часто або завжди відчувають вплив погоди на організм та мають декілька патологічних симптомів – 11 осіб:

- Люди, які регулярно займаються фізичною культурою – 0;

- Люди, які іноді (нерегулярно) займаються фізичною культурою – 4 (36,3%);
- Ті, хто ніколи не займаються фізичною культурою – 7 (63,7%).

2. Помірно метеозалежні – іноді (незавжди) відчувають вплив погоди на організм (15 осіб), серед них:

- Люди, які регулярно займаються фізичною культурою – 0;
- Люди, які іноді (нерегулярно) займаються фізичною культурою – 5 (38,5%);
- Ті, хто ніколи не займаються фізичною культурою – 8 (61,5%);

3. Незалежні від зміни погоди – не відчувають вплив погоди на організм зовсім – 36 осіб:

- Люди, які регулярно займаються фізичною культурою – 21 (58,3%);
- Люди, які іноді (нерегулярно) займаються фізичною культурою – 12 (33,3%);
- Ті, хто ніколи не займаються фізичною культурою – 3 (8,3%);

Отже, за даними наших розрахунків у першій групі високометеозалежних, до якої належить тільки 11 осіб – 18,4% від загальної кількості досліджуваних (що втричі менше від кількості неметеозалежних людей і дещо менше від кількості помірно метеозалежних), жодної людини не було, хто б регулярно займався фізичною культурою, а найбільшу кількість склали ті, хто ніколи не займаються фізичними вправами – 63,7% (7). Проміжний показник становив 36,3% (4 особи) – ті, хто нерегулярно займаються фізичними вправами.

До другої групи помірно метеозалежних належать 13 осіб – 21,6% від загальної кількості опитуваних, з них: 5 осіб іноді займаються фізичними вправами, що складає 38,5% від загалу осіб у цій групі, – це середній з трьох показників. Найбільша кількість тих, хто ніколи не займаються фізичною культурою – 8 осіб (61,5%), та жодної людини в цій групі, яка б регулярно займалася фізичною культурою.

До третьої групи (неметеозалежні) входять 36 опитуваних – це 60,0% від всієї кількості опитуваних осіб. Найбільшу частку – 58,3% (21 особа) складають ті, хто регулярно займаються фізичною культурою, середнім показником стали 33,3% людей в кількості 12 осіб, які лише іноді займаються фізичними вправами. Найменший показник складають 8,3% – 3 особи, які ніколи не займаються фізичними вправами.

Як видно із отриманих показників, кількість метеозалежних (з високим та помірним рівнем разом) складає 40,0%, що на 20,0% менше від показників неметеозалежних (60,0%). Натомість, 30,0% осіб від усього загалу не займалися фізичною культурою взагалі, а 70,0% регулярно та хоча б періодично все ж таки приділяли увагу своїй фізичній формі. Такі показники викликають оптимізм, адже достовірно більша частина (більш ніж в 2 рази) все ж таки мала регулярні або нерегулярні фізичні вправи, що, вірогідно, мало адаптогенний (тренуючий) вплив на вегетативну нервову систему через покращення дихальних функцій, регуляцію судинного тону. Цей факт підтвердився результатами: у групі неметеозалежних переважа-

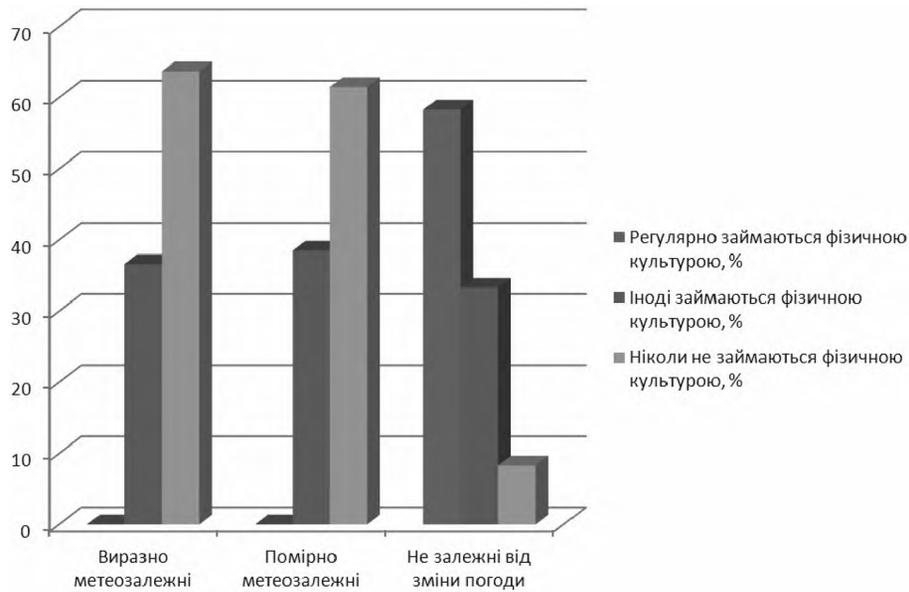


Рис.1. Взаємоз'язок синдрому метеозалежності та фізичної активності людей молодого віку

ли ті, хто займався фізичними вправами, і навпаки були показники у першій групі. У другій групі були проміжні показники, що має графічне зображення на рис. 1.

Окремий інтерес склала група молоді, де ніхто не займався фізичною культурою, проте й не мали метеозалежності (табл.1).

Пояснити цей факт дещо допомогли результати анкетування щодо визначення рівня особистісної та реактивної тривожності за шкалою Спілбергера-Ханіна.

Отже, показники особистісної тривожності у осіб цієї групи (3 чол) не виходив за межі низького рівня (до 30 балів) у двох людей й середнього рівня – у одного. Не більше середнього рівня були показники й реактивної тривожності (34±2,6) у досліджуваних цієї групи. Вірогідно, спадково зумовлені характеристики реагування на зовнішні психологічні подразники (особистісна тривожність) значною мірою відображували меншу лабільність лімбіко-ретиккулярного комплексу, до якого належить і гіпоталамус, та, відповідно, нижчу реакцію й на інші зовнішні подразники, зокрема, зміну погоди. Крім того, й серед решти досліджуваних спостерігались цікаві тенденції – люди, з помірною метеозалежністю та регулярною фізичною активністю мали високі показники особистісної тривожності. Ймовірно, що спадково зумовлена тривожність (особистісна – ОТ) саме й є тим стимулом, який є провідним у пошуку мотивацій займатися

фізичною культурою. Натомість, додаткове підтвердження цих тенденцій гіпотези потребує більшої кількості досліджуваного контингенту, що може бути перспективою подальших досліджень.

Певні тенденції ми спостерігали й залежно від статевого розподілу респондентів, однак, чіткість результатів ускладнювалась меншою кількістю осіб чоловічої статі серед досліджуваних. Вцілому, за отриманими результатами можна зробити попереднє заключення, що хлопці були більш схильні до фізичної активності, а жінки, поряд з меншою фізичною активністю мали більш виразні показники метеозалежності.

Цікавим є й той факт, що пропозицію щодо тестування більшість респондентів (90%) сприйняла з зацікавленістю, решта — інертно, що дозволяє розглядати цей напрямок і в подальшому перспективним, особливо для скринінгових досліджень.

**Висновки.**

1. Синдром метеозалежності як один із показників адаптаційних можливостей організму знаходиться у зворотній залежності від фізичної активності людей молодого віку: чим регулярніше людина займається фізичною культурою, тим нижче метеозалежність.

2. Вищий рівень особистісної тривожності в певній мірі відображує формування мотивацій щодо активізації занять фізичною культурою.

Таблиця 1.

	Виразно метеозалежні, n = 11	Помірно метеозалежні, n = 15	Не залежні від зміни погоди, n = 36
Регулярно займаються фізичною культурою, % від загальної кількості 60 осіб	0	0	35(21)
Іноді займаються фізичною культурою, % від загальної кількості 60 осіб	6,66(4)	8,33(5)	20(12)
Ніколи не займаються фізичною культурою, % від загальної кількості 60 осіб	11,66(7)	13,33(8)	5(3)

3. За попередніми даними низький рівень особистої тривожності збігається з низькими показниками метеозалежності, однак ця тенденція потребує доведення на більшій кількості матеріалу.

4. За результатами дослідження фізичні заняття та їхня регулярність є дуже важливим чинником щодо поліпшення адаптаційних можливостей організму, зокрема, прояву метеозалежності, що обґрунтовує ширше його впровадження до виховання способу життя сучасної молоді.

Перспективою є подальше дослідження адаптаційних можливостей організму людини, залежність їх від інших зовнішніх та внутрішніх чинників, та обґрунтування різних напрямків профілактики розладів та реабілітації.

*Немає ніякого конфлікту інтересів який міг би завдати шкоди неупередженості дослідження*

*Це дослідження не отримало ніякої фінансової підтримки від державної, громадської чи комерційної організації*

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Здоровье и образ жизни школьников, студентов и призванной молодежи: проблемы, пути решения: Монография И. А. Камаев, Т. В. Поздеева, А. В. Дмитроченко, А. Ананьин. Нижний Новгород: Изд-во Нижегородской государственной медицинской академии, 2005. 312 с.*

2. *Зозуля И.С. Метеопатические реакции и их профилактика // Therapia. — 2006. — № 3. — С. 3-4.*

3. *Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. — Ростов-на-Дону: изд-во Рост. ун-та. — 1990. — 224 с.*

4. *Головченко Ю.И., Адаменко Р.Я. Влияние метеофакторов на течение сердечно-сосудистых заболеваний // Журнал практического врача. — 2003. — №5. — С.32-34.*

5. *Семашко, Л. В. Негативные явления учебного процесса и их влияние на организм учащихся творческих школ Л. В. Семашко "Здоровье, обучение, воспитание детей и молодежи в XXI веке". Материалы Международного конгресса (Москва, 12-14 мая 2004). Ч. I I I М.: НИЦД РАМН, 2004. 125-127*

6. *Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии. — М., 2004. — 432 с.*

7. *Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика: Руководство для врачей. // Под. ред. А. М. Вейна. — М.:ООО "Медицинское информационное агентство", 2009. — 752 с.б.*

8. *Мачерет Е.Л., Коркушко А.О. Вегетососудистая дистония и рефлексотерапия// Международный неврологический журнал. — 2009. —№8(30). — С. 55-63.*

9. *Соловьева А. Д., Данилов А. Б. Методы исследования вегетативной нервной системы / В. Л. Голубев// Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика: Руководство для врачей. — М.:ООО "Медицинское информационное агентство", 2010. — С. 48-107*

10. *Вейн А. М., Соловьева А. Д. Лимбико-ретикулярный комплекс и вегетативная регуляция. // М. — "Наука". — 1973. — 268 с.*

11. *Купновицька І.Г. Артеріальна гіпертензія та метеозалежність: чи існує між ними зв'язок і як його подолати? Міжнародний неврологічний журнал, 2007. -№1. - С. 15-19.*

## СИНДРОМ МЕТЕОЗАВИСИМОСТІ КАК ОТРАЖЕНИЕ АДАПТИВНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ОРГАНИЗМА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЛЮДЕЙ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

*Коваленко Е.В., Коваленко А.В., Моисєенко В.А.*

*Национальный медицинский университет  
имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина*

**Резюме.** В данной статье представлены исследования взаимосвязи метеозависимости как одного из показателей адаптационных реакций организма с физической активностью и показателями тревожности людей молодого возраста. На основании проведенного опроса лиц в возрасте от 17 до 25 лет и обработки и анализа результатов, определили, что в группе метеозависимых преобладали те, кто занимался физическими упражнениями, и наоборот – метеозависимыми является группа людей, которые редко занимаются спортом или вообще не занимаются. Вероятно, физические нагрузки имели адаптогенное влияние на вегетативную нервную систему путем улучшения дыхательных функций и регуляцию сосудистого тонуса.

**Ключевые слова:** метеозависимость, адаптация, физические нагрузки.

## A METEODEPENDENCY SYNDROM AS A REFLECTION OF ADAPTIVE CAPABILITIES OF HUMAN BODY DEPENDING ON THE LEVEL OF PHYSICAL ACTIVITY OF YOUNG PEOPLE

*E. Kovalenko, O. Kovalenko, V. Moiseienko*

*Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine*

**Summary.** This article provides the evidence of the relationship between the meteodependency, as one of the indicators of adaptive reactions of the body, with physical activity and the alarming indicator for the young people. Based on a survey of people aged 17- 25 and its further analytical processing, the results showed that in the non-meteosensitive group the majority of people are engaged in physical activity and vice versa – meteosensitive group consists of people who rarely or never do sports. Perhaps, the physical activity has an adaptogenic effect on the autonomic nervous system due to an improved respiratory function and regulation of vascular tone.

**Key words:** meteodependency, adaptation, exercise.

## ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 616.12-008.313.2-039.31+616-056.52]:616.12-008.1-073.96

ОСОБЛИВОСТІ ДОБОВОГО МОНІТОРУВАННЯ ЕКГ  
У ХВОРИХ ІЗ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЮ ФОРМОЮ  
ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ ТА СУПУТНІМ ОЖИРІННЯМ

Ковбаснюк Юрій Васильевич,  
e-mail: kovbasniuk@mail.ru

Ковбаснюк Ю.В.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

**Резюме.** У роботі проведено обстеження хворих з найпоширенішим порушенням серцевого ритму – фібриляцією передсердь та розподілення на групи в залежності від ІМТ. Усім хворим проводили добове холтеровське моніторування ЕКГ. Згідно з отриманими даними у хворих з фібриляцією передсердь відмічається взаємозв'язок між ІМТ та кількістю випадків передсердної ектопії та пароксизмів пробіжок. Отримані результати свідчать про збільшення кількості та тривалості пауз більше 2 секунд, зниження циркадних коливань ЧСС у всіх хворих із фібриляцією передсердь, а також про погіршення показників із збільшенням ступеню ожиріння. Установлено чітку тенденцію до подовження інтервалу QT як в групі пацієнтів з ІМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>, так і у хворих з ІМТ < 23 кг/м<sup>2</sup>.

**Ключові слова:** фібриляція передсердь, ожиріння, холтеровське моніторування ЕКГ, варіабельність серцевого ритму.

**Вступ.** Згідно даних Всесвітньої організації охорони здоров'я, перше місце серед смертності займають особи із захворюваннями серцево-судинної системи. Проте дана пандемія лише набирає своїх обертів. Так, згідно прогнозу Європейського товариства кардіологів, у 2030 році смертність від серцево-судинних захворювань сягне 23,3 млн. осіб на рік. Ця тенденція зберігається і в Україні. За даними МОЗ України, лише в 2011 році від серцево-судинних подій померло більше 440 тис. осіб, а це близько 66,3% від усіх причин смерті. Тому проблема профілактики ускладнень на тлі захворювань серцево-судинної системи повинна мати пріоритетне місце в розробці питань організації медичної допомоги.

Фібриляція передсердь (ФП) або миготлива аритмія – одне з найпоширеніших порушень серцевого ритму. При цьому даний вид аритмії в осіб без ураження клапанного апарату підвищує ризик інсульту та емболій в 6 разів у порівнянні з пацієнтами зі збереженим синусовим ритмом [3,9,11]. Проте широке використання антиаритмічних препаратів має певні обмеження в зв'язку з важкими

побічними ефектами, в тому числі з токсичним впливом на внутрішні органи. Згідно літературних даних, частка пароксизмальної форми ФП складає близько 40% серед всіх пацієнтів із аритміями [7]. Враховуючи безсимптомний перебіг, цей показник повинен бути ще вищим.

Найбільш суттєвим для діагностики ФП є зафіксований документально епізод аритмії. Проте не завжди клінічно вдається вчасно провести реєстрацію електрокардіографії (ЕКГ). Саме з цією метою хворим, які вказують на симптоми, схожі на пароксизм, потрібно проводити холтеровське моніторування ЕКГ. Дана методика дозволяє виконувати безперервну реєстрацію електрокардіограми на тверді носії чи магнітні плівки в декількох відведеннях, не порушуючи повсякденної активності пацієнта. Не слід забувати, що не зареєстрований епізод аритмії при проведенні обстеження не дає право лікарю виключати дану патологію. Оптимальною і найбільш інформативною є методика проведення дослідження протягом 24–48 годин.

Для оцінки циркадних коливань частоти серцевих скорочень (ЧСС) використовують декілька методів.

Найбільш розповсюдженим варіантом є визначення різниці між нічним та денним значенням інтервалів R/R (Night/day difference) та розрахунок циркадного індексу (співвідношення середньої денної до нічної ЧСС). Дана методика дозволяє виявити порушення з боку вегетативної нервової системи: підвищення впливу симпатичної нервової системи на роботу серця.

Залишається багато недостатньо вивчених питань при аналізі впливу антиаритмічних препаратів на показники динаміки змін інтервалу QT. Неоднозначними є також твердження щодо методики самого вимірювання даного показника. Найбільш простим варіантом вважається ручний вимір мінімальної ЧСС, а також автоматично визначене її максимальне значення. Деякі автоматизовані програми можуть визначати додаткові параметри у вигляді середньодобового корегованого інтервалу QT та адаптивності QT до ЧСС (Bazett). Ці показники допомагають визначати можливість виникнення життєвонебезпечних аритмій, а враховуючи мінливість перебігу пароксизмальних форм миготливої аритмії, дослідження даних показників стає обов'язковим при аналізі результатів холтеровського моніторингу ЕКГ [7,8].

Також суперечливі твердження різних авторів, щодо впливу в-блокаторів. Так, за даними літературних джерел деякі з представників цього класу препаратів мають властивість по-різному змінювати динаміку QT. Проте достатньої доказової бази для використання в клінічній практиці вивчених властивостей препарату немає.

Майже всі види програмного забезпечення дозволяють визначати варіабельність серцевого ритму. Відомо, що зниження рівня варіабельності серцевого ритму асоціюється з більшим ризиком смертності у загальній популяції серед хворих із вираженими кардіальними змінами [4,5,10]. Найбільш розповсюдженими елементами варіабельності є часовий та спектральний метод оцінки електрокардіограми. Існують довготривалі та короткотривалі вибірки інтервалів R-R для аналізу кардіограми. Для уніфікації даних для кожного часового діапазону були розроблені стандартні параметри Проблемним комітетом Європейського Товариства Кардіологів (ESC) і Південноамериканським Товариством по Електростимуляції та Електрофізіології (NASPE) [1,2]. Фактором, що унеможливає аналіз варіабельності серцевого ритму є постійна форма ФП чи повна атріовентрикулярна блокада. Проте є значна кількість дослідників, що чітко показали репрезентативність та достовірність отриманих результатів холтеровського моніторингу ЕКГ у хворих під час пароксизму чи з постійною формою ФП.

До складу часового (неспектрального) аналізу входять елементи, які не зв'язані з окремо взятим відрізком циклу. Для розрахунку часових показників використовують середню величину інтервалу R-R, SDANN – стандартне відхилення середніх нормальних ритмів R-R всіх 5-ти хвилинних періодів за весь час спостереження, SDNN – стандартне відхилення всіх нормальних синусових ритмів R-R, індекс SDNNi – середнє стандартних відхилень нормальних інтервалів R-R для всіх 5-ти хвилинних сегментів реєстрації за весь час спостереження, pNN50 – відсоток сусідніх інтервалів R-R з різницею більше ніж 50 мсек та rMSSD –

середньоквадратичне відхилення різниці між інтервалами зчеплення сусідніх інтервалів R-R.

Для проведення порівняльної характеристики даних параметрів нами було обстежено 32 практично здорових осіб віком від 20 до 39 років та виведено середньоарифметичні значення для порівняння з обстеженими хворими (середня ЧСС –  $79 \pm 7$  уд/хв, SDANNi –  $134 \pm 37$  мс, SDNN –  $144 \pm 42$  мс, SDNNi –  $70 \pm 19$  мс, pNN50 –  $15 \pm 11\%$ , rMSSD –  $38 \pm 9$  мс).

Наступним етапом, що використовується при добовій реєстрації електрокардіограми, є спектральний або частотний аналіз варіабельності серцевого ритму. За основу обстеження беруть проміжки часу від 2,5 до 15 хвилин, проте класичним варіантом є 5-ти хвилинні відрізки. Згідно класичної фізіологічної інтерпретації, фіксують високочастотний компонент спектру – HF, що відображає в першу чергу дихальну аритмію та парасимпатичний вплив на ритм, LF – низькочастотний компонент, що формується переважно за рахунок впливу симпатичної нервової системи. Для інтерпретації даних спектрального аналізу використовують також співвідношення низько- та високочастотних компонентів (LF/HF), що вказує на ступінь вагосимпатичного балансу.

При проведенні оцінки часових та частотних показників варіабельності серцевого ритму слід зауважити, що обидва методи взаємодоповнюють один одного. Саме тому використання поєднання даних методів обстеження дозволяє комплексно підійти до оцінки фізіологічних і патологічних змін серцевого ритму.

**З метою** встановлення особливостей варіабельності серцевого ритму у хворих із ФП залежно від наявності супутнього ожиріння було обстежено 90 хворих з пароксизмальною формою ФП на базі кардіологічного відділення стаціонару та поліклініки ДЗ “ДКЛН№2 ст.Київ” ДТГО “ПЗЗ”.

**Матеріали і методи.** Для більш достовірного аналізу у роботі проводилось дослідження хворих у період синусового ритму. Всім хворим перед початком холтеровського моніторингу ЕКГ проводилась стаціонарний запис електрокардіограми для виключення пароксизму ФП та отримання базових даних. Пацієнти були розділені в залежності від ваги на три групи: з нормальною масою тіла (I група), надмірною масою тіла (II група) та з ожирінням I–II ступеню (III група). Хворі співставні за віком та статтю. При аналізі даних було зареєстровано пароксизми ФП у трьох пацієнтів, що були виключені із дослідження. Для обстеження використовували апарат IMESC ECGpro EP800. Аналіз проводився по трьом модифікованим відведенням – стандартному II та грудних відведеннях V1, V5. Обробка даних проводилась з використанням програмного забезпечення ECGpro Holter 7.44.7-s12 (версія 2014 р.).

**Результати дослідження та обговорення.** При реєстрації ЕКГ зафіксовано достовірне збільшення передсердної ектопії у всіх трьох групах у порівнянні з хворими без фібриляції передсердь. В I групі часта передсердна екстрасистоля спостерігалась у 46,7% хворих, в II групі – у 50% та III групі – у 63,3%. При більш глибокому аналізі передсердної ектопії виявлена чітка тенденція до наростання парної екстрасистоїї та пароксизмальних про-

біжок (середньою кількістю 4-10 комплексів) у хворих з залежності від збільшення індексу маси тіла ( $p < 0,01$ ). Отримані результати свідчать про можливу схильність до виникнення нових пароксизмів ФП чи переходу ФП в постійну форму у пацієнтів із надмірною масою тіла. Таким чином, пацієнтам з ожирінням рекомендовано більш жорстко контролювати ритм серця з частішою реєстрацією ЕКГ.

Для аналізу пауз при холтеровському моніторингу ЕКГ нами було обрано 2 секундний інтервал, що найбільш широко описаний в літературі [6,9]. Згідно робіт багатьох авторів, хворі з частими паузами 2 секунди і більше, входять в групу високого ризику виникнення інсульту. Паузи саме такої тривалості є найбільш значним предиктором тромбоемболічних ускладнень. Проаналізувавши взаємозв'язок отриманих при реєстрації пауз більше 2 секунд, нами не було знайдено чіткої різниці між групами з ФП ( $P > 0,05$ ). Проте у всіх групах виявлена виражена тенденція до збільшення як кількості, так і тривалості пауз у порівнянні із пацієнтами без ФП. При порівнянні груп між собою, виявлено також тенденцію до збільшення тривалості пауз у хворих з ожирінням, що може вказувати на підвищення ризику виникнення інсульту.

Для визначення та співставлення з варіабельністю серцевого ритму, нами вивчався циркадний індекс, як маркер "вегетативної іннервації". Згідно отриманих результатів, у пацієнтів всіх груп відмічалось зниження циркадних коливань ЧСС. Найбільш вагоме зниження індексу виявлено у групі з ожирінням, що асоціюється з гіршим прогнозом основного захворювання та вищим ризиком раптової смерті.

Важливим при оцінці даних добової реєстрації електрокардіограми є можливість прогнозування розвитку життєво небезпечних аритмій. Використання нашого програмного забезпечення дозволило вивчити показники середнього QT, QTc, modaQT, SDQT(NN), SVQT(NN) та розрахований максимальний QT на мінімальній ЧСС [10]. Нами була знайдена схильність до подовження інтервалу QT у хворих з ожирінням та ІМТ менше 23 ( $p < 0,01$ ). У сучасній літературі існують суперечливі дані щодо впливу супутніх захворювань та станів на подовження QT. Не виключено, що у хворих з ожирінням дані зміни вказують на більшу активність симпатичної нервової системи, ішемію міокарда за рахунок збільшення лівого шлуночка та кардіосклерозу. Одним із пояснень знайдених змін може бути також нейропатія, що часто виникає на фоні супутнього метаболічного синдрому у хворих з ожирінням.

Проте, не зрозуміла тенденція до подовження інтервалу QT у хворих з нормальною масою тіла. При аналізі літератури знайдено відомості про вплив клапанних вад на подовження інтервалу QT.

Отримані дані про подовження інтервалу QT ми відносимо до предикторів фатальних порушень ритму, в тому числі і надшлуночкових, та можливого розвитку раптової коронарної смерті. А випадки з пароксизмальною формою ФП можна розцінювати як фактор, що сприяє погіршенню перебігу аритмії та переходу її в

постійну форму. Саме тому проведення діагностики подовженого QT дає змогу виділити прогностично значущі групи хворих з високим ризиком розвитку аритмій.

#### Висновки.

1. Для хворих із пароксизмальною формою ФП характерне збільшення випадків передсердної екстопії в період синусового ритму, при цьому збільшення ІМТ чітко асоціюється із наростанням частоти передсердних екстрасистол та пароксизмальних пробіжок тривалістю 4-10 комплексів.

2. Результати добового моніторингу ЕКГ у пацієнтів з пароксизмальною ФП свідчать про збільшення кількості і тривалості пауз більше 2 сек, а також зниження циркадних коливань ЧСС, незалежно від ІМТ, проте із тенденцією до погіршення показників у хворих з ожирінням.

3. Збільшення ІМТ  $> 30$  кг/м<sup>2</sup> у хворих із пароксизмальною ФП, а також зменшенням його  $< 23$  кг/м<sup>2</sup> супроводжується продовженням інтервалу QT, що дозволяє віднести ці групи пацієнтів до підвищеного аритмічного ризику.

#### ЛІТЕРАТУРА

- 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P. 2719–2747.
- John Camm A. ACC/AHA/ESC Guidelines for Ambulatory Electrocardiography: executive summary and recommendations // *Circulation.* – 1999. – Vol. 100. – P. 886–893
- Sacco R., Kasner S., Broderic J. et al. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. <http://stroke.ahajournals.org/content/early/2013/05/07/STR.0b013e31829baeca>
- Ватутин Н.Т. Эктопическая активность миокарда как фактор риска возникновения рецидивов фибрилляции предсердий // Н.Т.Ватутин, Н.В.Калинкина, А.Н.Шевелев // *Укр. кардіол. журн.* – 2010. – № 1. – С. 46–50.
- Вашиакідзе З.С. Холтеровское мониторирование ЭКГ у больных с пароксизмальной и персистирующей формой фибрилляции предсердий / З.С.Вашиакідзе // *Проблеми безперервної медичної освіти та науки: наук.-практ. журн.* // Харків. мед. акад. післядиплом. освіти. – Харків: Планета-Принт, – 2011. – N 2. – С. 77–80
- Дедов Д.В. Влияние электромеханического ремоделирования сердца на развитие фибрилляции предсердий у больных ИБС и артериальной гипертензией / Д.В.Дедов., А.П.Иванов, И.А.Эльгардт // *Рос. кардіол. журн.* – 2011. – № 4. – С. 13–18.
- Сичов О.С. Діагностика та лікування фібриляції передсердь. Рекомендації Робочої групи з порушень ритму серця Асоціації кардіологів України / О.С.Сичов, В.М.Коваленко, Г.В.Дзяк [та ін.]. – К., 2014. – 167 с.
- Коваленко В.Н. Руководство по кардиологии / Под ред. В.Н.Коваленко. – К.: Морисон, 2008. – 1424 с
- Кушнір Г.М. Особенности холтеровского мониторирования ЭКГ в неврологической практике / Г.М.Кушнір, А.А.Микляев, Н.Н.Микляева, А.А.Коробова // *Український неврологічний журнал: наук.-практ. вид./ Нац. мед. ун-т ім. О.О.Богомольця.* – Київ: ТОВ "ВІТ-А-ПОЛ", 2011. – N 3. – С. 41–48.
- Солов'ян А.Н. Частота и длительность пароксизмов фибрилляции предсердий: взаимосвязь структурных и электрофизиологических характеристик сердца // *Укр. кардіол. журн.* – 2012. – № 3. – С. 55–62.
- Сычев О.С. Немые инфаркты головного мозга; определение, клиническое значение, прогноз и взаимосвязь с фибрилляцией предсердий / О.С.Сычев, А.А.Бородай, Э.С.Бородай // *Аритмология.* – 2014. – № 3 (11). – С. 26–37

**ОСОБЕННОСТИ СУТОЧНОГО  
МОНИТОРИРОВАНИЯ ЭКГ У БОЛЬНЫХ  
С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФОРМОЙ  
ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ  
И СОПУТСТВУЮЩИМ ОЖИРЕНИЕМ**

*Ковбаснюк Ю.В.*

*Национальный медицинский университет  
имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина*

**Резюме.** В работе проведено обследование больных с распространенным нарушением сердечного ритма – фибрилляцией предсердий и распределение их на группы в зависимости от ИМТ. Всем больным проводили суточное холтеровское мониторирование ЭКГ.

Согласно полученным данным у больных с фибрилляцией предсердий отмечается взаимосвязь между ИМТ и количеством случаев предсердной эктопии, а также пароксизмов пробежек. Полученные результаты свидетельствуют об увеличении количества и продолжительности пауз более 2 секунд, о снижении циркадных колебаний ЧСС у всех больных с фибрилляцией предсердий, а также об ухудшении показателей при увеличении степени ожирения. Установлена четкая тенденция к удлинению интервала QT, как в группе пациентов с ИМТ>30 кг/м<sup>2</sup>, так и у больных с ИМТ<23 кг/м<sup>2</sup>.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, ожирение, холтеровское мониторирование ЭКГ, вариабельность сердечного ритма.

**FEATURES OF DAILY ECG MONITORING  
IN PATIENTS WITH PAROXYSMAL ATRIAL  
FIBRILLATION AND ACCOMPANYING OBESITY**

*Kovbasniuk Yuriy*

*Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine*

**Summary.** Authors examined patients with common heart rhythm disorder – atrial fibrillation and divided them into groups according to BMI. All patients underwent daily Holter ECG monitoring.

In all patients with atrial fibrillation the correlation was found between the frequency of atrial ectopia incidence and paroxysms runs and BMI. The obtained data testify the increase of the number and duration of pauses of more than 2 seconds, the decrease in circadian oscillations in heart rate in all patients with atrial fibrillation and the deterioration of all indices with increase of obesity rate. The distinct tendency to the lengthening of the QT-interval was demonstrated both in the group of patients with BMI>30 kg /m<sup>2</sup> and in the group with BMI <23 kg /m<sup>2</sup>.

**Key words:** atrial fibrillation, obesity, Holter ECG monitoring, heart rate variability.

## ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 616.8

# ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА КРИТЕРІЇВ ДІАГНОСТИКИ ПЕРВИННИХ МІОДИСТРОФІЙ ДАВІДЕНКОВА ТА ЛАНДУЗІ-ДЕЖЕРІНА



Краєченко Ганна Вадимівна,  
e-mail: anyakr92@mail.ru

Краєченко Г.В., Турчина Н.С.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

**Резюме.** На сьогоднішній день скапулоперонеальна міодистрофія Давіденкова є досить рідкісним захворюванням в діагностиці якого іноді виникають труднощі. Вчені і дотепер продовжують вивчати особливості тих змін, що відбуваються в організмі людини при цій міодистрофії. Біохімічні та патофізіологічні процеси в організмі хворих на сьогодні вивчені мало. Але головна проблема, якої торкається дана стаття, полягає в тому, що дане захворювання в своєму клінічному перебігу може бути подібним до лице-лопатково-плечової міодистрофії Ландузі-Дежеріна, яка зустрічається значно частіше. Проблема стає більш актуальною і через те, що є суперечки між науковцями щодо місця міодистрофії Давіденкова серед інших міодистрофій. Деякі науковці та наукові джерела вказують на те, що міодистрофія Давіденкова є однією із клінічних форм міодистрофії Ландузі-Дежеріна або дуже подібним захворюванням. Але з часом вчені дійшли висновку, що міодистрофія Давіденкова є самостійним захворюванням, так як має певні особливості в клінічному перебігу. Саме тому дана стаття присвячена визначенню основних клінічних проявів міодистрофії Давіденкова, а також виявленню основних відмінностей даного захворювання від лице-лопатково-плечової міодистрофії Ландузі-Дежеріна. Об'єктом дослідження стали дві родини, що поступили на стаціонарне лікування в неврологічне відділення Олександрівської клінічної лікарні: мати із сином, хворі на лице-лопатково-плечову міодистрофію Ландузі-Дежеріна та мати з донькою, хворі на скапулоперонеальну міодистрофію Давіденкова. В статті наведені результати об'єктивного та лабораторних досліджень цих двох родин, неврологічний статус, анамнестичні дані, план лікування. Аналіз результатів обстеження двох родин в черговий раз показав, що обидві міодистрофії в своєму клінічному перебігу та розвитку є дуже схожими між собою, успадковуються від хворих батьків, уражають однакові групи м'язів, крім того прогресують досить повільно і піддаються лише симптоматичному лікуванню. В статті висвітлені клінічні та лабораторні критерії диференційної діагностики скапулоперонеальної міодистрофії Давіденкова та лице-лопатково-плечової міодистрофії Ландузі-Дежеріна. На прикладі клінічних випадків, а також на основі огляду медичної наукової літератури, розкриті основні відмінності між цими двома захворюваннями. Також окремо наведена інформація про міодистрофію Давіденкова, як про рідкісне захворювання, наведені критерії діагностики та особливості клінічного перебігу даного захворювання.

**Ключові слова:** скапулоперонеальна міодистрофія Давіденкова, лице-лопатково-плечова міодистрофія Ландузі-Дежеріна, диференційна діагностика.

**Вступ.** Скапулоперонеальна міодистрофія Давіденкова - рідкісне захворювання м'язової системи, що спричинене генетичними факторами. Захворювання успадковується

за аутосомно-домінантним типом, із повною пенетрантністю без пропусків поколінь. Встановлено, що безпосередньою причиною розвитку даної патології є

мутація гена, локалізованого в довгому плечі 12 пари хромосом. Описані також спорадичні випадки, які, ймовірно, є наслідками спонтанної мутації. Захворювання в рівній кількості вражає як чоловіків, так і жінок. Перші симптоми можуть проявлятися як в дитячому, так і в дорослому віці (20-30 років). Прогресування захворювання повільне, можливе впродовж всього життя. Основними симптомами міодистрофії є слабкість та виснаження проксимальної групи м'язів верхніх кінцівок: лопаток, плечового пояса та м'язів гомілок. Проявам в нижніх кінцівках, які більш характерні, часто передують симптоми у ділянці лопаток і плечового пояса, що більш характерно для первинної міодистрофії Ландузі-Дежеріна. Іноді в патологічний процес залучаються м'язи обличчя. Саме тому міодистрофію Давіденкова слід диференціювати із лице-лопатково-плечовою міодистрофією Ландузі-Дежеріна, так як обидва захворювання можуть мати досить схожу клінічну картину.

Не зважаючи на те, що міодистрофія Давіденкова є нечастим захворюванням, вона заслуговує на особливу увагу в плані діагностики та лікування.

**Метою даної роботи** є порівняння основних критеріїв діагностики скапулоперонеальної міодистрофії Давіденкова та лице-лопатково-плечової міодистрофії Ландузі-Дежеріна.

**Матеріали та методи дослідження.** В неврологічному відділенні Олександрівської клінічної лікарні (ОКЛ) на стаціонарному лікуванні майже одночасно знаходились дві родини: мати із сином, з діагнозом лице-лопатково-плечовою міодистрофією Ландузі-Дежеріна та мати з донькою, з діагнозом скапулоперонеальна міодистрофія Давіденкова.

Родина Г. Діагноз: лице-лопатково-плечова міодистрофія Ландузі-Дежеріна

Мати: 48 років, поступила у відділення загальної неврології ОКЛ зі скаргами на слабкість в стопах ніг, утруднення при ходьбі, погіршення мови, часті падіння.

**Anamnesis morbi.** Вважає себе хворою протягом 10 – 14 років, коли вперше почала відмічати втомлюваність при ходьбі по сходах, слабкість в стопах ніг, утруднення при ходьбі, часті падіння, погіршення мови. В сім'ї випадків спадкових захворювань не відмічалось.

Неврологічний статус: гіпертрофія колового м'яза рота, мова дещо не розбірлива через слабкість колового м'яза рота, виражений симптом "вій", поперечна посмішка. Складки на лобі та спинці носа при їх наморщуванні виражені незначно. Сухожильні рефлекси на верхніх та нижніх кінцівках не визначаються. Атрофія м'язів розгиначів стопи, меншою мірою виражена атрофія в передлопаткових відділах верхніх кінцівок. При ходьбі спостерігається "степаж" з обох сторін. Неможливість втримувати рівновагу на п'ятах і на кінчиках пальців ніг, остання виражена меншою мірою.

Дані лабораторних досліджень: рівень КФК – 1000 ОД (N до 174).

Проведене лікування: АТФ 2,0 внутрішньом'язово №10; Рибоксин 5,0 з фізіологічним розчином 15,0 внутрішньовенно №5; Метамакс 5,0 з фізіологічним розчином 15,0 внутрішньовенно №5; Прозерин 0,005 % – 1,0 внутрішньом'язово № 10; Аевіт 1 капсула 2 рази на день; Нікоти-

нова кислота – 1% 4,0 внутрішньом'язово №10; Церебролізин 5,0 внутрішньовенно струминно № 10.

Син: 24 років, поступив зі скаргами на слабкість в м'язах плечового пояса, обличчя, стегон.

**Anamnesis vitae.** Спадковість обтяжена – мати хворіє на лице-лопатково-плечову прогресуючу м'язову дистрофію Ландузі-Дежеріна.

**Anamnesis morbi.** Вважає себе хворим з 10-12 років, коли вперше виникла слабкість в дистальних відділах кінцівок, а потім в проксимальних відділах. В 12 років встановили діагноз первинна прогресуюча м'язова дистрофія Ландузі-Дежеріна.

Неврологічний статус: глянцева лоб, лагофталм, симптом "вій" з обох боків, поперечна посмішка, незначне вип'ячування нижньої губи, не може свистіти та скласти губи в трубочку. Виражена атрофія в проксимальних відділах верхніх кінцівок і м'язах плечового поясу. Килевидні ключиці, крилоподібні лопатки, човникоподібна грудна клітка, осина талія, симптом "вільних плечей". Сухожильні рефлекси на кінцівках не викликаються. Утруднення при підйманні з п'ят. Незначна слабкість розгиначів нижніх кінцівок.

Дані лабораторних досліджень: рівень КФК до 918 ОД (N до 174).

Проведене лікування: АТФ 2,0 внутрішньом'язово №10; Рибоксин 5,0 з фізіологічним розчином 15,0 внутрішньовенно №5; Метамакс 5,0 з фізіологічним розчином 15,0 внутрішньовенно №5; Прозерин 0,005 % – 1,0 внутрішньом'язово № 10; Аевіт 1 капсула 2 рази на день; Нікотинова кислота – 1% 4,0 внутрішньом'язово №10; Церебролізин 5,0 внутрішньовенно струминно № 10.

Родина К. Діагноз: лопатково-перонеальна м'язова дистрофія Давіденкова.

Мати: 65 років, поступила у відділення зі скаргами на слабкість в плечах і ногах, порушення ходи.

**Anamnesis morbi.** Хворіє приблизно з 40 років. Першими симптомами була слабкість розгиначів пальців стопи, а потім слабкість м'язів тазового пояса і проксимальних відділів рук, ходить з ципком – "степаж".

Неврологічний статус: поперечна посмішка. Виражена гіпотрофія проксимальних відділів нижніх та верхніх кінцівок, виражена псевдогіпертрофія литок. М'язовий тонус знижений. М'язова сила в нижніх кінцівках – 4 бали. Глибокі рефлекси на верхніх кінцівках відносно жваві, D>S; колінні, ахіллові, підштовві не викликаються. З положення навпочіпки і навіть сидячи без допомоги інших піднятися не може. Помірний поперековий лордоз. Хода – "степаж".

Дані лабораторних досліджень: біохімічний аналіз крові без патологічних змін.

Проведене лікування: Рибоксин 5,0 з фізіологічним розчином 15,0 внутрішньовенно №5; АТФ 2,0 внутрішньом'язово №10; Аевіт 1 капсула 2 рази на день; Нервіплекс 2,0 внутрішньом'язово №10; Метамакс 5,0 з фізіологічним розчином 15,0 внутрішньовенно №5; Нейромідін - 1,5% 1,0 внутрішньом'язово №10.

Донька: 39 років, поступила у відділення зі скаргами на утруднення при ходьбі, виражену слабкість в м'язах правої руки і ноги, періодичні утруднення при ковтанні, переважно твердої їжі.

Діагностичні критерії первинних міодистрофій Ландузі-Дежеріна та Давіденкова

Вид дистрофії	Вік початку захворювання	Динаміка ураження м'язів	Проведення імпульсу по нерву	Зміни на ЕМГ	Інші симптоми
Міодистрофія Ландузі-Дежеріна	Дитячий та юнацький вік (15–20 років)	Спочатку м'язи обличчя, проксимальна група м'язів верхніх кінцівок і лопаток, потім м'язи нижніх кінцівок	Без порушень	Первинний характер уражень	Спостерігаються помірні гіпертрофії м'язів
Міодистрофія Давіденкова	20–30 років	Спочатку дистальна група м'язів нижніх кінцівок, потім проксимальна група верхніх кінцівок	Без порушень	Первинний характер уражень	Не характерні

Anamnesis vitae. Обтяжена спадковість – в матері міодистрофія Давіденкова.

Anamnesis morbi. Слабкість при ходьбі з 30 років, 7-8 років тому з'явилась слабкість м'язів тазового та плечового пояса, яка повільно прогресує.

В неврологічному статусі: порушення ковтання, переважно твердої їжі. Легка асиметрія правої носо-губної складки. Піднебінний, глотковий рефлекси знижені. М'язовий тонус помірно ослаблений праворуч; м'язова сила помірно знижена з правого боку. Виражені атрофії м'язів проксимальних відділів правих кінцівок. Сухожильні рефлекси – D<S на верхніх і нижніх кінцівках. Симптом “крилоподібних лопаток” і “вільних плечей” справа. При ходьбі “степаж”, більше виражений справа.

Дані лабораторних досліджень: біохімічний аналіз крові без патології.

Проведене лікування: Рибоксин 5,0 з фізіологічним розчином 15,0 внутрішньовенно №5; АТФ 2,0 внутрішньом'язово №10; Аевіт 1 капсула 2 рази на день; Нервіплекс 2,0 внутрішньом'язово №10; Метамакс 5,0 з фізіологічним розчином 15,0 внутрішньовенно №5; Нейромідін - 1,5% 1,0 внутрішньом'язово №10.

**Результати та обговорення.** Як показали наведені матеріали досліджень міодистрофію Ландузі-Дежеріна та Давіденкова іноді дуже важко відрізнити між собою. Саме тому виникає потреба у диференційній діагностиці цих двох захворювань. Проаналізувавши наведені клінічні випадки, а також дані наукової літератури можна встановити основні критерії диференційної діагностики.

Проаналізувавши клінічну симптоматику хворих можна виділити основні критерії діагностики міодистрофії Давіденкова:

- відносно пізній початок захворювання (20-30 років і пізніше);
- спадкове захворювання; тип успадкування – аутосомно-домінантний;
- хвороба частіше починається з ураження гомілок, потім приєднується ураження плечового поясу, проксимальних відділів верхніх кінцівок і рідко обличчя;
- повільне прогресування хвороби;

- основні симптоми: слабкість та атрофія м'язів гомілок, “степаж”, важкість при вставанні зі стільця; атрофія м'язів лопаток, плечей, неможливість звести лопатки, підняти руки вище горизонтального рівня; іноді атрофія та слабкість м'язів обличчя;
- відсутність порушень чутливості;
- рівень КФК в межах норми або підвищений незначно;
- на ЕМГ – первинний характер змін;
- в біопатії м'язів – ознаки дистрофії;
- інші органи і системи без патології.

**Висновок.** Не зважаючи на те, що міопатія Давіденкова зустрічається рідко, діагностика та диференційна діагностика цього захворювання являє собою досить складний процес, адже клінічна картина міодистрофії Давіденкова є схожою з іншими міодистрофіями. Накопичений клінічний досвід останніх років дає можливість більш точно поставити цей діагноз і відрізнити це захворювання від інших міодистрофій. На жаль сьогодні не існує специфічного лікування, але використання існуючих засобів дає достатній підтримуючий ефект. Дотепер дослідники продовжують вивчати патофізіологічні та біохімічні особливості даного захворювання і результати цих досліджень повинні відкрити в майбутньому нові критерії диференційної діагностики міопатії Давіденкова.

*Конфлікт інтересів не заявляється.*

## ЛІТЕРАТУРА

1. Субботин А.В. Наследственные болезни нервной системы и медико-генетическое консультирование: Учебное пособие для студентов лечебного факультета медицинских вузов / А.В.Субботин, В.А. Семенов, Д.Е. Хроленко, Т.В.Попоникова, И.Ф. Федосеева.– Кемерово; 2007. – 110с.: ил.
2. Neuromuscular Disorders 2002;12:874-877.
3. David R.B., Bodeinsteiner J.B., Mandelbaum D.E. Clinical pediatric neurology. – Demos Medical Publishing, New York, 2009.
4. Pal E, et al. Familial scapuloperoneal myopathy and mitochondrial DNA defect. Eur Neurol. 1999;42:211-16.
5. Milanov I, et al. Differential diagnosis of scapuloperoneal syndrome. Electromyogr Clin Neurophysiol. 1997;37:73-78.

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КРИТЕРИЕВ  
ДИАГНОСТИКИ ПЕРВИЧНЫХ МИОДИСТРОФИЙ  
ДАВИДЕНКО И ЛАНДУЗИ-ДЕЖЕРИНА***Кравченко А.В., Турчина Н.С.**Национальный медицинский университет  
имени А.А.Богомольца, г.Киев, Украина*

**Резюме.** На сегодняшний день скапулоперонеальная миодистрофия Давиденкова представляет собой довольно редкое заболевание, в диагностике которого иногда возникают трудности. Ученые до сих пор продолжают изучать особенности тех изменений, которые происходят в организме человека при этой миодистрофии. Биохимические и патофизиологические процессы в организме больных сегодня изучены мало.

Но главная проблема, которой касается данная статья, заключается в том, что данное заболевание в своем клиническом течении может быть похожим на лице-лопаточно-плечевую миодистрофию Ландузи-Дежерина, которая встречается значительно чаще. Проблема становится более актуальной и потому, что есть споры между учеными о месте миодистрофии Давиденкова среди других миодистрофий. Некоторые ученые и научные источники указывают на то, что миодистрофия Давиденкова является одной из клинических форм миодистрофии Ландузи-Дежерина или очень похожим заболеванием. Но со временем ученые пришли к выводу, что миодистрофия Давиденкова является самостоятельным заболеванием, так как имеет определенные особенности в клиническом течении. Именно поэтому данная статья посвящена определению основных клинических проявлений миодистрофии Давиденкова, а также выявлению основных отличий данного заболевания от лице-лопаточно-плечевой миодистрофии Ландузи-Дежерина.

Объектом исследования стали две семьи, поступивших на стационарное лечение в неврологическое отделение Александровской клинической больницы: мать с сыном, больные лице-лопаточно-плечевой миодистрофией Ландузи-Дежерина и мать с дочкой, больные скапулоперонеальной миодистрофией Давиденкова. В статье приведены результаты объективных и лабораторных исследований этих двух семей, неврологический статус, анамнестические данные, план лечения. Анализ результатов обследования двух семей в очередной раз показал, что обе миодистрофии в своем клиническом течении и развития очень похожи между собой, наследуются от больных родителей, поражают одинаковые группы мышц, кроме того прогрессируют достаточно медленно и поддаются только симптоматическому лечению.

В статье рассмотрены клинические и лабораторные критерии дифференциальной диагностики скапулоперонеальной миодистрофии Давиденкова и лице-лопаточно-плечевой миодистрофии Ландузи-Дежерина. На примере клинических случаев, а также на основе обзора медицинской научной литературы, раскрыты основные различия между этими двумя заболеваниями. Также отдельно приведена информация о миодистрофии Давиденкова, как о редком заболевании, приведены критерии диагностики и особенности клинического течения данного заболевания.

**Ключевые слова:** скапулоперонеальная миодистрофия Давиденкова, лице-лопаточно-плечевая миодистрофия Ландузи-Дежерина, дифференциальная диагностика.

**COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF CRITERIA  
OF DIAGNOSTICS OF PRIMARY MYODYSTROPHY  
OF DAVIDENKO AND LANDOUZY-DEJERINE***G. Kravchenko, N. Turchina**Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine*

**Resume.** Scapuloperoneal Davidenkov's myodystrophy represents a fairly rare disease nowadays, which diagnosis is sometimes difficult. Scientists still continue to study the characteristics of the mutations that occur in human's body within this disease. Biochemical and pathophysiological processes in the body of patients today have been studied too little.

The main problem, which concerns this article, is that the disease in its clinical course may look like Landouzy-Dejerine muscular dystrophy, which occurs much more frequently. The problem becomes more acute because there are controversies among scientists about the place of scapuloperoneal Davidenkov's myodystrophy amongst others myodystrophies. Some scientists and scientific sources indicate that scapuloperoneal Davidenkov's myodystrophy is one of the clinical forms of Landouzy-Dejerine muscular dystrophy or a very similar disease. But over the time, the scientists concluded that scapuloperoneal Davidenkov's myodystrophy is an independent disease, as it has certain features in the clinical course. That is why this article is dedicated to the definition of the main clinical manifestations of scapuloperoneal Davidenkov's myodystrophy as well as the identification of the main differences of this disease from Landouzy-Dejerine muscular dystrophy. The objects of the study were two families received in patient treatment in the neurological department of the Alexander Hospital: mother and her son, patients with Landouzy-Dejerine muscular dystrophy disease and mother with her daughter with scapuloperoneal Davidenkov's myodystrophy disease. The results of objective and laboratory researches of these two families, their neurological status, medical history and treatment plan are presented in this article. The Analysis of the survey results of two families has once again shown that both myodystrophies in their clinical flow and development are very similar to each other. Both diseases inherited from the parents of the patients, hit the same muscle groups, are progressing rather slowly, and amenable to symptomatic treatment only. The article describes the clinical and laboratory criteria for differential diagnosis of scapuloperoneal Davidenkov's myodystrophy and Landouzy-Dejerine muscular dystrophy. On example of clinical cases and also based on review of the medical scientific literature, the main differences between these two diseases are opened. Information on Davidenkov's myodystrophy, as about an infrequent disease, is also provided separately. Criteria of diagnostics and feature of a clinical course of this disease are also given.

**Key words:** scapuloperoneal Davidenkov's myodystrophy, Landouzy-Dejerine dystrophy, differential diagnosis.

## ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 616.12 – 005.4:616.12 – 008.313.2] – 085.273.53:577.125.53

## ЗМІНИ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СПЕКТРУ ФОСФОЛІПІДІВ МЕМБРАН ТРОМБОЦИТІВ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ В ПОЄДНАННІ З ПАРОКСИЗМАЛЬНОЮ ФОРМОЮ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ



Меркулова Ірина Олегівна,  
e-mail: ira\_merkulova@mail.ru

Меркулова І.О., Лизогуб В.Г., Богдан Т.В., Мошковська Ю.О., Брюзгіна Т.С.

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м. Київ, Україна

**Резюме.** Проведено дослідження жирнокислотного спектру фосфоліпідів (ЖКС ФЛ) мембран тромбоцитів у хворих ІХС з пароксизмальною формою ФП та у хворих з ІХС без ФП. Проведена газова хроматографія ФЛ мембран тромбоцитів 65 пацієнтів. Всі пацієнти були поділені на 3 групи: 1 група – 21 пацієнт з ІХС, 2 група – 37 пацієнтів з ІХС та пароксизмальною формою ФП, а також контрольна група – 7 практично здорових осіб. ЖКС ФЛ мембран тромбоцитів відносно здорових осіб характеризується відсутністю міристинової, пентадеканової, маргаринової і ліноленової жирних кислот. У хворих ІХС з ФП порівняно з пацієнтами з ІХС без ФП спостерігалось достовірне зниження відносного вмісту міристинової і пальмітинової жирних кислот та достовірне збільшення відносного вмісту олеїнової, лінолевої та арахідонової жирних кислот ФЛ мембран ТЦ. Отримані данні свідчать про наявність структурних змін мембран тромбоцитів у пацієнтів з ІХС та пароксизмальною формою ФП може бути однією з патогенетичних ланок виникнення ФП у цих пацієнтів.

**Ключові слова:** жирнокислотний спектр, тромбоцити, пароксизмальна форма фібриляції передсердь, фосфоліпіди.

**Вступ.** Фібриляція передсердь (ФП) – це часта аритмія, розповсюдженість якої складає 1,5-2% населення розвинутих країн. В світі кількість хворих на ФП постійно зростає, що пов'язано з постарінням населення та прогресуючою природою аритмії. Відомо, що наявність ФП призводить до значного збільшення захворюваності та смертності через тромбоемболічні ускладнення, зокрема інсульти [32, 33].

Традиційно, роль тромбоцитів (ТЦ) в патогенезі ішемічної хвороби серця (ІХС) зводиться до обмеження коронарного кровотоку за рахунок формування тромбів [27]. Проте, останнім часом з'являються повідомлення щодо проаритмічних ефектів активації ТЦ. Експерименти на тваринах довели, що процес формування тромбів достовірно підвищує ризик виникнення фібриляції шлуночків в умовах ішемії міокарда [21]. Однією з патогене-

тичних ланок процесу активації ТЦ є перебудова ліпідного бішару їх плазматичної мембрани [25]. Також при формуванні тромбу відбувається вивільнення великої кількості біологічно активних речовин (амінів, похідних нуклеотидів, іонів, тромбоксанів, арахідонової кислоти та інших), які чинять про- та антиаритмічні ефекти [21].

Впродовж останніх десятиріч активно вивчається жирнокислотний спектр (ЖКС) фосфоліпідів (ФЛ) плазми, мембран еритроцитів та тромбоцитів (ТЦ) при різних патологіях [5, 11, 16, 20, 28, 31]. Доведено, що за відносним вмістом насичених жирних кислот (НЖК) у ФЛ плазми крові можна спрогнозувати ймовірність подальшого виникнення ФП [5]. Цікавою та неоднозначною залишається роль арахідонової кислоти (С20:4) та її метаболітів в розвитку ФП та інших серцевих аритмій [24]. Зростання рівня ліноленової кислоти (С18:3) в мембранах еритро-

цитів значно підвищує ризик виникнення раптової серцевої смерті [29]. В експериментальних дослідженнях на кардіоміоцитах виявлена аритмогенна дія некон'югованої пальмітинової кислоти (С16:0) за рахунок стимуляції роботи Са<sup>2+</sup> каналів та їх подальшого перевагання [4].

Отже, сьогодні залишається цікавим питання визначення особливостей ЖКС ФЛ мембран ТЦ крові у хворих на ІХС в поєднанні з пароксизмальною формою ФП.

**Мега роботи.** Виявити діагностичні особливості ЖКС ФЛ мембран ТЦ у хворих на ІХС у поєднанні з пароксизмальною формою ФП.

**Матеріали і методи дослідження.** Обстежено 65 осіб віком від 51 до 88 років (середній вік 64,51±0,15 років; M±m). Пацієнти були поділені на три групи: 1 група – 21 хворий на ІХС (середній вік – 67,14±0,55 років), 2 група – 37 хворих на ІХС з пароксизмальною формою ФП (середній вік – 63,7±0,22 років) та 7 практично здорових осіб (середній вік – 60,86±0,9 років), що склали контрольну групу (КГ). Всі досліджувані групи хворих були статистично однорідними та співставними.

Діагностика та лікування досліджуваних проводилась згідно чинних протоколів надання медичної допомоги МОЗ України. Критеріями виключення були: тиреотоксикоз, гіпотиреоз, нестабільна стенокардія, гострий період інфаркту міокарда, СН ІБ, СН ІІ, систолічна дисфункція лівого шлуночка, гепатит, цироз печінки, хронічна хвороба нирок 4-5 ступеня важкості, анемія, гіпокаліємія, вроджені та набуті вади серця, крадіоміопатії, міокардити, перикардити, інфекційний ендокардит, феохромоцитома, хронічне легеневе серце, алкогольна міокардіодистрофія, ВПВ-синдром, відкриті операції на серці за останні 6 місяців, ТЕЛА за останні 6 місяців.

Об'єкт дослідження – ЖКС ФЛ мембран ТЦ крові. З метою аналізу ЖКС ФЛ мембран ТЦ забір крові у пацієнта здійснювався вранці натще із ліктьової вени на 2 добу після госпіталізації.

Газохроматографічний аналіз спектру ЖК ліпідів здійснювався на газохроматографічному хроматографі "Цвет-500" в ізотермічному режимі з полум'яно-іонізуючим детектором. Кількісна оцінка спектру ЖК ліпідів проводилась за методом нормування шляхом вимірювання площі піків похідних ЖК та визначення їх складу у відсотках. Визначали наступні ЖК: С14:0 – міристинову, С15:0 – пентадеканову, С16:0 – пальмітинову, С17:0 – маргаринову, С18:0 – стеаринову, С18:1 – олеїнову, С18:2 – лінолеву, С18:3 – ліноленову, С20:4 – арахідонову. З них до насичених ЖК (НЖК) відносяться лауринова, міристинова, пентадеканова, пальмітинова, маргаринова та стеаринова ЖК. Ненасичені жирні кислоти (ННЖК) були представлені мононенасиченою олеїною кислотою та поліненасиченими жирними кислотами (ПНЖК) – лінолевою, ліноленовою, арахідоною ЖК [2,3].

Результати досліджень були оброблені на персональному комп'ютері за допомогою пакету програм Microsoft Office. Для статистичної обробки отриманих даних використовувалась програма Microsoft Excel 2010. Достовірність відмінностей між середніми значеннями показників різних груп виявлялась за допомогою визна-

чення t-критерію Стьюдента або критерію Пірсона. Кореляцію визначали за коефіцієнтом кореляції.

**Результати та їх обговорення.** Звертає на себе увагу, що ЖКС ФЛ мембран ТЦ здорових людей характеризується відсутністю С14:0, С15:0, С17:0 НЖК та С18:3 ПНЖК, як це наведено в таблиці 1. Отримані результати підтверджуються літературними даними [7,11]. ЖК з непарною кількістю атомів вуглецю (особливо С15:0 та С17:0) в організмі здорової людини зустрічаються у слідових кількостях (<0,5% від загального вмісту ЖК в плазмі). Хоча, останнім часом вони вивчаються, як можливі біомаркери різних патологічних станів [1,19]. Встановлений зворотній зв'язок між вмістом ЖК з непарною кількістю атомів вуглецю в плазмі крові та ризиком розвитку атеросклерозу [9], ІХС [21], цукрового діабету II типу [14]. Виявлено, що наявність С15:0 та С17:0 в ФЛ підвищує текучість клітинних мембран [15]. Привертають увагу відмінності метаболізму ЖК з непарною та парною кількістю атомів вуглецю, а саме шляхи їх біосинтезу та оксидації [1,2,3,19].

При проведенні аналізу отриманих результатів було виявлено, що у хворих на ІХС порівняно з КГ спостерігалась поява в ФЛ мембран ТЦ С14:0, достовірне підвищення відносного вмісту С16:0 на 7,27% та зниження відносного вмісту С18:0 на 81,57%. Отримані результати підтверджуються літературними даними [9,19,21]. Відомо, що синтез НЖК в організмі людини відбувається шляхом процесу елонгації. Існують дві системи елонгації ЖК: мікосомальна (або ендоплазматичного ретикулому) та мітохондріальна. Мікосомальна система елонгації ЖК притаманна тканинам нервової системи та печінки, інші тканини організму переважно використовують мітохондріальну систему [2]. В експериментах доведено, що в кардіоміоцитах активно відбуваються процеси елонгації ЖК ФЛ за допомогою мітохондріальної системи [17]. Кількість та швидкість перебігу біохімічних реакцій в мітохондріях кардіоміоцитів різко знижуються в умовах ішемії [22]. Доведено, що зростання вмісту С14:0 та С16:0 в організмі людини є біохімічними маркерами атеросклерозу та ІХС [19]. А при проведенні аналізу ЖКС ФЛ мембран ТЦ крові у хворих на ІХС в поєднанні з ФП порівняно з КГ також спостерігалась поява С14:0 та достовірне зниження відносного вмісту С16:0 на 14,10%, С18:0 на 83,02%, з одночасним зниженням загального вмісту НЖК на 23,18%. Також, у хворих на ІХС в поєднанні з ФП порівняно з пацієнтами з ІХС виявляється достовірне зниження відносного вмісту С14:0 на 36,81%, С16:0 на 19,92%, з одночасним зниженням загального вмісту НЖК на 17,41%. НЖК надходять в організм людини ендogenous та екзогенним шляхом, тому їх вміст в плазмі крові незначно корелює з харчовою поведінкою пацієнта. В залежності від довжини ацильного ланцюга НЖК мають різну спорідненість до ФЛ мембран, біологічну активність, що надалі впливатиме на властивості клітинної мембрани. С16:0 вважається первинним кінцевим продуктом ЖК синтезу, її рівень в плазмі крові значно залежить від вживання хворим вуглеводів та алкоголю, залежить від статі та раси пацієнта (вищий у чоловіків білої раси) [5,26]. В умовах гіпоксії зростання рівня С16:0

ФЛ плазми крові активує процеси апоптозу кардіоміоцитів. В багатьох дослідженнях приводяться дані, щодо впливу рівня некон'югованої С16:0 плазми крові на Ca<sup>2+</sup>-канали. Активация Ca<sup>2+</sup>-каналів С16:0 призводить до порушень скоротливості кардіоміоцитів [10]. Надмірний вміст С16:0 плазми крові порушує побудову сфінголіпідів мембран [26]. В експериментальних дослідженнях на кардіоміоцитах виявлена аритмогенна дія некон'югованої С16:0 за рахунок стимуляції роботи Ca<sup>2+</sup> каналів та їх подальшого перевантаження [23]. Загальновідомо, що НЖК часто відіграють роль внутрішньоклітинних месенджерів. Виявлено, що порушення активації NIF-1 $\beta$  раптової викликає розвиток гіпоксії клітин та зростання вмісту С16:0 в плазмі крові. Також шляхом генетичних досліджень виявлені кореляції між вмістом С16:0, С18:0 та С18:1 ЖК плазми крові та генетичним кодом досліджуваного, що доводить важливу роль ендегенних шляхів продукції НЖК [18]. НЖК є основним джерелом енергії для скорочення кардіоміоцитів [1]. ФП характеризується частими неефективними передсердними скороченнями, що потребує використання більшої кількості енергетичного субстрату [8].

При проведенні аналізу отриманих результатів виявлено, що у хворих на ІХС порівняно з КГ спостерігалось достовірне зниження відносного вмісту С18:0 на 81,57% та підвищення відносного вмісту С18:1 на 50,15% в ФЛ мембран ТЦ крові, а у хворих на ІХС в поєднанні з ФП порівняно з КГ достовірне зниження відносного вмісту С18:0 на 83,02% та підвищення відносного вмісту С18:1 на 65,1%. При порівнянні ЖКС ФЛ мембран ТЦ у хворих на ІХС в поєднанні з ФП з пацієнтами з ІХС спостерігалось достовірне підвищення відносного вмісту С18:1 на 9,96%. Доведено, що мононенасичені ЖК утворюються за участі системи десатурації ЖК (комплексу мікросомальних монооксигеназ), яка локалізується в мембранах ендоплазматичного ретикулюму гепатоцитів [2]. Сьогодні існують дані, що зростання вмісту стеарил-СоА-монооксигенази безпосередньо пов'язано зі зростанням ризику розвитку інсулінорезистентності та кардіоваскулярних захворювань [34]. Гіпоксія клітин призводить зростання синтезу Nrf2 фактору транскрипції, який активує процеси мітохондріальної оксидатії ЖК та пригнічує синтазу ЖК, призводячи до порушення процесів їх елонгації [21]. У хворих на ІХС також спостерігається пригнічення актив-

ності (ігібування) стераоїл-КоА-десатурази-1 (SCD1), яка забезпечує перетворення НЖК міокарду в мононенасичені, а також акумуляцію ЖК в фосфоліпідах. SCD1 також пригнічує процес апоптозу, викликаний надмірною концентрацією НЖК в плазмі крові [13]. Отже, посилення процесів десатурації ЖК може бути однією з імовірних причин зростання відносного вмісту С18:1 та зниження С18:0 в ФЛ мембран ТЦ у хворих на ІХС разом з ФП або без неї. Також роль С18:1 сьогодні ще вивчена недостатньо та залишається неоднозначною. Відомо, що зростання рівня С18:1 в плазмі крові підвищує ризик раптової кардіальної смерті в 7 раз [5,26]. Виявлено, що С18:1 бере активну участь в процесах імунної відповіді [30]. Тому отримані результати, щодо С18:0 та С18:1, у хворих на ІХС імовірно можна пояснити інфекційною теорією атеросклерозу [4].

Також звертають на себе увагу зміни вмісту ПНЖК в ФЛ ТЦ крові досліджуваних. У хворих на ІХС порівняно з КГ спостерігалось достовірне підвищення відносного вмісту С18:2 на 61,96% та зниження відносного вмісту С20:4 на 89,7% з одночасним зниженням загального вмісту ПНЖК на 23,79%. У хворих на ІХС в поєднанні з ФП порівняно з КГ виявлено достовірне зниження відносного С20:4 на 81,46% та достовірне підвищення відносного вмісту С18:2 на 103,83%. А у хворих на ІХС в поєднанні з ФП порівняно з пацієнтами з ІХС без ФП отримано достовірне зниження відносного вмісту С18:2 на 25,85%, С20:4 на 80% та відповідно одночасне зростання загального вмісту ПНЖК на 26,53%. ПНЖК не синтезуються в організмі людини, і тому вважаються незамінними. Вони можуть лише засвоюватися з їжі, а з С18:2 шляхом реакції десатурації та елонгації в подальшому можуть утворюватися С18:3 та С20:4 [1]. За умов ішемії процеси елонгації ЖК уповільнюються, чим може бути обумовлене зростання відносного вмісту С18:2 та зниження С20:4 в ФЛ мембран ТЦ у пацієнтів з ІХС бути обумовлене зростання відносного вмісту С18:2 та зниження С20:4 в ФЛ мембран ТЦ у пацієнтів з ІХС порівняно зі здоровими особами. Відомо, що зростання вмісту С18:3 в ФЛ плазми призводить до збільшення ризику розвитку ФП [5] та інших порушень ритму [29]. З іншого боку збільшення вживання С18:3 призводить до зниження ризику виникнення ІХС та інших кардіоваскулярних проблем [6]. Існує

Таблиця 1.

ЖКС ФЛ мембран тромбоцитів у хворих на ІХС без ФП та в поєднанні з ФП порівняно з КГ, М $\pm$ т, %

Назва ЖК	КГ	1 група	2 група
С14:0	–	16,00 $\pm$ 1,63**	10,11 $\pm$ 0,49**
С15:0	–	1,7 $\pm$ 0,17	1,35 $\pm$ 0,05
С16:0	27,10 $\pm$ 1,2	29,07 $\pm$ 1,72**	23,28 $\pm$ 0,6**
С17:0	–	1,07 $\pm$ 0,17	1,35 $\pm$ 0,05
С18:0	25,50 $\pm$ 1,1	4,7 $\pm$ 0,27*	4,33 $\pm$ 0,13**
С18:1	20,20 $\pm$ 0,9	30,33 $\pm$ 1,2**	33,35 $\pm$ 0,64**
С18:2	10,70 $\pm$ 1,1	17,33 $\pm$ 0,72**	21,81 $\pm$ 0,31**
С18:3	–	1,7 $\pm$ 0,17	1,35 $\pm$ 0,05
С20:4	16,50 $\pm$ 1,9	1,7 $\pm$ 0,17*	3,06 $\pm$ 0,2*
$\Sigma$ НЖК	52,60 $\pm$ 1,4	48,93 $\pm$ 0,27**	40,41 $\pm$ 0,59**
$\Sigma$ ННЖК	47,40 $\pm$ 1,4	51,07 $\pm$ 0,27**	59,58 $\pm$ 0,59**
$\Sigma$ ПНЖК	27,20 $\pm$ 1,2	20,73 $\pm$ 1,05**	26,23 $\pm$ 0,35**
P>0,01**, P>0,05*			

думка, що підвищення позаклітинного вмісту вільної C20:4 призводить до блокування відкриття деяких іонних каналів, імовірно шляхом прямої дії на каналні білки. Це може бути однією з важливих патогенетичних ланок виникнення аритмій у хворих на ІХС [12,24]. Інші автори вважають, що вільна внутрішньоклітинна C20:4 здатна призводити до виникнення стійкої мітохондріальної деполаризації, що провокує подальше виникнення аритмії [12]. Саме проаритмогенними властивостями C20:4 можна пояснити її достовірно більший відносний вміст в ФЛ мембран ТЦ у хворих з ІХС та ФП порівняно з пацієнтами з ІХС без ФП.

Таким чином, визначення жирнокислотного спектру фосфоліпідів мембран тромбоцитів крові у хворих на ішемічну хворобу серця з пароксизмальною формою фібриляції передсердь є важливим для глибшого розуміння процесів патогенезу даного стану та може за певних обставин бути корисним, як можливий діагностичний критерій структурно-функціонального стану тромбоцитів крові за даної патології.

#### Висновки.

1. Жирнокислотний спектр фосфоліпідів мембран тромбоцитів відносно здорових людей характеризується відсутністю міристинової, пентадеканової та маргаринової насичених жирних кислот та лінолевої поліненасиченої жирної кислоти.

2. У хворих на ішемічну хворобу серця порівняно з контрольною групою спостерігається достовірне зниження відносного вмісту стеаринової та арахідонової жирних кислот та достовірне підвищення відносного вмісту пальмітинової, олеїнової та лінолевої жирних кислот фосфоліпідів мембран тромбоцитів крові, що вказує на порушення метаболізму ліпідів в мембранах тромбоцитів хворих на ішемічну хворобу серця.

3. У хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з фібриляцією передсердь порівняно з контрольною групою спостерігалось достовірне зниження відносного вмісту пальмітинової, стеаринової, арахідонової жирних кислот разом із достовірним підвищенням відносного вмісту олеїнової, лінолевої жирних кислот фосфоліпідів мембран тромбоцитів крові, що свідчить про наявні структурні зміни мембран тромбоцитів у пацієнтів з пароксизмальною формою фібриляції передсердь.

4. У хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з фібриляцією передсердь порівняно з пацієнтами з ішемічною хворобою серця без фібриляції передсердь достовірно зниження відносного вмісту міристинової та пальмітинової жирних кислот та достовірне підвищення відносного вмісту олеїнової, лінолевої та арахідонової жирних кислот фосфоліпідів мембран тромбоцитів крові, що свідчить про наявні структурні зміни мембран тромбоцитів у пацієнтів з пароксизмальною формою фібриляції передсердь і може бути однією з патогенетичних ланок виникнення фібриляції передсердь у цих пацієнтів.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия. – 3 изд. – М.: “Медицина”, 2007. – С. 654-656.
2. Губський Ю.І. Біологічна хімія // Київ-Вінниця. “Нова книга” 2007. – с. 94-97, 101-109, 452-458.

3. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения // Санкт-Петербург “Питер” 1999. – С.13-23.

4. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система. – 2 изд. – М: “МЕДпресс-информ”, 2011. – С. 298-316.

5. Amanda M. Fretts, Dariush Mozaffarian, David S. Siscovick, Luc Djousse, Susan R. Heckbert, Irena B. King, Barbara McKnight, Colleen Sitali, Frank M. Sacks, Xiaoling Song, Nona Sotoodehnia, Donna Spiegelman, Erin R. Wallace, Rozenn N. Lemaitre Plasma Phospholipid Saturated Fatty Acids and Incident Atrial Fibrillation: The Cardiovascular Health Study // J Am Heart Assoc. – 2014. – № 3(3).

6. Christopher E Ramsden, Daisy Zamora, Boonseng Leelarthaeapin, Sharon F Majchrzak-Hong, Keturah R Faurot, Chirayath M Suchindran, Amit Ringel, John M Davis, Joseph R Hibbeln Use of dietary linoleic acid for secondary prevention of coronary heart disease and death: evaluation of recovered data from the Sydney Diet Heart Study and updated meta-analysis // BMJ. – 2013. – №346. – f903 p.

7. Celia G. Walker, Annette L. West, Lucy M. Browning, Jackie Madden, Joanna M. Gambell, Susan A. Jebb, Philip C. Calder The Pattern of Fatty Acids Displaced by EPA and DHA Following 12 Months Supplementation Varies between Blood Cell and Plasma Fractions // Nutrients.. – 2015 Aug. – №7(8). – P. 6281–6293.

8. Craig T. January, L. Samuel Wann, Joseph S. Alpert, Hugh Calkins, Joaquin E. Cigarroa, Joseph C. Cleveland, Jamie B. Conti, Patrick T. Ellinor, Michael D. Ezekowitz, Michael E. Field, Katherine T. Murray, Ralph L. Sacco, William G. Stevenson; Patrick J. Tchou; Cynthia M. Tracy; Clyde W. Yancy 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society // Circulation.. – 2014. – №130. – P. e199-e267.

9. De Oliveira Otto, M.C.; Nettleton, J.A.; Lemaitre, R.N.; Steffen, L.M.; Kromhout, D.; Rich, S.S.; Tsai, M.Y.; Jacobs, D.R.; Mozaffarian, D. Biomarkers of dairy fatty acids and risk of cardiovascular disease in the multi-ethnic study of atherosclerosis. J. Am. Heart Assoc. Cardiovasc. Cerebrovasc. Dis. 2013, 2.

10. Fauconnier JI, Andersson DC, Zhang SJ, Lanner JT, Wibom R, Katz A, Bruton JD, Westerblad H. Effects of palmitate on Ca(2+) handling in adult control and ob/ob cardiomyocytes: impact of mitochondrial reactive oxygen species. // Diabetes.. – 2007. – №56(4). – С. 1136-42.

11. Gul S, A. D. Smith, R. H. S. Thompson, H. Payling Wright, K. J. Zilkha Fatty acid composition of phospholipids from platelets and erythrocytes in multiple sclerosis // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 1970. – №33(4). – С. 506–510.

12. Haworth RA, Potter KT, Russell DC. Role of arachidonic acid, lipoxygenase, and mitochondrial depolarization in reperfusion arrhythmias. // Am J Physiol Heart Circ Physiol. . – 2010 Jul. – №299(1). – P. 165-74.

13. Hiroki Matsui, Tomoyuki Yokoyama, Kenichi Sekiguchi, I Daisuke Iijima, Hiroaki Sunaga, Moeno Maniwa, Manabu Ueno, Tatsuya Iso, Masashi Arai, and Masahiko Kurabayashi Stearoyl-CoA Desaturase-1 (SCD1) Augments Saturated Fatty Acid-Induced Lipid Accumulation and Inhibits Apoptosis in Cardiac Myocytes // PLoS One.. – 2012. – №7(3). – С. e33283.

14. Hodge, A.M.; English, D.R.; O’Dea, K.; Sinclair, A.J.; Makrides, M.; Gibson, R.A.; Giles, G.G. Plasma phospholipid and dietary fatty acids as predictors of type 2 diabetes: Interpreting the role of linoleic acid. Am. J. Clin. Nutr. 2007, 86, P. 189–197.

15. Holman, R.T.; Adams, C.E.; Nelson, R.A.; Grater, S.J.; Jaskiewicz, J.A.; Johnson, S.B.; Erdman, J.W., Jr. Patients with anorexia nervosa demonstrate deficiencies of selected essential fatty acids, compensatory changes in nonessential fatty acids and decreased fluidity of plasma lipids. J. Nutr.1995, 125, 901–907.

16. Irma Kuliavienė, Antanas Gulbinas, Johannes Cremers, Juozas Pundzius, Limas Kupcinskas, Zilvinas Dambrauskas, and Eugene Jansen Fatty acids of erythrocyte membrane in acute pancreatitis patients // World J Gastroenterol. – 2013. – №19(34). – P. 5678–5684.

17. Janos Kerner, Paul E. Minkler, Edward J. Lesnefsky, Charles L. Hoppel Fatty Acid Chain Elongation in Palmitate-perfused Working Rat Heart // J Biol Chem. – 2014. – №289(14). – P. 10223–10234.

18. Jason H.Y. Wu, Rozenn N. Lemaitre, Ani Manichaikul, Weihua Guan, Toshiko Tanaka, Millennia Foy, Edmond K. Kabagambe, Luc Djousse, David Siscovick, Amanda M. Fretts, Catherine Johnson, Irena B. King, Bruce M. Psaty, Barbara McKnight, Stephen S. Rich, Yii-Der I. Chen, Jennifer A. Nettleton, Weihong Tang, Stefania Bandinelli, David R. Jacobs, Brian L. Browning, Cathy C. Laurie, Xiangjun Gu, Michael Y. Tsai, Lyn M. Steffen Luigi Ferrucci Myriam Fornage and Dariush Mozaffarian Genome-Wide Association Study Identifies Novel Loci Associated With Concentrations of Four Plasma Phospholipid Fatty Acids in the De Novo Lipogenesis Pathway: Results from the CHARGE Consortium // *Circ Cardiovasc Genet.* – 2013. – №6(2). – P. 171–183.

19. Jenkins B, West JA, Koulman A A review of odd-chain fatty acid metabolism and the role of pentadecanoic Acid (c15:0) and heptadecanoic Acid (c17:0) in health and disease. // *Molecules.* – 2015. – №20(2). – P. 2425–44.

20. Johanna Assies, Francois Pouwer, Anja Lok, Roel J. T. Mocking, Claudi L. H. Bockting, Ieke Visser, Nico G. G. M. Abeling, Marinus Duran, Aart H. Schene Plasma and Erythrocyte Fatty Acid Patterns in Patients with Recurrent Depression: A Matched Case-Control Study // *PLoS One.* – 2010. – №5(5). – P. 30–41.

21. Khaw, K.T.; Friesen, M.D.; Riboli, E.; Luben, R.; Wareham, N. Plasma phospholipid fatty acid concentration and incident coronary heart disease in men and women: The EPIC-norfolk prospective study. *PLoS Med.* 2012, 9, e1001255.

22. Lishmanov YB, Naryzhnaya NV, Maslov LN, Prokudina ES, Gorbunov AS, Tsibulnikov SY Functional state of myocardial mitochondria in ischemia reperfusion of the heart in rats adapted to hypoxia. // *Bull Exp Biol Med.* – 2014. – №156(5). – C. 645–8.

23. Makiguchi M1, Kawaguchi H, Tamura M, Yasuda H. Effect of palmitic acid and fatty acid binding protein on ventricular fibrillation threshold in the perfused rat heart. // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 1991. – №5(4). – P. 753–761.

24. Meves H. Arachidonic acid and ion channels: an update // *Br J Pharmacol.* – 2008. – №155(1). – P. 4–16.

25. Nils Olav Solum Procoagulant Expression in Platelets and Defects Leading to Clinical Disorders // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* – 1999. – №19. – P. 2841–2846.

26. Okere IC1, Chandler MP, McElfresh TA, Rennison JH, Sharov V, Sabbah HN, Tserng KY, Hoit BD, Ernster P, Young ME,

Stanley WC. Differential effects of saturated and unsaturated fatty acid diets on cardiomyocyte apoptosis, adipose distribution, and serum leptin. // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* . – 2006. – №291(1). – P. H38–44.

27. Peter Libby, Pierre Theroux Pathophysiology of Coronary Artery Disease // *Circulation.* – 2005. – №111. – P. 3481–3488.

28. Rozenn N. Lemaitre, Irena B. King, Nona Sotoodehnia, Robert H. Knopp, Dariush Mozaffarian, Barbara McKnight, Thomas D Rea, Kenneth Rice, Yechiel Friedlander, Thomas S. Lumley, Trivellore E. Raghunathan, Michael K. Copass, David S. Siscovick Endogenous red blood cell membrane fatty acids and sudden cardiac arrest // *Metabolism.* – 2010. – №59(7). – P. 1029–1034.

29. Rozenn N. Lemaitre, Irena B. King, Nona Sotoodehnia, Thomas D Rea, Trivellore E. Raghunathan, Ken Rice, Thomas Lumley, Robert H. Knopp, Leonard A. Cobb, Michael K. Copass, David S. Siscovick Red Blood Cell Membrane Alpha-linolenic Acid and the Risk of Sudden Cardiac Arrest // *Metabolism.* – 2009. – №58(4). – P. 534–540.

30. Sales-Campos H, Souza PR, Peghini BC, da Silva JS, Cardoso CR. An overview of the modulatory effects of oleic acid in health and disease // *Mini Rev Med Chem.* – 2013. – №13(2). – P. 201–10.

31. Shannon J., J O'Malley, M Mori, M Garzotto, AJ Palma, IB King Erythrocyte Fatty Acids and Prostate Cancer Risk: A comparison of methods // *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* – 2010. – №83(3). – P. 161–169.

32. Tina S Tischer, Ralph Schneider, Jürg Lauschke, Catharina Nesselmann, Anke Klemm, Doreen Diedrich, Günther Kundt, Dietmar Bönsch, Prevalence of Atrial Fibrillation in Patients with High CHADS2- and CHA2DS2VASc-Scores: Anticoagulate or Monitor High-Risk Patients? // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 2014. – №37(12). – P. 1651–1657.

33. Tushar Acharya, Prakash Deedwania An evidence-based review of edoxaban and its role in stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation // *Core Evid.* – 2015. – №10. – P. 63–73.

34. Warensjö E, Sundström J, Vessby B, Cederholm T, Risérus U. Markers of dietary fat quality and fatty acid desaturation as predictors of total and cardiovascular mortality: a population-based prospective study // *Am J Clin Nutr.* – 2008. – №88(1). – P. 203–9.

## ІЗМЕНЕННЯ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СПЕКТРА ФОСФОЛІПІДІВ МЕМБРАН ТРОМБОЦИТІВ У БОЛЬНИХ ІШЕМІЧЕСЬКОЮ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦЯ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЮ ФОРМОЮ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДІЙ

Меркулова І.О., Лизогуб В.Г., Богдан Т.В.,  
Мошківська Ю.О., Брюзгина Т.С.

Національний медичний університет  
імені А.А. Богомольця, г. Київ, Україна

**Резюме.** Проведено дослідження жирнокислотного спектра фосфоліпідів (ЖКС ФЛ) мембран тромбоцитів у больових ІБС з пароксизмальною формою ФП і у больових ІБС без ФП. Проведена газова хроматографія фосфоліпідів мембран тромбоцитів 65 пацієнтів. ЖКС ФЛ мембран тромбоцитів відносно здорових людей характеризується відсутністю миристинової, пентадеканової, маргаринової та ліноленової жирних кислот. У больових ІБС з ФП порівняно з пацієнтами з ІБС без ФП спостерігалося достовірне зниження відносного вмісту миристинової та пальмітинової жирних кислот і достовірне збільшення відносного вмісту олеїнової, лінолевої та арахідонової жирних кислот ФЛ мембран ТЦ.

**Ключові слова:** жирнокислотний спектр, тромбоцити, пароксизмальна форма фібриляції передсердий, фосфоліпіди.

## CHANGES RANGE OF FATTY ACID PLATELETS PHOSPHOLIPID MEMBRANES IN CORONARY HEART DISEASE COMBINED WITH PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION PATIENTS

I. Merkulova, V. Lizogub, T. Bogdan,  
Y. Moshkovskaya, T. Bruzgina

Bogomolets National Medical University,  
Kiev, Ukraine

**Summary.** Relatively healthy people platelets phospholipid membranes fatty acid spectrum characterized by lack of myristic, pentadecanic, margaric and linolenic fatty acids. In patients with IHD combined with AF compared with IHD without AF patients observed significant reduction in the relative content of myristic and palmitic fatty acids and a significant increase in the relative content of oleic, linoleic and arachidonic fatty acid platelets phospholipid membranes. These dates may indicate that changes of platelet phospholipid fatty acid spectrum can be possible pathogenetic link in the development of AF. These dates will be important in the further investigation of AF development.

**Key words:** fatty acid spectrum, platelets, paroxysmal atrial fibrillation, phospholipids.

## ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 612.143:612.216:616-07:004.38

# ВПЛИВ СЕАНСІВ БІОЛОГІЧНОГО ЗВОРОТНОГО ЗВ'ЯЗКУ В КОНТУРІ МЕТРОНОМІЗОВАНОГО ДИХАННЯ ТА ПАРАМЕТРІВ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ НА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ



Назаренко Євген Олегович,  
e-mail: elloriot@gmail.com

Назаренко Є.О., Радченко А.О., Белал С.А.С., Яблчанський М.І.

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна

**Резюме.** На 50 пацієнтах (25 чоловіків і 25 жінок, середній вік –  $69,2 \pm 12,58$  років) з артеріальною гіпертензією (АГ) вивчено вплив сеансів біологічного зворотного зв'язку (БОС) в контурі метрономізованого дихання (МД) і параметрів варіабельності серцевого ритму (ВСР) на показники якості життя. Всі пацієнти були розділені на дві зіставні групи: 1–25 пацієнтів, де проводилась стандартна медикаментозна терапія, 2 – 25 пацієнтів, де аналогічна терапія доповнювалась серією 10-денних сеансів БОС в досліджуваному контурі з подальшим проведенням ритмічних дихальних вправ на амбулаторному етапі. Якість життя оцінювали на підставі анкетування пацієнтів перед початком і через місяць після лікування за допомогою опитувальника SF-36. Дані оброблялися методами параметричної та непараметричної статистики. Встановлено, що систематичне проведення сеансів БОС з контуром МД і ВСР значно покращує якість життя пацієнтів з АГ, що дозволяють рекомендувати методику в клінічну практику.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, біологічний зворотній зв'язок, метрономізоване дихання, варіабельність серцевого ритму, якість життя.

**Вступ.** Артеріальна гіпертензія (АГ) – тяжке, інвалідизуюче захворювання, яке являється на сьогоднішній день не тільки медичною, але й соціально-економічною проблемою в усьому світі [7]. Згідно з світовою статистикою, від 30 до 45% дорослих віком від 25 років мають підвищений тиск [5]. В Україні нараховується близько 12 млн осіб, хворих на АГ, що становить в межах 33% дорослого населення. При цьому, серед осіб з підвищеним артеріальним тиском (АТ) знають про наявність захворювання 67,8% сільських і 80,8% міських мешканців, а лікуються від 38 до 48% населення. Важливо зазначити, що ефективність фармакотерапії АГ складає лише від 8 до 18% [11], тому немедикаментозні методи її лікування набувають все більшого значення.

Беручи до уваги, що ключовим механізмом виникнення АГ є дисбаланс регуляторних систем організму, має

сенс доповнювати фармакологічне лікування технологіями, які дозволяють покращити стан симпатовагального та нейрогуморального балансів пацієнта. Одним з перспективних методів дослідження, оцінки, визначення стану і подальшого впливу на всі ланки вегетативної нервової системи з метою їх оптимізації є біологічний зворотній зв'язок (БЗЗ) в контурі метрономізованого дихання (МД) та параметрів варіабельності серцевого ритму (ВСР) [1, 10].

Важливо зазначити, що при виборі терапевтичної тактики, у тому числі й при лікуванні АГ, необхідно врахувати, що сама терапія не повинна погіршувати якість життя пацієнта [6], бо картина хвороби включає в себе не тільки фізіологічні показники, а й психологічний, соціальний і емоційний стани пацієнта [3].

Не дивлячись на високу ефективність сеансів БЗЗ в зазначеному контурі у пацієнтів з АГ, в літературі ми не

знайшли даних стосовно впливу цієї технології на показники якості життя в цій групі піддослідних, що і стало на меті нашого дослідження.

**Мета дослідження:** оцінити вплив сеансів БЗЗ в контурі метрономізованого дихання та параметрів ВСР на показники якості життя у хворих на АГ.

**Об'єкт та методи дослідження.** Обстежено 50 пацієнтів з АГ: 25 чоловіків та 25 жінок, середній вік –  $69,2 \pm 12,58$  років. Критерієм відбору стала АГ будь-яких стадій та ступенів при відсутності прийому будь-яких вазоактивних препаратів протягом попередніх 3-х місяців. Критеріями виключення стали гострий інфаркт міокарду, стабільна стенокардія напруги (ССН) IV функціонального класу (ФК), хронічна серцева недостатність (ХСН) III стадії, складні порушення ритму та провідності, будь-яка коморбідна патологія.

Клінічна характеристика пацієнтів, яка представлена в таблиці 1, підтверджує порівнянність двох груп за основними використаними характеристиками.

Відповідно до мети досліджу, пацієнти були розділені на дві групи, по 25 пацієнтів в кожній. У групі 1 пацієнтам проводилася стандартна фармакотерапія АГ. У групі 2 додатково проводили серію 10-денних сеансів БЗЗ в контурі МД та параметрів ВСР з подальшою рекомендацією проводити на амбулаторному етапі дихальні вправи з глибоким спокійним диханням на протязі 10 хвилин. Усім пацієнтам обох груп було призначене однаково лікування згідно рекомендацій Європейського товариства кардіологів 2013 року [4] та Української асоціації кардіологів 2008 року [2].

Сеанси БЗЗ проводились за допомогою програмно-діагностичного комплексу “Cardiolab 2009” (“ХАІ-Медика”) зі спеціальним модулем “Biofeedback”, що складається з програмно-зв'язаних візуально-звукового метроному дихання та алгоритму визначення параметрів ВСР. Перші дві хвилини сеансу пацієнт дихає в звичному для себе ритмі, потім для кожної наступної хвилини сеансу встановлюється конкретна частота метрономізованого дихання шляхом зміни частоти візуально-звукового метроному. Алгоритм адаптації базується на автоматичному пошуку такої частоти дихання, при якій поточні показники потужностей симпатовагального і нейрогуморального ланок регуляції максимально наближені до зони оптимуму.

Якість життя оцінювалася на основі анкетування пацієнтів за допомогою анкети SF-36 Health Status Survey, яка є неспецифічною анкетування для оцінки якості життя, що широко використовується в США та країнах Європи [9]. Анкета складається з 36 питань, 8-ми показників, сформованих з 2-10 питань, а також 2-х сумарних показників.

Аналіз якості життя проводився за наступними шкалами анкети SF-36: фізичне функціонування (Physical Function, PF) – шкала, яка оцінює повсякденну фізичну активність; рольове фізичне функціонування (Role-Physical, RP) – шкала, яка оцінює роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності; фізична біль (Bodily Pain, BP) – шкала, яка оцінює інтенсивність болювого синдрому і його вплив на можливість займатися нормальною фізичною активністю; загальний стан здоров'я (General Health, GH) – шкала, яка оцінює стан здоров'я в теперішній час, перспективи лікування і супротив хворобі;

життєздатність (Vitality, VT) – шкала, яка оцінює відчуття анкетованого повноти сили та енергії; соціальне функціонування (Social Functioning, SF) – шкала, яка оцінює задоволеність рівнем соціальної активності; рольове емоційне функціонування (Role-Emotional, RE) – шкала, яка оцінює ступені, в яких емоційний стан заважає виконанню роботи або іншої повсякденної діяльності; психологічне здоров'я (Mental Health, MH) – шкала, яка оцінює позитивні емоції на протязі останнього місяця; фізичний компонент здоров'я (Physical Health, PCS) – загальний показник, який включає в себе PF, RP, BP, GH; психологічний компонент здоров'я (Mental Health, MCS) – загальний показник, який включає в себе VT, SF, RE, MH.

Усі показники розраховувались за допомогою офіційного онлайн-інструменту розрахунку показників анкети SF-36 [8] за 100-бальною шкалою з врахуванням середньої розповсюдженості показника в популяції. Перед початком лікування в обох групах пацієнтам проведено очне непряме анкетування щодо їх якості життя, через місяць – заочне непряме анкетування по телефону.

Статистична обробка результатів проводилася в програмі “Microsoft Excel 2013”. В таблиці вносились середні показники (M) та стандартні відхилення (sd) різниці ( $\Delta$ ) показників шкал PF, RP, BP, GH, VT, SF, RE, MH, PCS, MCS між другим та першим анкетуванням в обох групах пацієнтів. Достовірність відмінностей показників кожної шкали між обома групами визначалася за допомогою U-критерію Манна-Уїтні.

**Результати та обговорення.** Середні показники різниці шкал PF, RP, BP, GH, VT, SF, RE, MH, PCS, MCS між другим та першим анкетуванням обох груп пацієнтів наведені в таблиці 2. При проведенні однакової фармакотерапії в обох групах пацієнтів, систематичне проведення сеансів БЗЗ в контурі МД та параметрів ВСР дозволило досягти більших змін показників якості життя по всім шкалам, окрім MCS.

Отримані результати демонструють значне покращення якості життя у пацієнтів, хворих на АГ, при доповненні стандартної фармакотерапії сеансами БЗЗ в контурі МД та параметрів ВСР. Найбільших змін вдалося досягти по шкалам фізичного функціонування (PF), рольового фізичного функціонування (RP), соціального функціонування (SF), а також по загальному показнику фізичний компонент здоров'я (PCS).

Через неефективність фармакотерапії та складності контролю досягнутих цільових рівнів АТ, немедикаментозні методи терапії АГ набувають все більшого значення [10]. Важливим аспектом в терапії АГ є те, що сама терапія не повинна погіршувати рівень якості життя хворого [6], адже саме цей показник визначає повну картину хвороби [3].

Беручи до уваги значне покращення якості життя, метод БЗЗ в контурі МД та параметрів ВСР рекомендується як компонент комплексного лікування пацієнтів з АГ.

**Висновки.** Систематичне проведення сеансів БЗЗ в контурі МД та параметрів ВСР значно покращує якість життя хворих на АГ. Технологія БЗЗ в контурі МД та параметрів ВСР особливо корисна для пацієнтів із низьким рівнем фізичного функціонування (PF), рольового фі-

Клінічна характеристика пацієнтів в двох групах (n; M ± sd)

Показник		Група 1 (25)	Група 2 (25)
Стать	Чоловіча	12	14
	Жіноча	13	11
Вік		67,1 ± 11,61	71,3 ± 13,55 ◊
Стадія АГ	I	2	2
	II	11	13
	III	12	10
Ступінь АГ	1 (легка)	0	0
	2 (середня)	10	11
	3 (тяжка)	15	14
ФК ХСН	I	3	2
	II	4	2
	III	0	1
Стадія ХСН	I	2	4
	IIA	1	0
	PIB	0	1

Примітки: ◊ – p < 0,05 між групами.

Таблиця 2.

Середні показники різниці шкал PF, RP, BP, GH, VT, SF, RE, MH, PCS, MCS між другим та першим анкетуванням обох груп пацієнтів (M ± sd)

Шкала	Група 1	Група 2
PF	2,45 ± 3,13	6,04 ± 5,93 ◊
RP	4,40 ± 6,53	7,06 ± 8,94 •
BP	2,19 ± 4,98	3,77 ± 3,82 •
GH	1,51 ± 2,87	1,79 ± 1,93 *
VT	1,69 ± 3,17	1,91 ± 2,14 *
SF	1,58 ± 3,74	4,06 ± 4,63 *
RE	8,78 ± 11,48	9,88 ± 13,59 ◊
MH	2,27 ± 4,18	3,13 ± 2,85 *
PCS	1,78 ± 3,42	4,46 ± 4,93 ◊
MCS	4,17 ± 5,96	3,76 ± 7,08 •

Примітки: \* – p < 0,001; • – p < 0,005; ◊ – p < 0,01; ◊ – p < 0,05 між групами.

зичного функціонування (RP), соціального функціонування (SF) та загального показника фізичного компоненту здоров'я (PCS). Значне покращення якості життя пацієнтів з АГ в сеансах БЗЗ із МД та ВСД дозволяють рекомендувати дану методику в широку клінічну практику.

**Конфлікт інтересів:** немає ніякого конфлікту інтересів, який міг би завдати шкоди неупередженості дослідження.

**Джерела фінансування:** це дослідження не отримало ніякої фінансової підтримки від державної, громадської чи комерційної організації.

## ЛІТЕРАТУРА

- Белал С. А. С. Качество биологической обратной связи у здоровых добровольцев в алгоритме метрономизированного дыхания при старте с возрастной физиологической нормы / С.А.С. Белал, К. И. Линская, А. Л. Кулик (и др.) // Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, серія "Медицина". – 2011. – № 21 (938). – С. 29-37.
- Рекомендації Української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії / Є. П. Свіщенко, А.Е. Багрий, Л. М. Єна [та ін]. – ПП ВМБ, 2008. – 80 с.
- Шевченко Ю. Концепція дослідження якості життя в здравоохраненні / Ю. Шевченко // Мед.газета. – 2000. – No. 53. – С. 6-7.

- 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // Journal of Hypertension. – 2013. – Vol. 31, Is. 7. – P. 1281-1357.

- Costanzo S. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Healthy Unrelated Male-Female Pairs of European Regions: the Dietary Habit Profile in European Communities with Different Risk of Myocardial Infarction: the Impact of Migration as a Model of Gene-Environment Interaction Project / S. Costanzo, A. Castelnovo, F. Zito // Hypertens. – 2008. – No 26. – P. 2303-2311.

- Fletcher A. Quality of Life in the Management of Hypertension / A. Fletcher // Clin. and Exper. Hypertension. – 1999. – No. 21. – P. 961-972.

- Go A.S. Heart disease and stroke statistics – 2014 update: a report from the American Heart Association / A.S. Go, D. Mozaffarian, V.L. Roger [et al.] // Circulation. – 2014. – N 129. – P. 28-292.

- Health Survey Scoring Demonstration [electronic source] / Available at [www.sf-36.org/demos/SF-36.html](http://www.sf-36.org/demos/SF-36.html)

- Hobart J. C. Quality of Life Measurement after Stroke: Uses and Abuses of SF-36 / J. C. Hobart, L. S. Williams, K. Moran, A. J. Thompson // Stroke. – 2002. – N 33. – P. 1348-1356.

- Kulik O. L. Implementation of Biofeedback in a Closed Loop of Heart Rate Variability and Paced Breathing in Patients with Arterial Hypertension / O. L. Kulik, O. J. Schmidt, S. A. S. Belal, I. A. Rank // Journal of V.N. Karazin KhNU, series "Medicine". – 2014. – N 1108. – P. 10-15.

**ВЛИЯНИЕ СЕАНСОВ БИОЛОГИЧЕСКОЙ  
ОБРАТНОЙ СВЯЗИ В КОНТУРЕ  
МЕТРОНОМИЗИРОВАННОГО ДЫХАНИЯ  
И ПАРАМЕТРОВ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ  
СЕРДЕЧНОГО РИТМА НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ  
ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

*Назаренко Е.О., Радченко А.О.,  
Белал С.А.С., Яблuchанский Н.И.*

*Харьковский национальный университет  
имени В.Н. Каразина, г. Харьков, Украина*

**Резюме.** На 50 пациентах (25 мужчин и 25 женщин, средний возраст –  $69,2 \pm 12,58$  лет) с артериальной гипертензией (АГ) изучено влияние сеансов биологической обратной связи (БОС) в контуре метрономизированного дыхания (МД) и параметров variability сердечного ритма (ВСР) на показатели качества жизни. Все пациенты были разделены на две сопоставимые группы: 1 – 25 пациентов, где проводилась стандартная медикаментозная терапия, 2 – 25 пациентов, где аналогичная терапия дополнялась серией 10-дневных сеансов БОС в изучаемом контуре с последующим проведением ритмичных дыхательных упражнений на амбулаторном этапе. Качество жизни оценивали на основании анкетирования пациентов перед началом и через месяц после лечения с помощью опросника SF-36. Данные обрабатывались методами параметрической и непараметрической статистики. Установлено, что систематическое проведение сеансов БОС с контуром МД и ВСР значительно улучшает качество жизни пациентов с АГ, что позволяет рекомендовать методику в клиническую практику.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, биологическая обратная связь, метрономизированное дыхание, variability сердечного ритма, качество жизни.

**INFLUENCE OF BIOFEEDBACK SESSIONS  
IN CLOSED LOOP OF PACED BREATHING  
AND HEART RATE VARIABILITY PARAMETERS  
ON LIFE QUALITY OF PATIENTS WITH  
ARTERIAL HYPERTENSION**

*E. Nazarenko, A. Radchenko,  
S. Belal, M. Yabluchansky*

*V.N. Karazin Kharkiv National University,  
Kharkiv, Ukraine*

**Summary.** In 50 patients (25 men and 25 women, mean age –  $69,2 \pm 12,58$  years) with arterial hypertension (AH) influence of biofeedback (BFB) sessions in closed loop of paced breathing (PB) and heart rate variability (HRV) parameters on life quality was studied. All patients were divided into two comparable groups: 1<sup>st</sup> – 25 patients, where carried out the standard drug therapy, 2<sup>nd</sup> – 25 patients, where similar treatment was supplemented by 10-day BFB sessions in researched loop with subsequent rhythmic breathing exercises at outpatient stage. Life quality was assessed by questioning of patients before and one month after treatment with the SF-36 questionnaire. The data was processed by parametric and nonparametric statistics. It was found that the systematic BFB sessions in closed loop of PB and HRV significantly improves the life quality of patients with arterial hypertension that allow us to recommend this technique in clinical practice.

**Key words:** arterial hypertension, biofeedback, paced breathing, heart rate variability, quality of life

## ОГЛЯД

УДК 612.76:577.1

## МІСЦЕ СИМПАТО-АДРЕНАЛОВОЇ СИСТЕМИ В РОЗВИТКУ ЗАПАЛЕННЯ ТА СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО МЕХАНІЗМИ ЇХ ВЗАЄМОДІЇ



Павловський Сергій Анатолійович,  
e-mail: lbolit@i.ua

Павловський С.А., Свінцицький А.С., Тараненко М.О.

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м. Київ, Україна

**Резюме.** Природньо, що будь-який контакт організму з чужорідним агентом вважається стресом. Таким чином, в процесі екзогенного або ендогенного стимулювання в кінцевому рахунку відбувається активація симпатoadреналової системи, основними діючими компонентами якої є катехоламіни. Ключовим компонентом дії цих речовин є модуляція функції ядерного транскрипційного фактора і синтез прозапальних цитокінів. В даний час зростає інтерес до протизапальних властивостей  $\beta$ 2-адреноміметиків. Так, на експериментальній моделі тимуса доводиться, що симпатoadреналова система може впливати на Т-лімфоцити не тільки завдяки прямому впливу на  $\beta$ 2-адренорецептори Т-лімфоцитів, а й опосередковано: через вплив на  $\beta$ 2-адренорецепторну систему епітеліальних клітин тимуса, за рахунок підвищення внутрішньоклітинного вмісту  $\alpha$ -АМФ. Активація симпатoadреналової системи, наприклад при гострому стресі, призводить до підвищення числа натуральних кілерів на периферії і зростання їх активності, токсичності, зниження проліферації. Результат взаємодії симпатoadреналової та імунної систем багато в чому залежить від ступеня зрілості імунної системи в момент дії на неї адренергічного агента. Функція натуральних кілерів, так само як і інших клітин імунної системи, модулюється симпатичним відділом вегетативної нервової системи, при чому ця модуляція носить суворо специфічний характер. Адренергічні рецептори натуральних кілерів дуже чуйно реагують на зміни концентрації катехоламінів крові. Так, підвищення концентрації адреналіну викликає селективне зниження щільності  $\alpha$ 1- і  $\beta$ 2-рецепторів, у той час як щільність  $\alpha$ 2-рецепторів не змінюється. Адекватні відповіді імунної системи можливі тільки в результаті фізіологічного стресу. У той час як тривала напруга гіпофіз-гіпоталамус-наднирникової системи призводить до переключення імунних функцій, аж до розвитку аутоімунних реакцій. Все вищесказане є чіткою вказівкою на залученість вегетативної нервової системи в патогенез ревматичних захворювань.

**Ключові слова:** запалення, симпто-адреналова система, імунітет, глюкокортикоїди, катехоламіни.

Згідно теорії адаптації і дезадаптації, запалення є захисним фактором, відповіддю на зовнішні і внутрішні патогенні подразники (патогени, аутоімунні антигени і пошкодження), що сприяє нейтралізації, руйнуванню та елімінації пошкоджуючих агентів. Ініціація запалення може початися як з периферичних ланок вегетативної нервової системи при подразненні нейрорецепторів відповідними медіаторами (наприклад, адреналіном або ацетилхоліном) або після первинного контакту імунної

системи з чужорідним агентом, так і центральних ланок нервової системи [1]. Звідки б не йшла ініціація запалення, врешті-решт нейрогенні механізми грають важливу роль в прогресуванні запальної відповіді, модуляції його сили, направленні його переважно в гуморальну чи клітинну ланку. Крім того, нервова система, особливо її автономна частина, приймає участь в регуляції балансу між прозапальними і протизапальними механізмами, що життєво необхідно, оскільки відхилення запального про-

цесу в бік гіпо- або гіперреактивності однаково може призвести до небажаних наслідків [1,2]. Так, гіпореактивність або імунodefіцитні стани небезпечні розвитком тяжких бактеріальних або токсичних станів, в той час як надмірно активне і неконтрольоване запалення може призвести до деструкції тканин і аномальної функції органів і систем.

Шляхи впливу нейро-ендокринних, зокрема симпатичних впливів на імункомпетентні клітини в даний час загальновідомі. Вони реалізуються через систему адренергічних, опіоїдних, естрогенових, глюкокортикоїдних та інших рецепторів на поверхні імункомпетентних клітин [52, 72, 74].

У функціонуванні рецепторної системи важливе зв'язування тропної хімічної речовини з рецептором, конформаційні та біохімічні зміни рецептора і передача зовнішнього подразнення всередину клітини. Механізми передачі імпульсів в клітині різні і включають аденілатциклазний механізм [39], активація якого в кінцевому рахунку призводить до активації протеїнкінази та ініціації синтезу білків, залучених в запалення [40] і систему білків  $\beta$ -арестинів, які різними субінфраструктурами пов'язують рецепторні структури з ядерними [21,34,58]. Так, доводиться участь  $\beta$ -арестинів у взаємодії 7TMRs, до числа яких відносяться  $\beta$ -адренергічні рецептори, і NF- $\kappa$  [58]. Суть полягає у взаємодії  $\beta$ -арестинів з Ik, що призводить до стабілізації цього комплексу з NF- $\kappa$  та інгібіції функції останнього. Одночасно відбувається інтерналізація і десенситизація  $\beta$ -адренергічних рецепторів. Можливо, що PANs з їх LRRs можуть забезпечувати механізми детекції внутрішньоклітинних патогенів, які комплементують TLR систему. А оскільки пірін найтіснішим чином пов'язаний з ядерним транскрипційним фактором, який у свою чергу через систему арестинів пов'язаний з рецепторами, то стає очевидним, що  $\beta$  2-арестини безпосередньо пов'язують найважливіші ланки в ланцюзі запалення:  $\beta$ 2-адренорецептори, ядерний транскрипційний фактор і пірін. Наявність мутацій пірину супроводжується зниженням його протизапальної активності і розгальмуванням ядерного транскрипційного фактора, а також екстерналізацією адренергічних рецепторів і підвищенням їх афінитету до синергічних агентів, що в кінцевому рахунку призводить до стану готовності давати активну запальну реакцію у відповідь на зовнішні стимули.

Існує також чіткий взаємозв'язок між системою арестинів і аденілатциклазним комплексом. Було доведено, що ряд inverse агоністів для продукції цАМФ в змозі рекрутувати (пов'язувати)  $\beta$ -арестини до різних 7TMRs, зокрема  $\beta$ 2-адренорецепторам, V2R і рецепторам паратиреоїдного гормону, так само як і активації екстрацелюлярної кінази [58]. Останній факт пояснює роль нейроендокринних і ендокринних факторів у процесах імуномодуляції. Одним з механізмів регуляції активності ядерного транскрипційного чинника є також трансактивація інгібітора NF- $\kappa$ β глюкокортикоїдами (ГК) і катехоламінами. Більше того, глюкокортикоїдні рецептори можуть безпосередньо зв'язуватися з NF- $\kappa$ β, запобігаючи його трансміграції в ядро, зупиняючи тим самим з'єднання комплексу для транскрипції гена. Ц-АМФ-зв'язуючий протеїн (СВР) може служити конкуруючим білком в активації NF- $\kappa$ β. Таким

самим конкурентом може бути SRC-1 (коактиватор 1 стероїдних гормонів) [54]. Тими ж авторами показано, що СВР не є посередником в ГК-опосередкованій репресії NF- $\kappa$ β в конкуруючих механізмах і служить як інтегруючий фактор, що підвищує взаємодію між GR і NF- $\kappa$ β. Необхідно відзначити, що механізм репресії NF- $\kappa$ β, в якому ГК індукують синтез Ikβ, може бути віднесений специфічним клітинам, таким як моноцити і лімфоцити. Однак, хоч функція ГК і катехоламінів в основному зводиться до їх впливу на NF- $\kappa$ β, існують інші механізми протизапального впливу цих гормонів [18].

Таким чином, можна замкнути відкритий до теперішнього часу запальний трикутник, що включає адренергічні, глюкокортикоїдні рецептори, пірін, комплекс ядерного транскрипційного фактора, і зрозуміти, як стрес може індукувати запалення і чому мутації протизапального білка пірину призводять до розвитку підтримуваного і незгасаючого запалення при синдромах аутозапальних періодичних лихоманок.

Незалежно від механізмів передачі зовнішнього стимулу на імунологічну клітину і шляхи внутрішньоклітинного поширення зовнішнього сигналу [12, 39, 40, 42] в решті-решт вони завершуються включенням ядерних транскрипційних факторів у процес імунної відповіді, що призводить або до синтезу прозапальних білків, що означає ініціацію запалення, або ж до синтезу протизапальних факторів, тобто зупинки процесу запалення [12, 18, 68, 69].

На даний час особливо добре вивчені адренергічні, зокрема  $\beta$ -адренергічні рецептори в патогенезі ряду захворювань, особливо імунозапальних [3, 49].

Функціонування рецепторів залежить від їх нормальної анатомічної структури, щільності і афінитету до хімічних субстанцій. Мутації різних компонентів рецепторів, неадекватна або ж адекватна зміна їх щільності і афінитету в кінцевому рахунку відображаються на їх функції. У фізіологічному стані (здорові люди з нормальним артеріальним тиском) ендогенні катехоламіни і  $\beta$  2-агоністи викликають двофазну регуляцію щільності: перша фаза – це демаскування рецепторів (початкове підвищення щільності і сенситизація), друга – це подальше підвищення з наступним зниженням щільності і десенситизація рецепторів [31].

Цей ефект має дозозалежний характер і залежить від часу експозиції.

Так короткі експозиції і низькі дози адреноміметиків і тривалий прийом адреноблокаторів [29,55,75,78,79] викликають підвищення щільності адренорецепторів лімфоцитів [32]. Показано, що тривалий прийом тербуталіну волонтерами викликає десенситизацію лімфоцитарних адренергічних рецепторів [75].

Однак патологічні стани характеризуються специфічною відповіддю рецепторного афінитету і щільності. Виявлено зворотну кореляцію між рівнем плазмового норадреналіну і щільністю адренорецепторів при застійній серцевій недостатності [77], мітральній [29], аортальній [25] вадах серця, при кардіоміопатіях у людей [26] і на експериментальних моделях [8,13], при есенціальній гіпертензії [16], отруєннях свинцем [17], лікуванні нітропруси-

дом натрію [42]. При всіх перерахованих станах підвищення в плазмі рівня норадреналіну супроводжується зниженням щільності адренорецепторів на лімфоцитах.

Рецептори імунікомпетентних клітин продовжують залишатися однією з ключових ланок у розвитку безлічі захворювань і становлять великий інтерес для науковців при вивченні патогенезу захворювань. В даний час існує безліч робіт, присвячених безпосередній участі  $\beta$ 2-рецепторів у розгортанні клінічної картини різних аутоімунних захворювань і аутоімунних періодичних лихоманок, таких як системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, системна склеродермія [34,35]. Визначення густини  $\beta$ 2-адренергічних рецепторів на CD19 + лімфоцитах показало, що дана група імуніпатологічних захворювань характеризується зниженням щільності  $\beta$ 2-адренергічних рецепторів і негативною кореляцією з активністю захворювання [5,70] і негативною кореляцією зі зміною рівня цАМФ в імунікомпетентних клітинах. Більше того, рядом авторів було відзначено, що зміни рецепторної системи  $\beta$ 2-щільності було більш характерно для лімфоцитів у порівнянні з нейтрофілами, що, на їхню думку, свідчило про супресивний вплив катехоламінів на ОКТ3-індуковану проліферацію лімфоцитів [38].

Адренергічні рецептори беруть участь також у патогенезі таких синдромів, як синдром Рейно, який може виступити як в якості окремого симптомокомплексу, так і у складі іншого захворювання. С. Sunderkötter and G. Riemekasten доводиться участь  $\beta$ -рецепторів, Rho-кіназою сигнальною системою і рядом медіаторів у формуванні судинного спазму при синдромі Рейно як складового компонента системної склеродермії [65]. А неврологічні механізми при синдромі Рейно як частина вібраційної хвороби включають дефект експресії гена вазодилататорного кальцитоніну, активацію ними  $\alpha$ -адренергічних рецепторів і компоненти роботи центральної нервової системи [38].

Цікаві дані [41], згідно з якими  $\beta$ -адренергічні і GK рецептори гладком'язових волокон бронхіального дерева є не тільки активними учасниками патогенезу бронхіальної астми, але і ланкою взаємодії відповідних рецепторам хімічних речовин і самих рецепторів і, що ця взаємодія полегшує процес бронходилатації. Більше того, мутації  $\beta$ -рецепторів створюють підсумок для зміни ефективності бронходилататорів. Так, хворі з генотипом Gly-Gly вимагали велику дозу салметерола (5 mg / ml) в порівнянні з варіантом Arginine B16 Glycine, які практично не відповідали на салметерол. У протилежність цього не відзначалося різниці при призначенні метахоліну [43,71].

На даний час в літературі з'являються дані про залучення  $\beta$ 1-адренергічних механізмів у розвиток запального процесу при гломерулонефритах через активацію системи ренін – ангіотензин [59]. Дуже важлива участь адренорецепторів у формуванні протиінфекційного, і, зокрема, протипаразитарного імунітету.

Є факти щодо впливу симпатoadреналових механізмів на формування імунної відповіді за рахунок підвищення продукції IgG і синтезу PGE2 і TXB2 при трипаносомозі [36], а також щодо участі епітеліальних TLRs в розпізна-

ванні коменсалів і патогенних мікробів в кишечнику [33]. Описано приклади участі Toll-like в регуляції циркуляції, метаболізму, ниркових і печінкових нейрон-ендокринних функцій [11], формуванні імунітету проти бактеріальних ендотоксинів [9], активації дендритних клітин і формуванні протигрибкового імунітету [15]. Більше того, Toll-like рецептори по-різному регулюють активацію Т-хелперів-1 (Th-1) і Т-хелперів-2 (Th-2) відповідей, відіграють велику роль у патогенезі аутоімунних захворювань і створюють різні умови для відповіді організму на стандартні протоколи лікування [22]. Згідно з даними [27], стимуляція TLR, до числа яких відносяться  $\beta$ 2-рецептори, може індукувати аутоімунні процеси. У той же час наводяться протилежні факти. Так, спостерігалися десенситизація і зниження щільності  $\beta$ 2-адренорецепторів при СЧВ і ревматоїдному артриті, які негативно корелювали з титром антинуклеарних антитіл і тяжкістю захворювання [42].

У модуляції імунітету протягом захворювання та лікування має значення присутність в крові інших синергічних або антагоністичних рецепторів хімічних компонентів. Так, вживання алкоголю залишає свій специфічний ефект на концентрації плазмових катехоламінів і щільності  $\beta$ 2-рецепторів. Описується підвищення щільності рецепторів у відповідь на підвищення норадреналіну і зниження адреналіну в крові [79].

При вивченні впливу неселективних та селективних  $\beta$ -агоністів і антагоністів ( $\beta$ 1 і  $\beta$ 2) на акумуляцію матричної РНК для IL-3 і інтерферону- $\gamma$  і гранулоцит-макрофаг-колоніестимулюючого фактора (ГМКСФ), було показано, що процес накопичення матричної РНК для перерахованих цитокінів пригнічується, і це інгібування здійснюється виключно через  $\beta$ -адренорецептори [14]. В даний час на експериментальній моделі тимуса доводиться, що симпатoadреналова система може впливати на Т-лімфоцити не тільки завдяки прямому впливу на  $\beta$ 2-адренорецептори Т-лімфоцитів, а й опосередковано: через вплив на  $\beta$ 2-адренорецепторну систему епітеліальних клітин тимуса, за рахунок підвищення внутрішньоклітинного вмісту цАМФ [50].

$\beta$ 2-адренергічні рецептори роблять свій вплив не тільки при безпосередньому впливі на імунікомпетентні клітини самого організму, але і на потомство, якщо вони приймалися під час вагітності. Так, в експериментальних роботах, виконаних на мишах лінії С3Н, показано, що у вагітних самок салбутамол залишає свій слід на становлення імунної системи потомства, не впливаючи при цьому на імунітет материнського організму. Причому характер цих змін залежить від віку потомства [44,46,47].

Результат взаємодії симпатoadреналової та імунної систем залежить також від ступеня зрілості імунної системи в момент дії на нього адренергічного агента. Низкою робіт показано, що тривале лікування пропранололом новонароджених щурів викликає різномірний профіль змін Т-клітин та їх субпопуляцій у недоношеного і доношеного потомства [51]. Під впливом  $\beta$ 2-агоніста салбутамолу у хворих на atopічну астму мало місце зниження хемотаксису Т-лімфоцитів [40].  $\beta$ 2-агоністи потенціювали зниження хемотаксису Т-лімфоцитів, викликане теофіліном, неселективними інгібіторами фосфодіестерази.

Даний ефект пов'язується зі зниженням рівня ц-АМФ. Було встановлено, що у хворих atopічною астмою, тривало лікованих агоністом салметеролом (6 тижнів), препарат не впливав ні на число Т-клітин, ні на їх функціональну активність, що авторами пов'язується не з ентральним, а інгаляційним шляхом введення препарату в організм [59].

Є цілком достовірні дані, що вказують на участь  $\beta$ 2-стимуляторів у синтезі імуноглобуліну Е. Так,  $\beta$ 2-агоністи салбутамол і фенотерол потенціювали ІЛ-4 індуквану секрецію імуноглобуліну Е плазматичними клітинами. Причому це підвищення пояснюється не прямим, а опосередкованим впливом адренергічних агентів на В-клітини [20].  $\beta$ 2-адренергічні агенти надають модулюючий вплив не тільки на адаптивну імунну відповідь, а й на ланки неспецифічного імунітету. Так,  $\beta$ 2-селективний стимулятор салбутамол викликав інгібування секреції ІЛ-12 людськими моноцитами [64]. Однак додавання в культуру антигенстимулюючих людських моноцитів викликало пригнічення проліферації останніх, що, на думку авторів, було асоційовано з пригніченням вивільнення цитокіну ГМКСФ моноцитами і придушенням експресії молекул HLA-DR на поверхні клітин [21, 57].

Ліганд-зв'язуючим методом доведено, що натуральні кілери також експресують на своїй поверхні адренергічні рецептори. Вони представлені  $\alpha$ 1-,  $\alpha$ 2-,  $\beta$ 2-рецепторами, але не  $\beta$ 1- підтипами [45], це підтверджує, що функція натуральних кілерів, так само як і інших клітин імунної системи, модулюється симпатичним відділом вегетативної нервової системи, при чому ця модуляція носить суворо специфічний характер. Адренергічні рецептори натуральних кілерів дуже чуйно реагують на зміни концентрації катехоламінів крові. Так, підвищення концентрації адреналіну викликає селективне зниження щільності  $\alpha$ 1- і  $\beta$ 2-рецепторів, у той час як щільність  $\alpha$ 2-рецепторів не змінюється [45].

Показано, що через ті ж  $\beta$ 2-адренергічні рецептори симпатoadреналова система регулює ряд функцій натуральних кілерів, зокрема їх адгезію до ендотеліальних клітин, цитотоксичність і циркуляцію. Так, у системі *in vitro*, стимуляція  $\beta$ 2-адренергічних рецепторів призводить до зменшення адгезії натуральних кілерів до ендотеліальних клітин з подальшим їх викидом в периферичний русло. Ефект пов'язаний з придушенням інтегринів ряду  $\beta$ 2 (CD18), у той час як рівень інших молекул адгезії, таких як CD11b, селективів не змінюється [6, 62]. Активація симпатoadреналової системи, наприклад при гострому стресі, призводить до підвищення числа натуральних кілерів на периферії і підвищенню їх активності, токсичності, зниженню проліферації. Ефект блокувався пропранололом, лабетололом і альпрозоламом [4, 7]. Крім цього, встановлено в даний час тісна кореляція між характеристиками  $\beta$ 2-адренергічних рецепторів лімфоцитів периферичної крові і  $\beta$ 2-адренергічних рецепторів ряду органів (легені, серце) дозволяє використовувати  $\beta$ 2-адренорецепторну систему лімфоцитів в якості моделі для вивчення як самого захворювання, так і моніторингу дії препаратів, що застосовуються для його лікування [3, 49, 83].

Більше того, успіхи з вивчення молекулярних механізмів  $\beta$ 2-адреналових та імунних взаємодій розширили

наше уявлення щодо механізмів терапевтичного ефекту агоністів  $\beta$ 2-адренорецепторів. Так, в даний час зростає інтерес до протизапальних властивостей  $\beta$ 2-адреноміметиків [49, 67, 80].

Експериментальні дані, що свідчать про вплив  $\beta$ 2-агоністів на становлення імунної системи плода, і, на наш погляд, диктують необхідність більш обережного призначення їх у період вагітності. Відмінності у впливі  $\beta$ 2-адренергічних засобів на імунний статус при оральному та інгаляційному шляхах їх введення роблять доцільним дослідження їх впливу на місцевий імунітет. При вивченні ролі модулювання  $\beta$ 2-рецепторів на реактивність

CD4, CD8 і синовіальних лімфоцитів виявилося зниження їх щільності на лімфоцитах нормальних донорів. Була досліджена ОКТ-3 індуквана Т-клітинна активність. Зазначалося, що  $\beta$ 2-рецептори на лімфоцитах синовіальної рідини були знижені в порівнянні з їх кількістю на периферичних лімфоцитах. Була виявлена кореляція між подальшим зниженням щільності  $\beta$ 2-рецепторів на CD8 периферичної крові та активацією захворювання. Чітко вказувався взаємозв'язок між титром dsDNA і щільністю рецепторів у вигляді зниження щільності [42]. Відзначався також взаємозв'язок між десенситизацією лімфоцитарних  $\beta$ 2-рецепторів при ревматоїдному артриті і системному червоному вовчаку з гостротою процесу. Так, виявляється кореляція між щільністю рецепторів і титром антитіл до двоспіральної ДНК. Все вищесказане є чіткою вказівкою на залученість вегетативної нервової системи в патогенез ревматичних захворювань [42]. По суті запалення розгортається також за участю хемотаксичних процесів із залученням ряду імунокомпетентних клітин, зокрема нейтрофілів. Так, показано участь  $\beta$ -рецепторів і арестинів у процесах активації хемотаксису, зміні залучення поліморфноядерних нейтрофілів в запальний процес [58].

Отже, в нейроімунотуляції  $\beta$ 2-адренергічні рецептори відіграють велику роль, а реалізація їх функцій здійснюється за рахунок їх стимуляції адренергічними агентами і синергічності ГК в їх функції, котрі звільняються у відповідь на антигенну стимуляцію в гіпоталамо-гіпофізарному відділі ЦНС. Природно, що будь-який контакт організму з чужорідним агентом вважається стресом [1]. Таким чином, в процесі екзогенного або ендогенного стимулювання в кінцевому рахунку відбувається активація симпатoadреналової системи, основними дійовими компонентами якої є ЦК та катехоламіни. Ключовим компонентом дії цих речовин є модуляція функції ядерного транскрипційного фактора і синтез прозапальних цитокинів [12, 18, 57, 63, 68]. У літературі існують поодинокі дослідження, присвячені впливу катехоламінів і ГК на інші клітини крові: нейтрофіли, еозинофіли, моноцити. Зокрема, наявні в літературі дані щодо модуляції еозинофілів адренергічними агентами нечисленні. Показано, що прокатерол і KF (19514) викликають інгібування виживаності еозинофілів, процесів їх деградації та експресії CD11b, викликаного тромбоцит-активуючим фактором. Ефект препарату пов'язується з підвищенням рівня ц-АМФ [56]. Більше того, було доведено, що обробка периферичних лейкоцитів крові (PBLs)

катехоламінами *in vitro* призводить до супресії синтезу IL-12 і підвищення продукції IL-10. Це може викликати зрушення в фенотипі CD4+ T-хелперів з Th-1 профілю на Th-2 і переключення клітинно-опосередкованих функцій на гуморальний тип [29].

Залучення симпатoadреналової системи в процеси імунomodуляції є компонентом фізіологічного стресу, який розвивається в організмі у відповідь на вплив зовнішніх і внутрішніх подразників. Адекватні відповіді імунної системи можливі тільки в результаті фізіологічного стресу. У той час як тривала напруга гіпофіз-гіпоталамус-наднирникової системи призводить до переключення імунних функцій, аж до розвитку аутоімунних реакцій. Так, дослідження [53] виявили у студентів під час екзаменаційного періоду стрес-індукований зсув у цитокиновому балансі в сторону Th-2 профілю: відзначалися знижений синтез Th-1-опосередкованих цитокінів, включаючи INF $\gamma$ , і підвищена продукція Th-2 цитокінів, що призводило до дисрегуляції клітинно-опосередкованої імунної відповіді [37]. Більше того, існують дані, що вказують на включення гуморального типу імунної відповіді у відповідь на імунізацію гепатитом В на тлі стресового впливу [35]. Іншими дослідженнями доведено, що хронічний стрес у людей, які доглядають за подружньою парою з хворобою Альцгеймера, призводить до погіршення продукції антитіл у відповідь на протигрипозну вакцинацію [48]. Волонтери, яким інокулювали 5 різних штамів респіраторних вірусів, показали дозозалежні взаємини між стресом і клінічними симптомами поствакцинального періоду, спостережуваними після стресу [19]. Показано також, що стрес не тільки пригнічує відповідь на вакцинацію, а й сприяє загостренню вірусних та бактеріальних інфекцій, погіршує загоєння ран, впливає на патогенез аутоімунних захворювань [61]. Аналіз вищеприказаних літературних даних свідчить про те, що  $\beta$ 2-адренорецептори лімфоцитів, їх селективні фармакологічні агенти володіють багатогранним впливом на клітини імунної системи, модулюючи їх проліферацію, диференціацію і ефекторні функції. Можливо, що деякі з цих ефектів можуть бути вторинними по відношенню до дії лімфокінів або інших регуляторних молекул. Таким чином, можна зробити висновок, що фізіологічний стрес надає специфічний імуностимулюючий вплив, в той час як дистрес інгібує міграцію нейтрофілів, макрофагів, антиген-презентуючих клітин, натуральних кілерів, Т- і В-лімфоцитів, пригнічує продукцію протизапальних цитокінів та хемокінів, а також продукцію тих цитокінів, які необхідні для генерування набутого імунітету і ушкоджує ефекторні функції макрофагів, натуральних кілерів, лімфоцитів. Дані, отримані від досліджень на людських і тваринних моделях, показують наскільки вразливою є регуляція систем, залучених в підтримку здоров'я. Однак не тільки глюкокортикоїди, але і катехоламіни беруть участь у модуляції імунної системи, включаючи проліферацію клітин, цитокінів, антитілутворення та міграцію клітин.

Показано також, що опіоїдні рецептори можуть знижувати цитотоксичність натуральних кілерів. Нейропептиди, субстанція Р також в змозі впливати на продукцію IL-6 еозинофілами [73,77,78]. Якби не були механізми ней-

роімунomodуляції, потрібно пам'ятати, що неліковане вчасно захворювання або синдром (наприклад, дистрес) призводять в кінцевому рахунку до зміни рецепторної чутливості імункомпетентних клітин до хімічних агентів, спотворення їх проліферативних і функціональних властивостей, що може змінити напрямок основного захворювання в абсолютно нове русло і змінити його клінічну симптоматику, призвести до формування супутніх основному захворюванню патологій і ускладнень, а також розвитку атипової відповіді організму як на подальше подразнення антигенами, так і на лікарську терапію [66]. З іншого боку, різні речовини можуть мати синергічний (ГК і катехоламіни) і антагоністичний вплив на щільність і афінітет рецепторів, що також впливає на перебіг захворювання і процес одужання [30, 31, 66, 67, 72].

Імунomodуючий вплив різних нейроендокринних факторів враховується також при комбінованій терапії різних захворювань поєднанням етіопатогенетичних і нейротропних засобів. Так, вважається виправданим поєднання стандартного лікування хронічного гастродуоденіту антибіотиками, H2-блокаторами, антацидними і нейролептичними препаратами.

Проведено дослідження з комбінуванням колхіцинової терапії та психотерапії при ПБ [80-82].

Таким чином:

- Нейроендокринні механізми відіграють важливу роль у нейроімунomodуляції.
- Тривала стимуляція нейроендокринних рецепторів змінює перебіг захворювання, сприяє розвитку супутньої основному захворюванню патології.
- При лікуванні необхідно врахувати не тільки загальний нейроімунomodуючий вплив призначуваних адренергічних засобів, але і їх синергізм і антагонізм впливу інших ліків на адренорецептори при їх комбінуванні з адренергічними засобами.

*Конфлікт інтересів не заявляється.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ader R. On the teaching of psychoneuroimmunology [editorial]. *Brain. Behav. Immun.*, 1996; Dec; 10(4): 315-23.
2. Ader R; Cohen N; Felten D. Psychoneuroimmunology: interactions between the nervous system and the immune system. *Lancet*, 1995; Jan 14;345(8942): 99-103.
3. Astvatzatryan V.A., Ktzyan L.A., Petrosyan R.A. T-lymphocyte adrenoceptor susceptibility to salbutamol and the level of peripheral T-lymphocytes in children with FMF. *Familial Mediterranean Fever. Second International conference. 3-7 May, 2000, Anthalya, Turkey*, p. 78.
4. Bachen E.A., Manuck S.B., Cohen S. et al. Adrenergic blockade ameliorates cellular immune responses to mental stress in humans. *Psychosom. Med.*, 1995; Jul – Aug; 57(4): 366 -72.
5. Baerwald C.G., Laufenberg M., Specht T. et al. Impaired sympathetic influence on the immune response in patients with rheumatoid arthritis due to lymphocyte subset-specific modulation of  $\beta$ 2-adrenergic receptors. *Br. J. Rheumatol.*, 1997 Dec; 36(12): 1262-9.
6. Benschop R.J., Schedlowski M., Wienecke H. et al. Adrenergic control of natural killer cell circulation and adhesion. *Brain. Behav. Immun.*, 1997; Dec;11(4): 321-32.

7. Benschop R.J., Jacobs R., Sommer B. et al. Modulation of the immunologic response to acute stress in humans by  $\beta$  – blockade or benzodiazepines. *FASEB J.*, 1996; Mar;10(4):517-2468.
8. Bergamasco Re G., L., Badino P. et al. Canine dilated cardiomyopathy: lymphocyte and cardiac  $\beta$ 1- and  $\beta$ 2-adrenoceptor concentrations in normal and affected great danes. *Vet. J.*, 1999; Sep;158(2):120-7.
9. Beutler, B. Innate immune responses to microbial poisons: discovery and function of the Toll-like receptors. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2003. 43: 609-28.
10. Beutler, B. and Rietschel E. T., Innate immune sensing and its roots: the story of endotoxin. *Nat. Rev. Immunol.*, 2003, 3(2): 169-76.
11. Beutler, B. Science review: key inflammatory and stress pathways in critical illness – the central role of the Toll-like receptors. *Crit. Care*, 2003, 7(1): 39-46.
12. Bhati A.C., Aggarwal B.B. Nuclear factor- $\kappa$ B and cancer: its role in prevention and therapy. *Biochem. Pharmacol.*, 2002, Sep. 64(5-6): 883-8.
13. Borgarelli M., Badino P., Bergamasco L. et al. Lymphocyte beta – adrenoceptor downregulation in great danes with occult dilated cardiomyopathy (DCM) and with DCM and heart failure. *Vet. J.* 1999; Sep;158(2):128-34.
14. Borger P., Hoekstra Y., Esselink M.T. et al.  $\beta$ 2-adrenoceptor-mediated inhibition of IFN-gamma, IL-3, and GM-CSF mRNA accumulation in activated human T lymphocytes is solely mediated by the beta2-adrenoceptor subtype. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, 1998; Sep; 19(3):400-7.
15. Buentke, E. and Scheynius A. Dendritic cells and fungi. *Apmis*, 2003; 111(7-8): 789-96.
16. Calls J., Cases A., Lario S., et al.  $\beta$ 2-adrenergic receptor density and function in left ventricular hypertrophy in young essential hypertensives. *J. Hum. Hypertens.*, 2000; Jan;14(1):17-21.
17. Chang H.R., Chen S.S., Chen T. J. et al. Lymphocyte  $\beta$ 2-adrenergic receptors and plasma catecholamine levels in lead-exposed workers. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1996; Jul; 139(1):1 – 5.
18. Chaya Venkatole. The NF- $\kappa$ B pathway in immune response and cancer. *CLL Topics*, online publications, 6 August, 2003.
19. Cyhen S. et al. Psychological stress and susceptibility to the common cold. *N. Engl. J. Med.*, 1991, 325, p.606-612.
20. Coqueret O., Lagente V. Effets des composés  $\beta$ 2-adrenergiques sur la production d'IgE. *Allerg. Медицинская наука Армении HAH PA № 3 2010 15 Immunol. (Paris)*, 1995; Dec; 27(10): 358-62.
21. Coqueret O., Reiter Eric and Lefkowitz Robert J. GRKs and  $\beta$ -arrestins roles in receptor silencing, trafficking and signaling. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, May 2006, Vol.17, 4, p.341-350.
22. Dabbagh, K. and D. B. Lewis. Toll-like receptors and T-helper-1/T-helper-2 responses. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 2003, 16(3):199-204.
23. Demarquay D., Lagente V. Role of cyclic AMP in the modulation of IgE production by the  $\beta$ 2-adrenoceptor agonist, fenoterol. *Eur. Respir. J.*, 1996; Feb; 9(2):220-5.
24. Dzimir N., Moorji A. Beta adrenoceptor density in patients with left – sided valvular regurgitation. *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 1996; 10(6): 547-53.
25. Dzimir N., Moorji A. Relationship between alterations in lymphocyte and myocardial betaadrenoceptor density in patients with left heart valvular disease. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 1996: Jun-Jul; 23(6-7): 498- 502.
26. Dzimir N., Moorji A., Kumar M. et al. Comparison of the effect of left ventricular volume and pressure overload on beta – adrenoceptor density in left heart valvular disease. *Int. J. Cardiol.*, 1996: Feb;53(2):109-16.
27. Ehlers Marc and Jeffrey V. Ravetch. Opposing effects of Toll-like receptor stimulation induce autoimmunity or tolerance. *Trends in Immunology*, 1 February 2007, Vol. 28, 2, p.74-79.
28. Elenkov I. et al. Modulatory effects of glucocorticoids and catecholamines on human interleukin-12 and interleukin-10 production: clinical implications. *Proc. Assoc. Am. Physicians*, 1996, 12, p.297-307.
29. Fabris B., De-Biasi F., Fischetti. et al. Activity and number of lymphocyte  $\beta$ 2-adrenergic receptors after protracted treatment with mepindolol sulfate of patients with essential arterial hypertension. *J. Clin. Med.*, 1990; Vol. 71, 11, p.639-644.
30. FitzGerald G.A., Robertson D., Wood A.J. Biphasic regulation of  $\beta$ 2-adrenoceptor density by epinephrine and norepinephrine infusion in man. *Clin. Pharmacology Ther.*, 1982; Vol.31, P.225.
31. Fugner A. Inhibition of antigen – induced histamine release by  $\beta$ 2-adrenergic stimulants in vivo. *Int. Archs. Allergy, appl. Immunology*, 1977, 54, p.78-87.
32. Gao H. et al. Identification of beta-arrestins2 as a G protein-coupled receptor-stimulated regulator of NF- $\kappa$ B pathway. *Mol. Cell.*, 2004, 14, p.303-317.
33. Gewirtz A. T. Intestinal epithelial toll-like receptors: to protect and serve? *Curr. Pharm.*, Dec.2003, 9(1): 1-5.
34. Glaser R. et al. Stress-induced modulation of the immune response to recombinant hepatitis B vaccine. *Psychosom. Med.*, 1992, 54, p.22-29.
35. Glaser R. et al. Evidence for a shift in the Th-1 and Th-2 cytokine response associated with chronic stress and aging. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.*, 2001, 56, M477-M482.
36. Gorelik G., Genaro A. M., Sterin-Borda L. et al. Antibodies bind and activate  $\beta$  adrenergic and cholinergic lymphocyte receptors in Chagas' disease. *Clinical immunol. and immunopathol.*, 1990; 55(2): 221-36.
37. Heesen M. Dietrich G.V., Boldt J. et al.  $\beta$ 2 – adrenoceptor density of human lymphocytes after nitroprusside-induced hypotension. *Anesth. Analg.*, 1995 ; Dec; 81(6): 1250-4.
38. Herrick A.L. Pathogenesis of Raynaud's phenomenon. *Rheumatology (Oxford)*, 2005 May;44(5):587-96. Epub 2005 Mar 1.
39. Hidi R., Timmermans S., Liu E. et al. Phosphodiesterase and cyclic adenosine monophosphate-dependent inhibition of T-lymphocyte chemotaxis. *Eur. Respir. J.*, 2000; Feb; 15(2): 342-9.
40. Holen E., Elsayed S. Effects of  $\beta$ 2-adrenoceptor agonists on T-cell subpopulations. *APMIS*, 1998; Sep;106(9): 849-57
41. Howard Peter H., Knox Alan J., Amrani Yassine et al. Synthetic responses in airway smooth muscle. *Revue. Journal of allergy and clinical immunology*. ISSN 0091-6749 CODEN JACIBY.
42. Jetschmann J.U., Benschop R.J., Jacobs R. et al. Expression and in-vivo modulation of  $\beta$ 1- and  $\beta$ 2-adrenoceptors on human natural killer (CD16+) cells. *J. Neuroimmunol.*, 1997; Apr;74(1-2):159-64.
43. John Gever. *Med. Page Today*.  $\beta$ 2-receptor variants don't affect LABA response in Asthma. Published: November 20, 2009.
44. Kaminski P., Skopinska-Rozewska E., Wasik M. et al. Granulocyte chemiluminescence activity; 16 *Медицинская наука Армении HAH PA № 3 2010 antibody production and percentage of CD4(+) and CD8(+) lymphocytes in peripheral blood of offspring of salbutamol – treated pregnant C3H mice. Pharmacol. Res.*, 2000; Jan;41(1):89-94.
45. Kaminski P., Skopinska – Rozewska E., Wasik M. et al. Thymus and lymph node cell CD4(+) and CD8(+) marker expression and their angiogenic activity of offspring of salbutamol-treated pregnant C3H mice. *Pharmacol. Res.*, 2000; Jan;41(1): 95-9.
46. Kaminsky P., Skopinska R.E., Bany J. et al. The effect of salbutamol treatment on the cellular immunity of the offspring of pregnant mice: spleen cell activity. *Drugs Exp. Clin. Res.*, 1998; 24(2):77-83.
47. Kiecolt-Glaser J.K. et al. Chronic stress alters the immune response to influenza virus vaccine in older adults. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996, 93, p.3043-3047.
48. Kozlik – Feldmann R. von Berg A., Berdel D. et al. Long-term effects of formoterol and salbutamol on bronchial hyperreactivity and beta – adrenoceptor density on lymphocytes in children with bronchial asthma. *Eur. J. Med. Res.*, 1996; Jul. 25;1(10):465-50.
49. Kurz B., Feindt J., von Gaudecker B. et al.  $\beta$ 2-adrenoceptor-mediated effects in rat cultured thymic epithelial cells. *Br. J. Pharmacol.*, 1997; Apr;120(8):1401-8.
50. Leposavic G., Plecas B., Kosce D. Differential effects of chronic propranolol treatment on the phenotypic profile of thymocytes from immature and adult rats. *Immunopharmacology*, 2000; Jan;46(1):79- 87.
51. Lyons P.D. Blalock J.E. The kinetics of ACTH expression in rat leukocyte subpopulations. *J. Neuroimmunol.*, 1995; Dec. 31;63(2): 103-12.

52. Marshall G.D.Jr. et al. Cytokine dysregulation associated with exam stress in healthy medical students. *Brain Behav. Immunol.*, 1998, 12, p.297-307.
53. McKay L.I. and Cidlowski J.A. CBP (CREB binding protein) integrates Nf-KB (nuclear factor- $\kappa$ B) and glucocorticoid receptor physical interactions and antagonism. *Mol. Endocrinol.*, 2000, 14, p.1222-1234.
54. Middeke M., Reder S., Holzgreve H. Regulation of the  $\beta$  - adrenoceptor cAMP – system during dynamic exercise in patients with primary hypertension after  $\beta$  – blockade. *Blood, Press.*, 1994: Vol.3, 3, p. 189-192.
55. Mohede I.C., Van Ark I., Brons F.M. et al. Salmeterol inhibits interferon-gamma and interleukin-4 production by human peripheral blood mononuclear cells. *Int. J. Immunopharmacol.*, 1996; Mar; 18(3):193- 201.
56. O'Connor William, Harton Jr. Jonathan, Xinsheng Zhu et al. Cutting Edge: CLAS11/Cryopyrin/PYPAF1/NALP3/CATERPILLER1.1 is an inducible inflammatory mediator with Nf- $\kappa$ B suppressive properties. *The Journal of Immunology*, 2003, 171: 6329-6333.
57. Oddera S., Silvestri M., Scarso L. et al. Salmeterol inhibits the allergen – induced mononuclear cell proliferation and downregulates GM – CSF release and HLA-DR expression by monocytes. *Pulm. Pharmacol. Ther.*, 1997;10(1):43-9.
58. Roberts J.A., Bradding P., Britten K.M, et al. The long – acting  $\beta$ 2-agonist salmeterol xinafoate: effects on airway inflammation in asthma. *Eur. Respir. J.*, 1999; Aug; 14(2): 275-82.
59. Roland Veelken, Eva-Maria Vogel, Karl Hilgers Kerstin Amann et al. Autonomic Renal Denervation Ameliorates Experimental Glomerulonephritis. Published online ahead of print. Publication data available at [www.jasn.org](http://www.jasn.org).
60. Rowczenio Derota M., Lachman Hellen J., Bybee Alison et al. How stress influences the immune response. *Trends in Immunology*, August 2003, Vol.24, 8, p.444-448.
61. Sanders V.M. The role of adrenoceptor – mediated signals in the modulation of lymphocytes function. *Adv. neuroimmunol.*, (5–3): 283-98.
62. Schedlowski M., Hosch W., Oberbeck R. et al. Catecholamines modulate human NK cell circulation and function via spleen – independent  $\beta$  2 – adrenergic mechanisms. *J. Immunol.*, 1996; Jan. 1;156(1):93-9.
63. Sheridan J.F., Dobbs C., Brown D., and Zwilling B. Psychoneuroimmunology: stress effects on pathogenesis during infection. *Clin. Microbiology Rev.*, 1994, April; 7(2): 200-212.
64. Stefano Guandalini Essential Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. McGraw-Hill Medical Publishing Division, New York, Chicago, San-Francisco, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, 2004, p.252. Медицинская наука Армении НАН РА № 3 2010 17
65. Sunderkutt C. and Riemekasten G. Pathophysiology and clinical consequences of Raynaud's phenomenon related to systemic sclerosis. *Rheumatology*, 2006 45(Supplement 3):iii33-iii35; doi:10.1093/rheumatology/ke1280.
66. Tan K.S., Grove A., Cargill R.I. et al. B.J. Effects of inhaled fluticasone propionate and oral prednisolone on lymphocyte  $\beta$ 2-adrenoceptor function in asthmatic patients. *Chest*, 1996; Feb; 109(2):343-7.
67. Tan K.S., McFarlane L.C., Lipworth B.J. Concomitant administration of low – dose prednisolone protects against in vivo  $\beta$ 2-adrenoceptor subsensitivity induced by regular formoterol. *Chest*, 1998; Jan; 113(1):34-41.
68. Tegeger J., Niederberger E., Isral E. et al. Inhibition of NF- $\kappa$ B and AP-1 activation by R- and S- flurbiprofen. *FASEB, J.*, 2001, Jan; 15(1)2-4.
69. Van Tits L.J.H., Michel M.C., Grosse – Wilde H. et al. Catecholamines increase lymphocytes  $\beta$ 2-adrenergic receptors via  $\beta$ 2 –adrenergic. spleen- dependent process. *Am. J. Physiol.*, 1990; 258, p. 191-202.
70. Wahle M, Kolker S, Krause A. et al. Impaired catecholaminergic signalling of B lymphocytes in patients with chronic rheumatic diseases. *Ann. Rheum Dis.*, 2001 May; 60(5): 505–510.
71. Wechsler M, et al. Effect of  $\beta$ 2-adrenergic receptor polymorphism on response to longacting  $\beta$ 2-agonist in asthma (LARGE trial): A genotype-stratified, randomised, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet*, 2009; 374: 1754-64.
72. Weigent D.A. Blalock J.E. Production of peptide hormones and neurotransmitters by the immune system. *Chem. Immunology*, 1997: 69:1-30.
73. Weigent D.A., Blalock J.E. Associations between the neuroendocrine and immune systems. *J. Leu. Biol.*, 1995: Aug; 58(2): 137-50.
74. Werner C., Poller U., Brodde O.E. Chronic terbutaline treatment desensitizes  $\beta$ 2-adrenergic inhibition of lymphocyte activation in healthy volunteers. *J. Auton. Pharmacol.*, 1997; Aug; 17(4): 237-42.
75. Wu J.R., Chang H.R., Chen S.S., Huang T.Y. Circulating noradrenaline and  $\beta$ -adrenergic receptors in children with congestive heart failure. *Acta Paediatr.*, 1996; Aug; 85(8): 923-733.
76. Wu W.R., Zheng J.W., Li F.Y. et al. Involvement of  $\mu$  – opioid receptors and  $\alpha$ -adrenoceptors in the immunomodulatory effects of dihydroetorphine. *Eur. J. Pharmacol.*, 1998; Jul 17; 353(1):79-85.
77. Yamada S., Ohkura T., Uchida S. et al. A sustained increase in  $\beta$ 2-adrenoceptors during longterm therapy with metoprolol and bisoprolol in patients with heart failure from idiopathic dilated cardiomyopathy. *Life Sci.*, 1996; 58(20): 1737-44.
78. Yoshikawa T., Handa S., Anzai T. et al. Early reduction of neurohumoral factors plays a key role in mediating the efficacy of  $\beta$ -blocker therapy for congestive heart failure. *Am. Heart J.*, 1996 Feb; 131(2): 329-36.
79. Yoshimura T., Nagao T., Nakao T. et al. Modulation of Th1 – and Th2 – like cytokine production from mitogen – stimulated human peripheral blood mononuclear cells by phosphodiesterase inhibitors. *Gen. Pharmacol.*, 1998; Feb; 30(2): 175-80.
80. Аствацатрян В.А., Кцоян Л.А., Петросян Р.А., Клиническая параллели нейро-иммунных взаимоотношений при периодической болезни у детей. Тезисы XI научно-практической конференции детских врачей г. Еревана, 17-18 октября 1995. - С. 34.
81. Геворкян Э.М. Неврологические аспекты ПБ. Автореф. дис... докт. мед. наук, Ереван, 1973.
82. Нерсисян А.А., Даниелян К.Г. Периодическая болезнь с явлениями психической соматизации. // Независимый психиатрический журнал. - 2007, № 1. - С. 34-36.
83. Чазов Е. И., Парфенова Е.В., Красникова Т.Л. и др. Периферические адренорецепторы при артериальной гипертензии. - *Терапевтический архив*. - 1999. № 11. - С.71-76.

## МЕСТО СИМПАТОАДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ В РАЗВИТИИ ВОСПАЛЕНИЯ И СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ПРО МЕХАНИЗМЫ ИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

*Павловский С.А., Свинцицкий А.С., Тараненко Н.А.*

*Национальный медицинский университет  
имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина*

**Резюме.** Естественно, что любой контакт организма с чужеродным агентом считается стрессом. Таким образом, в процессе экзогенного или эндогенного стимулирования в конечном счете происходит активация симпатoadреналовой системы, основными действующими компонентами которой являются катехоламины. Ключевым компонентом действия этих веществ является модуляция функции ядерного транскрипционного фактора и синтез провоспалительных цитокинов. В настоящее время растет интерес к противовоспалительным свойствам  $\beta$ 2-адреномиметиков. Так, на экспериментальной модели тимуса доказывалось, что симпатoadреналовая система может влиять на Т-лимфоциты не только благодаря прямому воздействию на  $\beta$ 2-адренорецепторы Т-лимфоцитов, но и опосредованно: через влияние на  $\beta$ 2-адренорецепторную систему эпителиальных клеток тимуса, за счет повышения внутриклеточного содержимого ц-АМФ. Активация симпатoadреналовой системы, например при остром стрессе, приводит к увеличению числа натуральных киллеров на периферии и роста их активности, токсичности, снижению пролиферации. Результат взаимодействия симпатoadреналовой и иммунной систем во многом зависит от степени зрелости иммунной системы в момент воздействия на нее адренергического агента. Функция натуральных киллеров, так же как и других клеток иммунной системы, модулируется симпатическим отделом вегетативной нервной системы, причем эта модуляция носит строго специфический характер. Адренорецепторы натуральных киллеров очень чутко реагируют на изменения концентрации катехоламинов крови. Так, повышение концентрации адреналина вызывает селективное снижение плотности  $\alpha$ 1- и  $\beta$ 2-рецепторов, в то время как плотность  $\alpha$ 2-рецепторов не меняется. Адекватные ответы иммунной системы возможны только в результате физиологического стресса. В то время как длительное напряжение гипоталамус-гипоталамус-надпочечниковой системы приводит к искажению иммунных функций, вплоть до развития аутоиммунных реакций. Все вышесказанное является четким указанием на вовлеченность вегетативной нервной системы в патогенез ревматических заболеваний.

**Ключевые слова:** воспаление, симпатoadреналовая система, иммунитет, глюкокортикоиды, катехоламины.

## SYMPATHOADRENAL PLACE IN DEVELOPMENT OF IGNITION AND MODERN UNDERSTANDING OF THE MECHANISM OF THEIR INTERACTION

*S. Pavlovsky, A. Svintsitskyi, M. Taranenko*

*Bogomolets National Medical University,  
Kiev, Ukraine*

**Summary.** Naturally, any contact with a foreign agent of the body considers as a stress. Thus, in the process of exogenous or endogenous stimulation ultimately the activation sympathoadrenal system, components whose main players are catecholamines. A key component of these substances is modulated nuclear transcription factor function and the synthesis of proinflammatory cytokines. Currently, the growing interest in anti-inflammatory properties  $\beta$ 2-agonists [49,67,80]. Thus, the experimental model thymus proved that sympathoadrenal system may affect T cells not only through direct effects on  $\beta$ 2-adrenergic receptors of T lymphocytes, but also indirectly, through its impact on  $\beta$ 2-adrenoreceptor cell system thymic epithelial cells, by raising intracellular c-AMP. Activate sympathoadrenal system, such as acute stress, leads to an increase in the number of natural killer cells in the periphery and the growth of their activity, toxicity, decreased proliferation. Result sympathoadrenal interactions and immune systems largely depends on the maturity of the immune system at the time the action it adrenergic agent. The function of natural killer cells, as well as other cells of the immune system is modulated by the sympathetic division of the autonomic nervous system, with this modulation is strictly specific. Adrenergic receptors, natural killer cells are very sensitive to changes in blood concentrations of catecholamines. Thus, increasing the concentration of adrenaline causes selective reduction in density and  $\alpha$ 1-  $\beta$ 2-receptors, while receptors density  $\alpha$ 2 unchanged. Adequate response of the immune system are possible only as a result of physiological stress. While the continued tension hypothalamus-pituitary-adrenal system leads to distortion of immune functions, until the development of autoimmune reactions. All this is a clear indication of the involvement of the autonomic nervous system in the pathogenesis of rheumatic diseases.

**Key words:** inflammation, sympathoadrenal system, immunity, glucocorticoids, catecholamines.

УДК 616.681-006.884-08

## РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ РЕЗИДУАЛЬНИХ ПУХЛИН СЕМІНОМИ ЯЄЧКА



Сакало Анатолій Валерійович  
e-mail: anatoliisakalo@gmail.com

Сакало А.В.

ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ, Україна

**Резюме.** Після хіміотерапевтичного лікування у частини хворих з семіною яєчка визначаються резидуальні пухлини різних розмірів і будови. Теоретично в цій клінічній ситуації є три можливих лікувальних підходи: проведення хіміотерапії, хірургічне лікування та спостереження. Представлені результати лікування 31 хворого з резидуальними пухлинами та чинниками, які пов'язані з прогресуванням. Для проведення статистичного аналізу використані логістична регресія і аналіз кривих Каплан-Мейєра. Встановлено підвищення частоти виявлення резидуальних пухлин розмірами більше 3 см при лікуванні дисемінованих стадій захворювання. Прогноз у хворих з прогресуванням (незважаючи на використання сальвадж-терапії і видалення резидуальної пухлини) гірше ніж у решти хворих. У випадках виявлення живої пухлини в резидуальних масах після хіміотерапії другої лінії прогноз гірше, ніж виявлення фіброзу або некрозу. Прогностичними факторами несприятливого прогнозу є запущена стадія процесу на момент початку лікування і відсутність регресії пухлини в процесі спостереження. Хірургічне лікування резидуальних пухлин семіноми пов'язано з високою ймовірністю інтраопераційних ускладнень, додаткове опромінення не покращує показників виживаності.

**Ключові слова:** семінома яєчка, регіонарні та віддалені метастази, резидуальна пухлина, хіміотерапія, хірургічне лікування.

**Вступ.** В більшості випадків семіному яєчка діагностують в І стадії, проте у 20-25% хворих захворювання зустрічається в дисемінованих стадіях з наявністю заочеревинних метастазів. Після хіміотерапії (ХТ) у 60-80% хворих виявляють резидуальні пухлини (РП). При наявності РП можливо проведення додаткової терапії, хірургічне видалення або спостереження. В останні роки впровадження ПЕТ дозволяє отримати додаткову інформацію про наявність життєздатної пухлини в РП [1,2].

Лікуванням першої лінії в дисемінованих стадіях семіноми є призначення ХТ в режимі 4 курсів РЕВ. Повна або часткова регресія виникає у 90% хворих. Відомо, що видалення РП при семіномі супроводжується великою кількістю інтраопераційних ускладнень, що пов'язано з вираженим фіброзним процесом, який виникає при регресії пухлини [3].

**Мета:** Вивчення результатів лікування хворих з резидуальними пухлинами семіноми та аналіз вірогідності прогресування на основі кривих Каплан-Майєра.

**Матеріали та методи.** За період 2004-2014 рр. спостерігали 89 хворих з регіонарними та віддаленими метастазами. Після індукційної хіміотерапії (3 або 4 курси РЕВ) повну ремісію спостерігали у 58 та часткову у 31 хворого. При наявності РП (до 3 см в 11 та більше 3 см у 20 випадках) додатково проводили ПХТ з подальшим спостереженням або видаленням РП. Розподіл за стадіями: ІІВ (метастази 2-5 см) – 10 хворих, ІІС (метастази > 5 см) – 15, ІІІА-ІІІВ (з наявністю заочеревинних та віддалених метастазів) – 5, первинна позагонадна семінома межистіння – 1.

Проводили наступні обстеження: КТ ОЧП та ОГК, визначали рівень пухлинних маркерів (АФП, ХГТ та ЛДГ). Відповідь на ХТ першої лінії (часткова регресія, прогресування або повна регресія) оцінювали за даними КТ. Наявність фіброзу, некрозу та патоморфозу 3-4 ступеня після видалення РП розцінювали як повну регресію. Відповідь на ХТ розцінювали як повну регресію при зникненні всіх клінічних, радіологічних або серологічних

ознак хвороби в термін від 4 тижнів після закінчення останнього курсу ХТ. Найвність РП < 30 мм, що зменшується, або стабільна за розмірами при спостереженні від 2 років розцінювали як часткову ремісію.

При статистичній обробці використано логістичну регресію, в якості події для побудови графіків Каплан-Майєра розглядали появу рецидивів, порівняння кривих для різних груп хворих проводили з врахуванням критеріїв Уолкінсона, логрангового та Тарона-Вара.

**Результати та обговорення.** Середній вік хворих 33,6 (27-41) років. Термін спостереження складав 31 (3-55) міс.

При розмірах РП до 3 см хворим проводили активне спостереження. Прогресування виникло у одного хворого з 11 (9,1%) через 24 міс від початку спостереження, у 6 хворих з РП спостерігали стабілізацію, у 4 – спонтанну регресію.

У 10 з 20 хворих виконано видалення РП з розмірами до 3см. У 7 пацієнтів проведено видалення в межах здорових тканин та у 3 – тільки множинні біопсії РП. Видалення РП семіноми є складним завданням, що пов'язано з вираженими фіброзними змінами після ХТ. Виконана резекція нижньої порожнистої вени та лівої ниркової вени у 2 та нефректомія у одного хворого. При морфологічному дослідженні у 5 хворих виявлена життєздатна пухлина, у 5 – некроз та фіброз. Вісім з 10 хворих перебувають в стадії ремісії, у 2 – діагностовано прогресування в легенях та межистинні на 18 та 24 місяцях спостереження.

Прогресування діагностовано у 7 випадках з 31 (22,6%). З них 5 випадків пов'язані з прогресуванням РП та 2 випадки – поза зоною заочеревиного простору. Хворі з прогресією отримали сальвадж-терапію за схемами 3 ТІР та 3 РІЕ. В подальшому у 5 хворих з 7 через 4-6 тижнів після ХТ повторно діагностована РП розмірами 3-7,5 см. В цих випадках ризик наявності життєздатної пухлини є підвищеним та у 5 хворих виконано видалення РП (у 2 – неадекватне втручання, у 1 – множинна біопсія, у 2 – видалення в межах здорових тканин). Життєздатна пухлина діагностована в 4 випадках після сальвадж-терапії, з них 3 хворих померли від прогресування.

Проведено кореляційний аналіз між розміром РП (< 3см та > 3см) та стадією процесу до початку проведення ХТ першої лінії (використано критерії Пірсона, Спірмена та Кендала, за нульову гіпотезу прийнято  $R=0$ ). Всі критерії відхилили нульову гіпотезу з рівнем значущості 0,05, що означає наявність статистично значущого зв'язку між

показниками, значення критеріїв Пірсона, Спірмена та Кендала та значення  $p$  складають:  $R=0,508$ ,  $p=0,004$ ;  $R=0,560$ ,  $p=0,002$  та  $R=0,526$ ,  $p=0,003$  відповідно. Вірогідність діагностування РП > 3 см збільшується з підвищенням первинної стадії захворювання.

Проведено кореляційний аналіз для перевірки гіпотези залежності між розміром РП (< 3см та > 3см) та частотою прогресування (використано критерії Пірсона, Спірмена та Кендала, за нульову гіпотезу прийнято  $R=0$ ). Всі критерії не відхилили нульову гіпотезу з рівнем значущості 0,05, що означає відсутність статистично значущого зв'язку між показниками, значення критеріїв Пірсона, Спірмена та Кендала та значення  $p$  склали:  $R=0,256$ ,  $p=0,172$ ;  $R=0,256$ ,  $p=0,171$  та  $R=0,256$ ,  $p=0,171$  відповідно. Таким чином, частота подальшого прогресування не залежить від розмірів РП. Відсутність впливу розміру РП на частоту прогресування також підтверджується при порівнянні відносних частот прогресії. Так, частота прогресування при розмірах РП до 3 см складала 0,09 (1 з 11) та при розмірах більше 3 см – 0,3 (6 з 20). Z-критерій не дозволяє відхилити нульову гіпотезу відносно нульової різниці між частотами ( $p=0,152$ ).

Аналіз вірогідності прогресування проведено на основі кривих Каплан-Майєра за показниками, приведеними в таблиці 1.

Статистично значущими виявились одноваріантні моделі логістичної регресії для хворих з прогресуванням РП та для характеристики гістологічної будови РП при прогресуванні після сальвадж-терапії.

Встановлено, що при прогресуванні РП, незважаючи на призначення сальвадж-терапії (3 ТІР або 3 РІЕ) в комбінації з видаленням РП, зберігається підвищений ризик подальшого метастазування (Рис.2).

Значення критеріїв Логранкового, Вилкоксона та Тарона-Вара дорівнюють відповідно 7,909; 7,670 та 7,871 та перевищують критичні значення 3, 841 (при рівні значущості 0,005). Всі критерії виявляють статистично значущі розбіжності між кривими.

Висновок: криві Каплан-Майєра для виживання статистично різні, призначення другої лінії в комплексі з хірургічним видаленням РП не приводить до покращення показників виживання. Таким чином, прогноз для хворих з прогресією (незважаючи на сальвадж-терапію та хірургічне лікування) гірший, ніж для решти хворих.

Таблиця 1

Показники, використані для аналізу вірогідності прогресування

Показники
Вік хворих
Стадія процесу: (ІІВ - 1, ІІС - 2, ІІА, ІІВ - 3, ІІС - 4)
Режими ХТ першої лінії: 4 РЕ - 1, 3 РЕВ - 2, 4 РЕВ - 3
Розмір РП після ХТ: < 3 см - 1, > 3см - 2
Патоморфологічне заключення після видалення РП: 0 – некроз/фіброз, 1 – є жива пухлина семіноми
Спонтанна регресія / стабілізація РП: 0 – відсутня, 1 – присутня
ХТ (3 ТІР, 3 РІЕ) при прогресуванні РП: 0 – не проведена, 1 – проведена
Хірургічне лікування РП після сальвадж-терапії: 0 – не виконано, 1 – виконано
Патоморфологічне заключення при видаленні РП після сальвадж-терапії: 0 – некроз/фіброз, 1 – є жива пухлина семіноми

Також встановлено, що виявлення живої пухлини (після ХТ другої лінії) вірогідно погіршує прогноз (Рис.3).

Значення тестових статистик критеріїв Лог-ранкового, Вилкоксона та Тарона-Вара дорівнюють відповідно 13,095; 12,965 та 13,095 та перевищують критичні значення (3,841), всі критерії виявляють статистично значущі розбіжності між кривими.

Вплив на вірогідність прогресування також має збільшення первинної стадії процесу, рівень прогресування в стадіях IIIA/B та IIIС вірогідно вищий порівняно зі стадією IIВ ( $p=0,0001$  та  $AUC=0,832$  – категорія високої точності прогнозування).

Встановлено, що на частоту прогресування впливає наявність спонтанної регресії або стабілізації РП, яку спостерігали у 18 пацієнтів з 31 (58,1%). Практично це означає відсутність життєздатної пухлини та прогресування ( $p=0,0001$ ;  $AUC=0,938$  – категорія дуже високої точності прогнозування). Враховуючи, що спонтанна регресія РП спостерігається впродовж багатьох місяців (іноді років), активне спостереження є виправданим у більшості випадків.

Також не встановлено вірогідного впливу на частоту прогресування наступних факторів: вік хворих та розмір РП ( $p=0,254$ ,  $AUC=0,627$  та  $p=0,143$ ,  $AUC=0,702$  відповідно). Гістологічна будова РП (наявність або відсутність живої пухлини у 10 випадках видалення при розмірах більше 3 см) також не підвищує ризик прогресування ( $p=0,933$  та  $AUC=0,522$ ). Також не пов'язані з прогресуванням наступні фактори: проведення ХТ за схемами сальвадж-терапії, використання різних режимів ХТ першої лінії (4 РЕ, 3 РЕВ та 4 РЕВ) та видалення РП після ХТ другої лінії ( $p=0,995$ ,  $p=0,054$  та  $p=0,99$  відповідно).

Стандатом лікуванням семіноми в дисемінованих стадіях є ХТ за схемою 4 курси РЕВ, при цьому регресія виникає у 90% хворих та у 60-80% випадках діагностується РП. В лікуванні РП можливі наступні підходи: проведення додаткової терапії (променевої або ХТ), хірургічне видалення та спостереження. Не опубліковано рандомізованих досліджень з приводу порівняння тактики спостереження

та хірургічного лікування РП. В більшості публікацій відносно хірургічного видалення РП семіноми підтверджуються дані про технічну складність втручання, що пов'язано з вираженою десмопластичною реакцією з фіброзом та залученням судинних структур [3]. Так, Mosharafa A. A. (2005) аналізуючи 97 випадків видалення РП семіноми повідомляє про 38% інтраопераційних ускладнень (виконанно 25 нефректомій, 9 резекцій нижньої порожнистої вени, 5 протезувань артерій, 5 резекцій кишківника та печінки) [4].

Додаткове опромінення РП не покращує безрецидивної виживаності. Duchesne G.M. (1997) приводить результати лікування 302 хворих, 50% з яких отримали опромінення ділянки РП, різниця в 3-річній безрецидивній виживаності склала лише 2,3%. Недостатня ефективність методу та ризик розвитку вторинно-індукованих пухлин – суттєвий аргумент проти додаткового опромінення [5,6].

Відомо, що РП можуть бути стабільними за розмірами або спонтанно регресувати протягом місяців та років після закінчення ХТ у 50% випадків. Так, Flechon A. (2002) спостерігав регресію РП протягом 12,5 (2,7-67,2) міс [7]. Враховуючи довготривалість регресії активне спостереження є виправданим у більшості випадків.

Отримані в ході нашого дослідження дані не підтверджують зв'язку між розміром РП та частотою подальшого прогресування, але в деяких публікаціях відмічено збільшення відсотка прогресувань при розмірах РП більше 3 см. За даними Fossa S. (1995) існує 25% ризик прогресування з РП розмірами більше 30 мм протягом декількох років [8]. За даними Herr H.W. (1997) вірогідність наявності живої пухлини при розмірах РП більше 30 мм вища [3]. При співставленні результатів патоморфологічного дослідження життєздатна пухлина встановлена тільки в 30% випадків при розмірах РП більше 30 мм, при розмірах РП до 30мм післяопераційно виявлений некроз.

Деякі центри дотримуються іншої лікувальної тактики, підтримують спостереження, незважаючи на розміри РП, та використовують додаткову терапію (ХТ та хірургічне

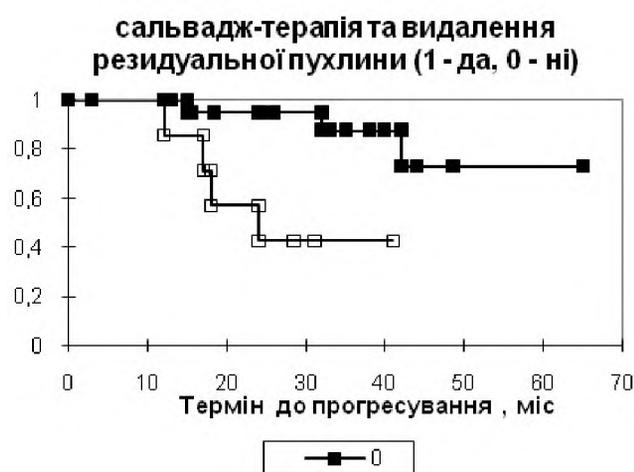


Рис.2. Оцінка вірогідності прогресування у хворих після ХТ другої лінії (ЗТІР або ЗРІЕ) в комбінації з видаленням РП (за Капланом-Майером).

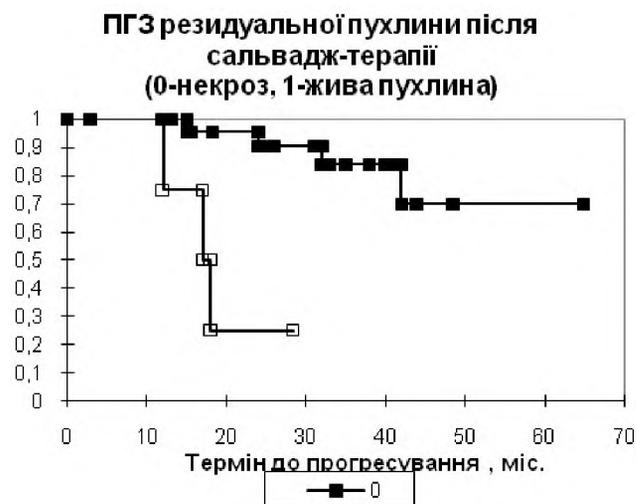


Рис.3. Оцінка за Капланом-Майером вірогідності подальшого прогресування в залежності від гістологічної будови видаленої РП після ПХТ другої лінії.

видалення) тільки при прогресуванні. За даними Flechon A. (2002) при лікуванні 78 хворих з РП в 34 випадках після ХТ виявлена повна регресія; часткова регресія – у 42 хворих; стабілізація та прогресування – у 2. Розміри РП у 15 були більше 3 см та у 29 до 3 см. В 21 випадку з 42 (50%) за період в середньому 12,5 міс спостерігали спонтанну регресію РП. В пухлинах більше 3 см життєздатну пухлину виявили тільки в 13% випадків. Нерадикальне видалення пухлини мало місце в 30% випадків [7]. При використанні сальвадж-терапії вдається досягнути повної ремісії у 50% хворих [9]. Отримані нами дані свідчать, що прогноз для хворих з прогресією (незважаючи на сальвадж-терапію та хірургічне лікування) гірший, ніж для решти хворих.

#### Висновки:

1. Виявлена залежність між розміром резидуальної пухлини (більше/менше 3 см) та стадією процесу до початку хіміотерапії першої лінії. Вірогідність діагностування резидуальної пухлини розмірами більше 3 см збільшується при лікуванні дисемінованих стадій семіноми.

2. Не встановлено зв'язку між розміром резидуальної пухлини (більше/менше 3см) та частотою подальшого прогресування. Вірогідність прогресування не залежить від розмірів резидуальної пухлини.

3. При аналізі вірогідності прогресування на основі кривих Каплан-Майєра встановлено, що призначення хіміотерапії за схемами другої лінії в комплексі з хірургічним видаленням резидуальної пухлини не приводить до покращення показників виживання. Прогноз для хворих з прогресією (незважаючи на сальвадж-терапію та хірургічне лікування) вірогідно гірший, ніж для решти хворих.

4. При аналізі кривих Каплан-Майєра встановлено, що вірогідність прогресування при виявленні живої пухлини після хіміотерапії другої лінії вища порівняно з випадками виявленням некрозу або фіброзу.

5. Вірогідний вплив на частоту прогресування встановлено для наступних факторів: стадія процесу на початку лікування та наявність спонтанної регресії або стабілізації в процесі лікування. При дисемінованих стадіях вірогідність прогресування збільшується; при наявності спонтанної регресії або стабілізації резидуальної пухлини в процесі спостереження вірогідність прогресування зменшується ( $p=0,0001$ ).

6. Враховуючи складність видалення резидуальних пухлин та знаходження життєздатної пухлини не більше ніж в 50% випадків хірургічне лікування має застосовува-

тись обмежено. При плануванні втручання мають бути враховані результати ПЕТ, ознаки резектабельності за даними КТ та відсутність тенденції до спонтанної регресії або стабілізації.

7. Враховуючи, що спонтанна регресія (стабілізація) резидуальних пухлин часто спостерігається продовж багатьох місяців (іноді років) активне спостереження є виправданим у більшості випадків.

#### Конфлікт інтересів.

Автори заявляють, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

#### Джерела фінансування.

Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Becherer A. FDG PET is superior to CT in the prediction of viable tumour in post-chemotherapy seminoma residuals / A.Becherer, M. De Santis, G.Karanikas [et al.] // *Eur. J.Radiol.* – 2005. – V.54. – P.284–288.
2. Bachner M. 2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for postchemotherapy seminoma residual lesions: a retrospective validation of the SEMPET trial / M.Bachner, Y.Loriot, M.Gross-Goupil [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2012. – V. 23 (1). – P.59-64.
3. Herr H.W. Surgery for a Post-Chemotherapy Residual Mass in Seminoma / H.W.Herr, J.Sheinfeld, H.S. Puc [et al.] // *J. Urol.* – 1997. – V. 157, Issue 3. – P.860–862.
4. Mosharafa A.A. Is Post-Chemotherapy Resection of Seminomatous Elements Associated With Higher Acute Morbidity? / A.A.Mosharafa, R.S.Foster, B.C.Leibovich [et al.] // *J.Urol.* – 2005. – P.2126-2128.
5. Duchesne G.M. Radiotherapy after chemotherapy for metastatic seminoma – a diminishing role MRC Testicular Tumor Working Party / G.M.Duchesne, S.P.Stenning, N.Aass [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 1997. – V.33. – P. 829-835.
6. Horwich A. Risk of second cancers among a cohort of 2,703 long-term survivors of testicular seminoma treated with radiotherapy / A.Horwich, S.D.Fossa, S.P.Stemming [et al.] // *J.Clin. Oncol.* – 2010. – 28(suppl): 5s, abstr 4538.
7. Flechon A. Management of Post-Chemotherapy Residual Masses in Advanced Seminoma / A.Flechon, E.Bompas, P.Biron [et al.] // *J. Urol.* – 2002. – V.168, Issue 5. – P. 1975–1979.
8. Fossa S.D. Cisplatin, vincristine and ifosfamide combination chemotherapy of metastatic seminoma: results of EORTC trial 30874. EORTC GU Group / S.D.Fossa, J.P.Droz, G.Stoter [et al.] // *Br J Cancer.* – 1995. – V.71(3). – P. 619–624.
9. Vuky J. Salvage Chemotherapy for Patients With Advanced Pure Seminoma / J.Vuky, S.K.Tiekoo, J.Sheinfeld [et al.] // *J.Clin.Oncol.* – 2002. – V. 20. – P. 1297-301.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ РЕЗИДУАЛЬНЫХ  
ОПУХОЛЕЙ СЕМИНОМЫ ЯИЧКА**

Сакало А.В.

*ГУ «Институт урологии НАМН Украины»,  
г. Киев, Украина*

**Резюме.** После химиотерапевтического лечения у части больных с семиномой яичка определяется резидуальные опухоли разных размеров и строения. Теоретически в этой клинической ситуации есть три возможных лечебных подхода: проведение химиотерапии, хирургическое лечение и наблюдение. Представлены результаты лечения 31 больного с резидуальными опухолями и факторы, связанные с прогрессированием. Для проведения статистического анализа использованы логистическая регрессия и анализ кривых Каплан-Мейера. Установлено повышение частоты выявления резидуальных опухолей размерами более 3 см при лечении изначально диссеминированных стадий заболевания. Прогноз у больных с прогрессированием (несмотря на использование сальвадж-терапии и удаление резидуальной опухоли) хуже чем у остальных больных. В случаях обнаружения живой опухоли в резидуальных массах после химиотерапии второй линии прогноз хуже, чем выявление фиброза или некроза. Прогностическими факторами неблагоприятного течения являются: прогрессирование заболевания, наличие резидуальной опухоли, метастазы. Изучение изменений незрелой эмали постоянных зубов под воздействием реминерализующего геля, который содержит кальций, фосфор и магний.

**Ключевые слова:** семинома яичка, регионарные и отдаленные метастазы, резидуальная опухоль, химиотерапия, хирургическое лечение.

**TREATMENT OF RESIDUAL TUMORS OF THE  
TESTIS**

A. Sakalo

*SI "Institute of Urology National Academy of Medical  
Sciences of Ukraine", Kiev, Ukraine*

**Summary.** After chemotherapy (ChT) in seminoma patients the residual tumors (RT) of different size and composition could occur. Either ChT or radiotherapy, active surveillance or surgical excision can be administered in this scenario. We present results in 31 patients with RT, and analysis of factors affecting progression. Statistical work out includes logistic regression and Kaplan-Meier analysis. We found that RT sized > 3 cm are more frequently being diagnosed after ChT of disseminated seminoma. When disease progresses (despite salvage-therapy and surgical excision) the prognosis is worse compared to other patients. When alive tumor is found in RT after ChT of second line the prognosis is worse compared to necrosis or fibrosis in the RT. Stage at the beginning of the treatment and spontaneous regression (stabilization of the process) during the follow up are factors confounding the progression. Surgical treatment of RT is technically complicated and associated with high risk of intraoperative complications. Radiotherapy of RT does not improve survival. Long term follow up and active surveillance during many years is justified due to fact of long lasting regression (stabilization) of the RT.

**Key words:** seminoma, regional and distant metastases, residual tumor, chemotherapy, surgery.

## ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК: 616.724-008-07

# ФУНКЦІОНАЛЬНА АНАТОМІЯ ТА СУЧАСНА ДІАГНОСТИКА СКРОНЕВО-НИЖНЬОЩЕЛЕПНОГО СУГЛОБА



Паливода Роман Станіславович,  
e-mail: romeo.250390@gmail.com

Паливода Р.С.<sup>1</sup>, Маланчук В.О.<sup>1</sup>, Воловар О.С.<sup>1</sup>, Ковальчук О.І.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії,

<sup>2</sup>Кафедра анатомії людини,

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

**Резюме.** Важливість анатомії та функції як фундаментальних понять в діагностиці патології щелепно-лицевої ділянки не підлягає сумніву. Пацієнти із захворюваннями скронево-нижньощелепного суглоба є особливою категорією хворих, що потребують комплексного анатомо-фізіологічного підходу. Доцільним є проведення інтегрованої анатомо-функціональної діагностики стану скронево-нижньощелепного суглоба, зокрема, з метою складання коректного плану лікування. Підтверджено роль сполучної тканини в розвитку патології СНЩС, враховано важливість інших функціональних елементів зубо-щелепної системи (жувальні м'язи, оклюзія), стану імунної та кровоносної систем.

**Ключові слова:** скронево-нижньощелепний суглоб, анатомо-функціональний підхід, зубо-щелепна система, сполучна тканина, жувальні м'язи.

**Вступ.** Рівень та якість наданої допомоги при захворюваннях скронево-нижньощелепного суглоба (СНЩС) знаходяться в прямо пропорційній залежності від обізнаності лікаря в питаннях анатомо-фізіологічних особливостей будови СНЩС.

Про єдність структури та функції говорив ще Р. Декарт, і основний сенс даного твердження зберігся і до сьогодні. Відомий терапевт В.Х. Василенко стверджував: «Функція без структури немислима, а структура без функції бессмыслена». Ця закономірність виражає взаємозв'язок між механікою та біологічними процесами, має бути пріоритетною ланкою в розробленому плані лікування.

Наявність особливої будови СНЩС (*лат. articulatio temporomandibularis*) – це риса, що притаманна класу Ссавці та відрізняє його від інших хребетних. Еволюційно СНЩС є не тільки пізньою, але й доволі складною структурою. Основною функцією нижньої щелепи, що реалізується за допомогою СНЩС, є відкучування, жування, ковтання, спілкування, емоційно-експресивні прояви

тощо [7]. Займаючись реабілітацією хворого, лікар має домогтися відновлення та нормалізації зазначених структур і функцій, з урахуванням анатомо-фізіологічних особливостей уражених компонентів щелепно-лицевої ділянки, найбільш складним з яких за будовою є СНЩС.

«Цей чоловік мав зміщення нижньої щелепи. Це є хвороба, яку потрібно лікувати...», - говориться в єгипетському папірусі про мистецтво діагностики та лікування, датованому 1650 р. до н.е., а муміям, про яких йдеться в історичному документі, близько 3000 р. до н.е. [13].

Скронево-нижньощелепний суглоб – це складний, комбінований, еліпсоподібний, двохосовий інконгруентний суглоб із замкненим кінематичним ланцюгом, який складається із суглобової ямки та голівки, суглобових поверхонь, суглобового диску та капсули, зв'язкового апарату, системи крово-та лімфообігу. Переважна більшість структур СНЩС побудована зі сполучної тканини. За еволюційним призначенням суглоб є складною багатофункціональною, кінематично активною, біолог-

ічною, здатною до адаптації, системою, якій властиві ковзні та ротаційні рухи в трьох площинах [1].

Ще з античних часів суглобовий диск вважався чи не найціннішим елементом СНЩС [9]. На ілюстраціях в праці Андреаса Везаліуса (1543) суглобовий диск показано у вигляді кола та акцентовано на важливості цього елемента СНЩС. Ця згадка, що вважається першою з точки зору вивчення анатомічної будови СНЩС, надала своєрідний поштовх подальшим дослідженням біомеханічних принципів, ролі м'язів [9].

Історики довели, що античними лікарями було проведено багато детальних морфологічних і функціональних описів диссекцій та експериментальних досліджень. Але ці примітивні схеми не давали змоги відповісти на багато ключових питань, які вже тоді цікавили медиків. У книзі Andreae Vesalli (Andreas Vesalius, Андрі Везаліо) «De Humani Corporis Fabrica Liber Septem» (1543), у розділі I точно та досконально викладено відповіді на питання про людське тіло, проведено порівняльну характеристику щелепи собаки та людини з точки зору оклюзійних порушень і функції СНЩС (враховувалася кількість зубів, їх положення, морфологічна структура кісткової тканини).

Вже в 1967 році R.L. Proctor довів, що середнє вухо та стоматогнатична система тісно пов'язані між собою в ембріологічному, анатомічному та фізіологічному аспекті, і дискусії з цього питання ведуться і сьогодні.

Розвиток кісткових елементів СНЩС у внутрішньоутробному періоді відбувається не за рахунок епіфізів, а завдяки прилеглим хрящовим елементам (у черепі – хрящі основи; у нижній щелепі – хрящ Мекеля) [10].

I зяброва дуга (хрящ Мекеля), з якої розвиваються нижня щелепа і слухові кісточки, має сполучення з II зябровою дугою (хрящ Рейчєрта), з якої беруть початок судини, нерви та зв'язковий апарат. В 1962 році O.F. Pinto вперше описав диско-молоточкову зв'язку та передньо-молоточкову зв'язку, які забезпечують «інтимний» зв'язок СНЩС і порожнини середнього вуха через кам'янисто-барабанну щілину (канал Хьюгерса).

СНЩС людини є цілісна структура, що функціонує на основі так званої 3-точкової взаємодії (зубні ряди, правий та лівий СНЩС) з кістками черепу та іншими компонентами зубо-щелепно-лицевої системи людини. В процесі лікування стоматологічних захворювань більшість науковців ставлять за мету досягти гармонізації всієї щелепно-лицевої ділянки, а саме – щелепи разом із СНЩС та жувальними м'язами. Інколи цей механізм «дає збої» внаслідок тих чи інших порушень, що виникають в компонентах жувальної системи, але завдяки адаптаційній здатності він продовжує працювати, або ж «виходить з ладу», що клінічно проявляється пентадою Цельса-Галєна та симптомами порушення функціональної рівноваги. Внаслідок цього функціональна здатність жувальної системи знижується, виникає тимчасове або стійке зниження працездатності, соціальна дезадаптація, погіршення психо-емоційного стану хворого [7, 15, 18].

Викладена вище сукупність анатомо-функціональних особливостей, вивчення яких відбувається і до сьогодні, створюють гармонічну картину роботи надскладного артикуляційного механізму. Дослідження порушень ро-

боти останнього є не простою та недостатньо вивченою задачею, що стоїть перед лікарями на сьогодні.

За останній час можливості діагностики захворювань СНЩС збільшилися завдяки використанню сучасних інструментально-технічних та апаратних методів: стимуляційної та інтерференційної електроміографії жувальних м'язів щелепно-лицевої ділянки, ультрасонографії, артроскопії СНЩС та інші. Значна увага приділяється гендерній складовій дослідження хворих СНЩС, а також полігенно-мультифакторіальній супутній патології внутрішніх органів і систем [4, 20].

**Мета роботи:** визначити ступінь інформативності та доцільності проведення комплексного дослідження пацієнтів із захворюванням СНЩС, зважаючи на складність функціональної анатомії.

Наводимо приклад діагностики структурно-функціонального стану СНЩС в Стоматологічному медичному центрі НМУ імені О.О. Богомольця. Пацієнтка Р., 17 років, звернулася зі скаргами на больові відчуття та дискомфорт в ділянці правого СНЩС, що виникають при навантаженні.

При обстеженні були застосовані наступні методи: ортопантомографія (багатофункціональний ортопантомограф *Mu Ray, Hyperion x7, Italy*); іридобіомікроскопія – вивчення райдувної оболонки (РО) ока з визначенням в секторі СНЩС РО (свідцтво про реєстрацію авторського права на твір №36825 від 08.02.2011 р., деклараційний патент України № 61947 від 10.08.2011 р.), візуальна оцінка макрофотографії рогики ока (фотоапарат *Canon Power Shot SX 130 IS*); виявлення вібрацій в СНЩС за допомогою JVA (Joint vibration analysis) (*CADIX, Bioresearch, USA*); поверхнева електроміографія жувальних м'язів та м'язів шиї в стані спокою та при функціональній пробі (жування мигдалю) (8-канальний електроміограф *БіоEMG III, Bioresearch, USA*), електронна аксіографія з використанням індивідуальної оклюзійної вилки (*CADIX Diagnostics, Bioresearch, USA*).

**Результати дослідження:** Анамнез життя пацієнтки – без особливостей. В 13 років пацієнтці провели оперативне втручання з приводу перекруту ніжки кісти яєчника.

Загальний огляд: пацієнтка астеничного типу будови, зріст – 1,62 м, маса тіла – 43 кг, ІМТ (за *Adolphe Quetelet, 1869*) становить 16,4 (норма – 18,5 – 24,99). Серцево-судинна, дихальна, травна, сечовидільна системи без ознак патології. Виявлені зміни опорно-рухового апарату: сколіоз грудного відділу хребта (I ступінь – 8°), гіпермобільність суглобів кистей, надмірне згинання ліктьових суглобів – до 190°, II палець кисти довший за IV палець на обох руках, комбінована плоскостопість, гіпертрофований рубець після апендектомії.

Місцевий статус: стан зубів, тканини пародонту – без змін, ортодонтичної патології не виявлено, відкривання рота не обмежене, прикус ортогнатичний, пальпація жувальних м'язів та СНЩС безболісна. Відкривання рота становить 54 мм, що свідчить про гіпермобільність СНЩС [24], без больових відчуттів, але інколи пацієнтка відмічала дискомфорт. При максимальному відкриванні рота голівки щелепи зміщуються за верхівки суглобових горбиків, при закриванні рота голівки повертаються в суглобові ямки, виникає хруст в обох СНЩС.



Рис. 1. Фото ортопантомограми пацієнта Р з візуалізацією виросткових відростків нижньої щелепи (АВ, А<sub>1</sub>В<sub>1</sub> – вертикальна вісь від вирізки до кута нижньої щелепи; CD, C<sub>1</sub>D<sub>1</sub> – поперечний розмір гілки нижньої щелепи; чорною стрілкою вказана ділянка гіперостозу суглобової голівки виросткового відростка лівого СНЩС)

На ортопантомограмі виросткові відростки в правильному положенні, контури кортикальної пластинки виросткових відростків не порушені, носова перетинка викривлена, кісткова тканина нижньої щелепи однорідної структури, відсутні зачатки 18 та 48 зубів, присутні ознаки асиметрії нижньої щелепи (співвідношення АВ:А<sub>1</sub>В<sub>1</sub> = 1:1,1; CD:C<sub>1</sub>D<sub>1</sub> = 1:1,2) (рис. 1).

При іридодіагностиці визначався світлий (голубий) колір РО очей, V ступінь щільності РО (за В. Jensen), радіально-лакунарний тип будови РО (за Е.С. Вельхверу), іридогенетичний конституціональний тип (за І. Deck), відмічаються структурні зміни у вигляді лакун в секторі СНЩС, що відповідає проєкції на схемі (сектор 10:20 – 10:45 для правого ока) (рис. 2, 3).

Сучасним допоміжним функціональним методом дослідження СНЩС є Bio JVA (Joint Vibration Analysis), що фіксує вібраційні коливання завдяки датчикам в проєкції суглобів, дозволяє створити їх графічну інтерпретацію та провести аналіз. Основним принципом роботи є визначення коливань, що основані на простих принципах тиску і тертя між суглобовими поверхнями. Для експрес-діагностики даний метод більше ніж вдвоє по чутливості перевищує традиційні пальпаторні та аускультативні клінічні методи дослідження СНЩС [21]. За раніше відомими з літературних джерел даними Bio-JVA дослідження у порівнянні з даними МРТ СНЩС чутливість та прогно-

стична цінність негативного результату складає 100%, специфічність – 50%, прогностична цінність позитивного результату – 67%, діагностична цінність застосованого методу – 75% [19].

При оцінці графічної інтерпретації вібрацій правого та лівого суглобів спостерігалися підвищені частотні коливання на початковій стадії закривання рота в лівому та в меншій мірі правому СНЩС (рис. 4).

Аналіз цифрових значень параметрів: «повний інтеграл», «інтеграл на частоті вище 300 Гц», співвідношення високої частоти до низької, що характеризує загальну кількість енергії при функції СНЩС, здійснювався за таблицею-алгоритмом, оснований на американській класифікації захворювань СНЩС (за Wilkes С.Н., 1989) [18]. Згідно цієї діаграми у пацієнтки хронічне адаптоване зміщення суглобового диска з редукцією (4а стадія за Пайпером) (рис. 5).

Завдяки своїй простоті, безболісності, неінвазивності, високій чутливості та об'єктивності даний метод можна вважати фактографічним способом динамічного спостереження за СНЩС та у випадках конфліктних ситуацій між лікарем та пацієнтом.

Клінічно з метою верифікації та диференційної діагностики пацієнтці було проведено електроміографію жувальних м'язів (скроневий та жувальний м'язи), грудинно-ключично-соскоподібного та двочервцевого м'язів (восьмиканальний електроміограф BioEMG III, компанія "BioResearch", США). Дослідження проводили за інструкцією до апарату в післяобідній час.

Таким чином, в стані спокою виявлена спонтанна активність лівого скроньового м'яза, в активному стані – відсутній синергізм жувальних м'язів та грудинно-ключично-соскоподібних м'язів з підвищеною активністю останніх з лівої сторони. Біоелектричний потенціал переднього пучка лівого скроньового м'яза був нижчим, аніж із симетричного боку (рис. 6, таблиця 1).

Аксіографія як метод апаратної діагностики має два основні завдання: індивідуальне налаштування артикулятора та функціональна діагностика, що дозволяє точніше верифікувати діагноз та намітити план лікування. Метод спрощеної електронної аксіографії не враховує оклюзійні

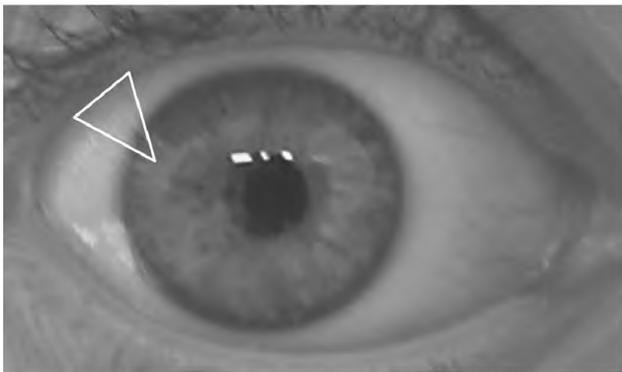


Рис. 2. Макрофотографія правого ока пацієнтки Р (вказана проєкція сектору СНЩС на РО)

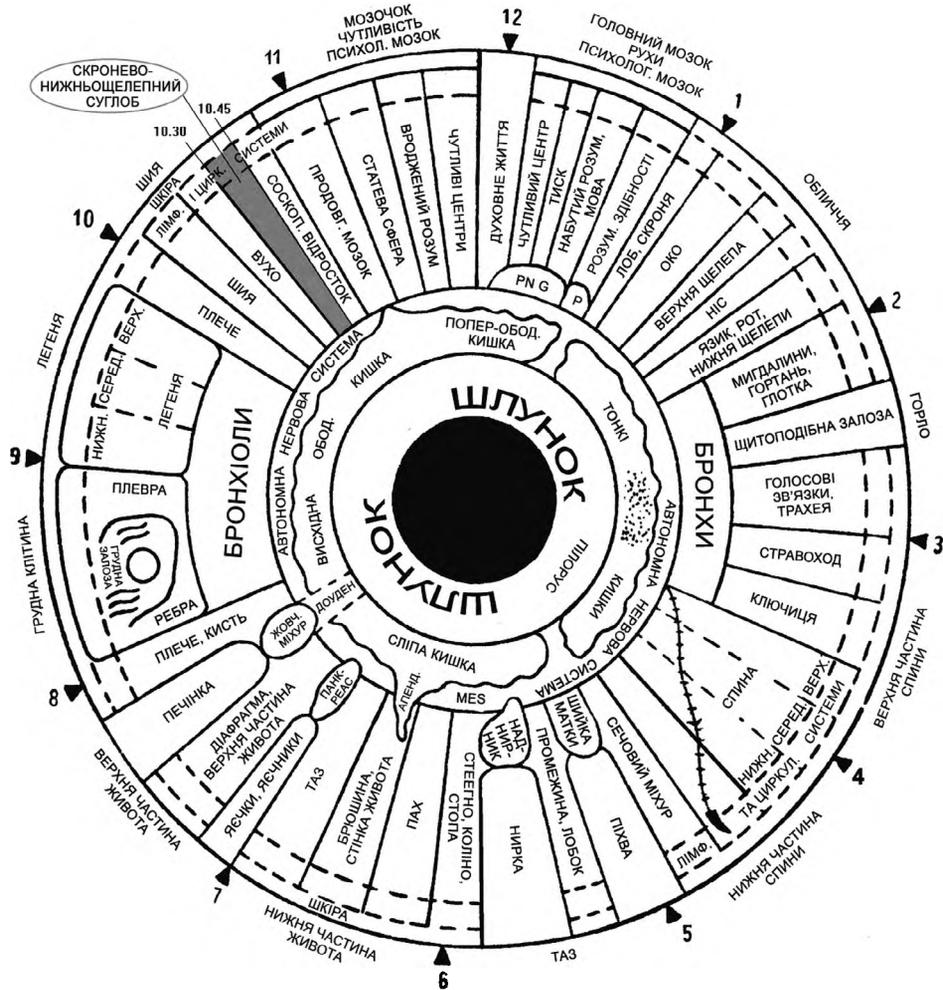


Рис. 3. Схематичне зображення проєкції СНЩС на РО правого ока

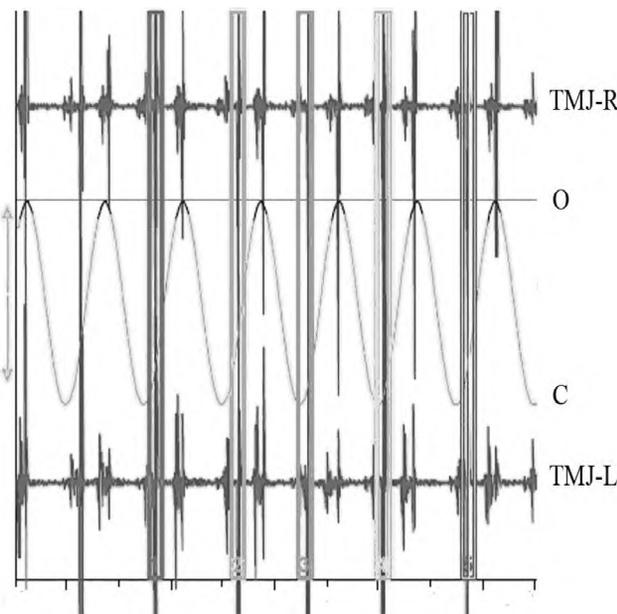


Рис. 4. Графічний розподіл вібрацій в обох СНЩС при проведенні JVA (TMJ-R – правий СНЩС, TMJ-L – лівий СНЩС, C(close) – закривання рота, O(open) – відкривання рота, світлим кольором виділені аномальні вібрації)

співвідношення, але графічно показує траєкторію руху суглобових голівок.

Для аналізу аксіограм використовували якісні характеристики:

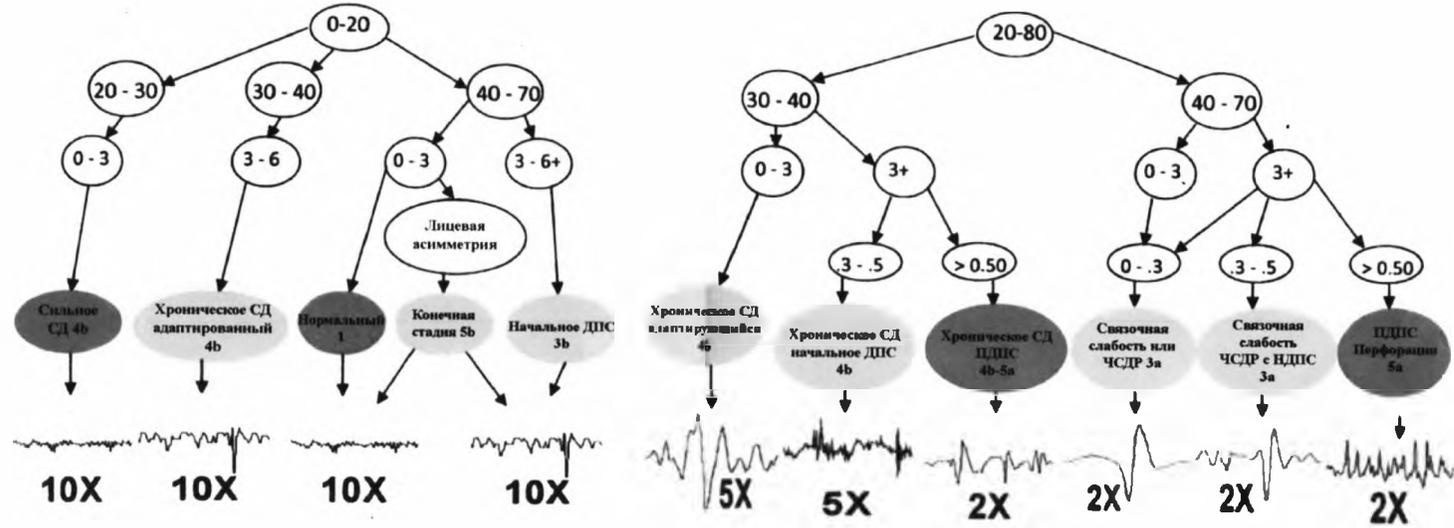
1. Характеристика траєкторії руху (геометрія траєкторії);
2. Симетричність траєкторії руху;
3. Хвилеподібне викривлення траєкторії в різні фази руху;
4. Дисгармонічність руху та асинхронність руху суглобових голівок (розбіжність траєкторій відкривання та закривання рота більше ніж на 0,5 мм).

Аналіз діапазону рухів говорить про незначне скорочення кількісного показника при протрузійних зміщеннях та максимальному відкриванні рота, що свідчить про можливе зміщення суглобового диска та обмеження рухливості правого СНЩС (таблиця 2).

Розходження траєкторій суглобових голівок при повторному відкриванні-закриванні рота складало 0,99 – 1,34 см в правому СНЩС та 0,18 – 0,2 см в лівому СНЩС. Це свідчить про дискоординаційні зміни м'язового генезу або блокування суглобового диска правого СНЩС (рис. 7).

Дистанція між початковою та кінцевою точкою екскурсійно-інкурсійної кривої при відкриванні рота складало в правому СНЩС 0,134 см, а в лівому СНЩС – 0,03 мм. Цей факт говорить про нестабільну роботу м'язів-про-

Суммарный интеграл  
Максимальное открытие  
Частота колебаний  
 >300 НЗ  
Коэффициент  
 (>300Гц/<300Гц)  
Состояние  
Форма волны  
 при увеличении  
Степень увеличения



Суммарный интеграл  
Максимальное открытие  
Коэффициент  
 (>300Гц/<300Гц)  
Состояние  
Форма волны  
 при увеличении  
Степень увеличения

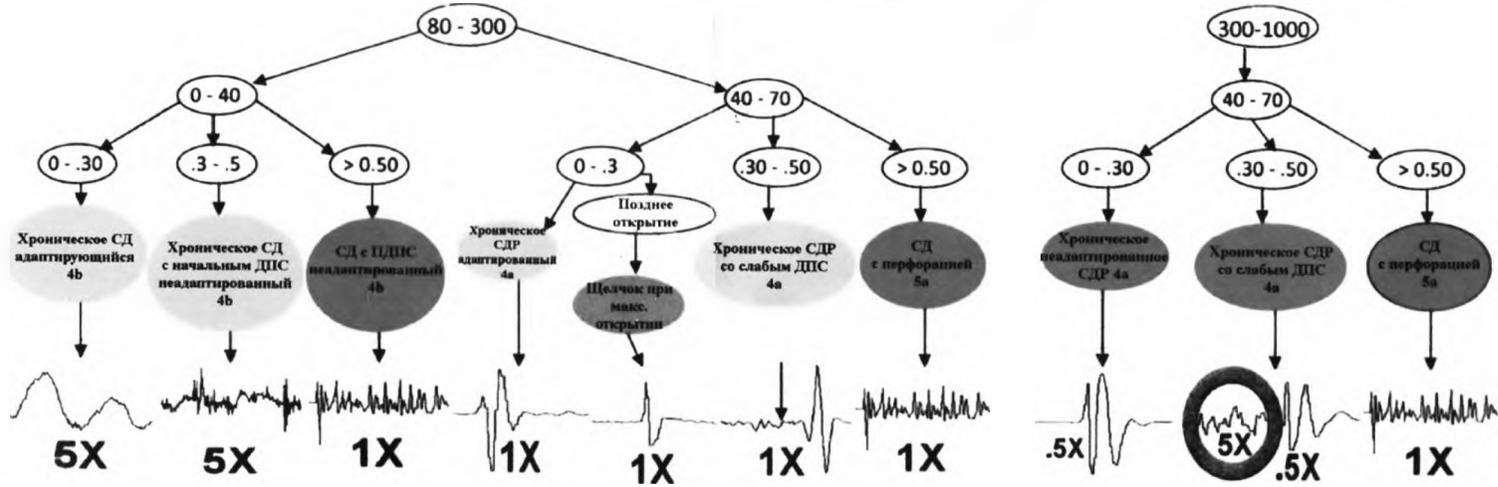


Рис. 5. Алгоритм визначення змін в СНЩС за числовими показниками, отриманими при ЛВА

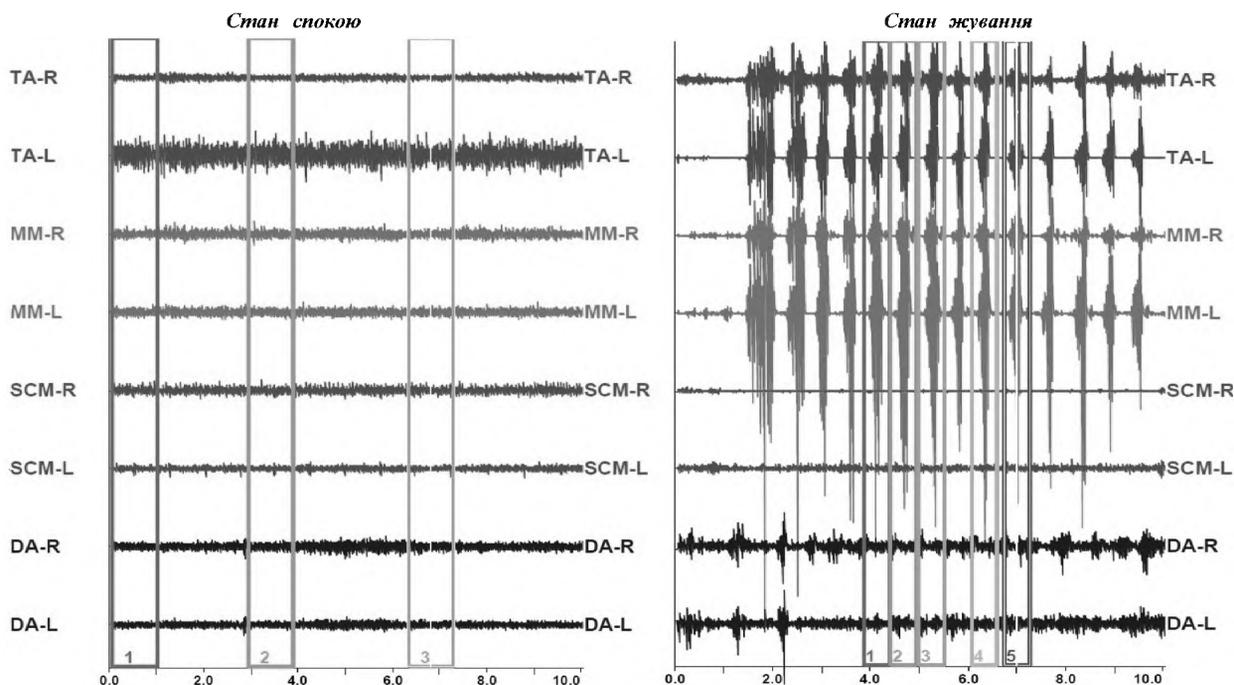


Рис. 6. Активність роботи м'язового апарату в стані спокою та під час жування (TA-R(L) – правий та лівий скроневий м'яз, MM-R(L) – правий та лівий жувальні м'язи, SCM-R(L) – правий та лівий грудинно-ключично-соскоподібні м'язи, DA-R(L) – правий та лівий двочеревцеві м'язи). Рамками (1-5) виділені ділянки з підвищеною біоелектричною активністю.

Таблиця 1.

Розподіл біоелектричних потенціалів у м'язовому апараті за різних умов функціонування (пацієнтка Р., 1998 р.н.)

М'яз	Спокій □V	Стискання μV	Жування μV	Ковтання μV	Симетрія стиск / жув, %
m. TA R	0,6	41,0	16,8	5,7	86/99
m. TA L	2,29	47,8	16,9	12,3	
m. MM R	0,95	82,1	13,7	21,5	90/31
m. MM L	0,95	91,2	44,1	27,2	
m. SCM R	1,01	1,3	1,1	1,3	61/31
m. SCM L	0,70	2,2	3,5	6,4	
m. DA R	1,08	4,1	7,4	13,8	95/96
m. DA L	0,81	3,9	7,1	11,8	

Таблиця 2.

Параметричні дані конділографії правого та лівого СНЩС

	Правий СНЩС, x(мм)±σ	Лівий СНЩС, x(мм)±σ
Максимальний шлях S – 3d (протрузія)	7,45 ± 1,32	8,97 ± 2,91
Максимальний шлях S – 3d (медіотрузія)	10,12 ± 1,62	12,28 ± 0,02
Максимальний шлях S – 3d (max відкриття рота)	9,37 ± 0,55	10,61 ± 0,06

x – середнє арифметичне значення  
y – квадратичне відхилення

Таблиця 3.

Швидкісні характеристики при оцінці електронної аксіографії

	Правий СНЩС	Лівий СНЩС
Макс. швидкість	64,44 мм/сек	46,67 мм/сек
в часовому проміжку	2,12 с	0,9 с

тракторів і ретракторів в стані звичної оклюзії, що підтверджується даними електроміографії (рис. 8).

При діагностичній оцінці мав місце “часовий феномен”, що спостерігався у вигляді піку прискорення. Швидкісний параметр сигналізує про дискоординаційні порушення у функціональній взаємодії компонентів СНЩС (таблиця 3).

Використаний нами алгоритм дослідження цього функціонального апарату передбачає вивчення всіх його компонентів, а саме – анатомії та функції СНЩС, жувальних м'язів, прикуса, стану сполучної тканини, звукоутворення в СНЩС и т.д. Бажано додатково вивчати також кровообіг зони СНЩС, щільність кісткової тканини на рентгенограмах, загальні показники організму, що впливають на стан сполучної тканини (імунологічний статус, гормональний рівень, обмін речовин тощо).

Попередній діагноз: дисплазія сполучної тканини СНЩС, підвищих нижньої щелепи

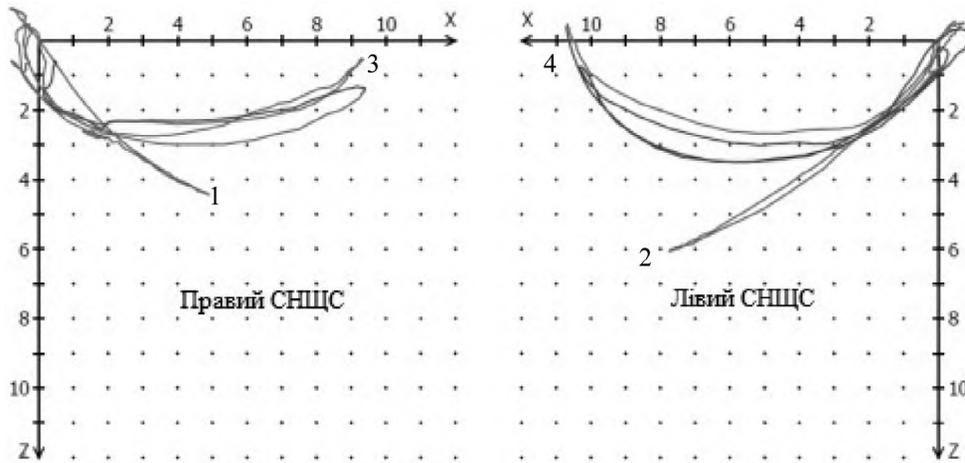


Рис. 7. Траєкторія суглобових голівок при звичному повторному відкриванні-закриванні рота (аналіз X-Z площини):  
1, 2 – кінцеві точки траєкторії зміщення виросткових відростків при внутрішньому блоці суглобового диску правого СНЩС;  
3, 4 – кінцеві точки траєкторії зміщення виросткових відростків при звичному відкриванні рота

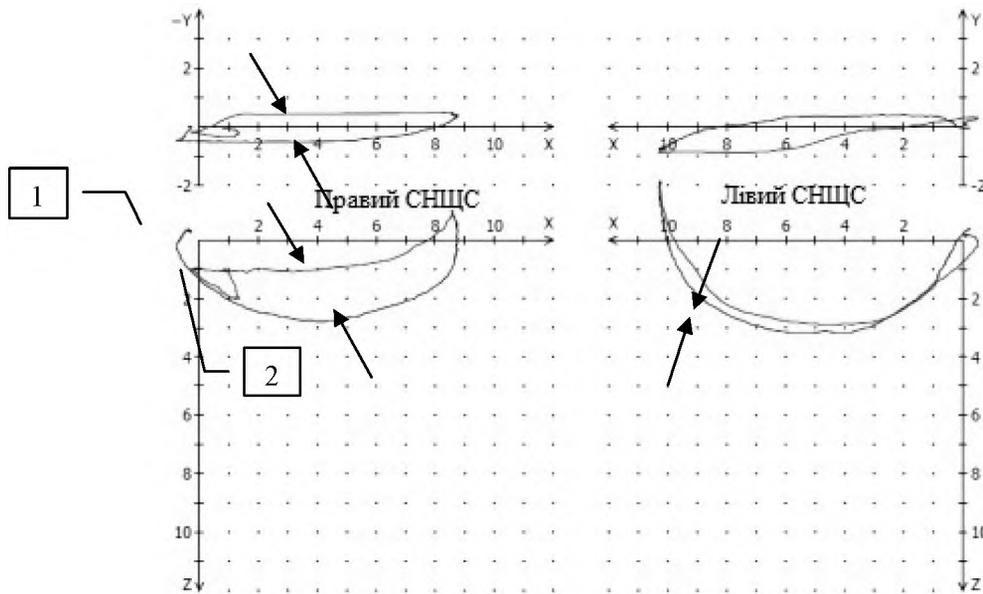


Рис.8. Рух суглобових голівок в обох СНЩС в трьох площинах  
(стрілками вказані ділянки розбіжності траєкторій переміщення суглобових голівок СНЩС;  
1, 2 – початкова та кінцева точка траєкторій)

У відповідності з проведеним обстеженням пацієнтці було призначено наступне лікування: корекція раціону харчування (не жорстка їжа, продукти з підвищеним вмістом білка тваринного та рослинного походження, риба), оптимальний режим сну та бадьорості, загальнозміцнююча, протизапальна, хондропротекторна (хондроїтин сульфат, глюкозамін сульфат) терапія, вітамін С (по 1000 мг на добу), індивідуально виготовлена релаксуєча капа – 6 місяців використання.

**Висновок.** Проведений огляд стану СНЩС дає можливість стверджувати, що:

1) анатомічні дані про СНЩС є досить повними, проте є актуальним систематизація морфогенетичних та функціональних особливостей, а також індивідуальних варіантів типової будови СНЩС;

2) актуальним є системний підхід в обстеженні пацієнтів такого профілю (СНЩС, м'язи, сполучна та кісткова тканина, імунологічний статус та ін.);

3) до обов'язкових методів обстеження потрібно на початкових етапах віднести: електроміографію жувальних м'язів та м'язів шиї, JVA, електронну аксіографію;

4) вивчення додаткових показників стану СНЩС дасть змогу більш точно оцінити анатомо-функціональний стан суглобу та зубо-щелепної системи в цілому.

**Конфлікт інтересів не заявляється.**

**Джерела фінансування.** Це дослідження не отримало ніякої фінансової підтримки від державної, громадської чи комерційної організації.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Аболмасов Н. Г. Ортопедическая стоматология. – М.: МЕДпресс-информ, 2003. – С. 5–22.
2. Анатомический атлас височно-нижнечелюстного сустава / Й. Иде, К. Наказава // Изд. : Азбука, 2004. – 114 с.
3. Бугровецкая О. Г. Функциональная анатомия и биомеханика височно-нижнечелюстного сустава / Е. А. Бугровецкая, А. Н. Межов // Мануальная терапия. – 2011. – № 3 (43). – С. 16–23.
4. Маланчук В. О. Імітаційне комп'ютерне моделювання в щелепно-лицевій хірургії / В. О. Маланчук, М. Г. Кришук, А. В. Копчак. – К: Видавничий дім «Асканія», 2013. – 231 с. – ISBN 978-966-2203-17-2.
5. Рябоконт Е. Н. Височно-нижнечелюстной сустав человека: головка нижней челюсти / Е. Н. Рябоконт // X.: Стоматолог – 2006. – 110 с.
6. Столяр Д. Б. Топографоанатомічні особливості скронево-нижньощелепного суглоба / Д. Б. Столяр // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2010. – Т. 9. – № 1. – С. 102–105.
7. Тверье В. М. Биомеханический анализ развития и функционирование зубочелюстной системы человека / Е. Ю. Симановская, Ю. И. Няшин, А. А. Кириченко // Российский журнал биомеханики. – 2007. – Т. 11. – № 4. – С. 84–104.
8. An interspecies comparison of the temporomandibular joint disc / K. N. Kalpakci, V. P. Willard, M. E. Wong, K. A. Athanasiou // J Dent Res. – 2011. – Vol. 90 (2). – P. 193–198.
9. Andrus Vesalio. La articulacimn Temporomandibular / Andrus Vesalio // Int J Morphol. – 2006. – Vol. 24 (1). – P. 105–109.
10. Computational model of the movement of the human muscles of mastication during opening and closing of the jaw / M. Leon, M. Laetitia, L. Bernard, Agur M. Anne, Norwich H. Kenneth // Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering. – 2006. – Vol. 9. – № 6. – P. 387–398.
11. Correlation between disc displacement and locations of disc perforation in the temporomandibular joint / X. M. Liu, S. Y. Zhang, C. Yang, M. J. Chen, X. Y. Cai // Dentomaxillofacial Radiology. – 2010. – Vol. 39. – P. 149–156.
12. Detamore Michael S., Athanasiou Kyriacos A. Structure and function of the temporomandibular joint disc: implication for the tissue engineering / Michael S. Detamore, Kyriacos A. Athanasiou // J Oral Maxillofac Surg. – 2003. – Vol. 61. – P. 494–506.
13. Effect of condylar elastic properties to temporomandibular joint stress / Min Zhang, Takahiro Ono, Yongjin Chen, Xin Lv, Shun Wu, Hong Song Ruini Zhao, Yibing Wang // Journal of Biomedicine and Biotechnology. – 2009. – P. 1–7.
14. Koostra J. H. Tensile stress in the TMJ disc / J. H. Koostra, E. Tanaka // Journal of Anatomy. – 2009. – Vol. 215. – P. 411–416.
15. Marcus Degeer. Temporomandibular Joint Dysfunction. An analysis of anatomy, pathology, diagnosis and treatment. David Di Ponio, 2008. – 23 p.
16. Raymond Tony Mah. Craniofacial relationship and TMJ Loading. – Canada, 1992. – 113 p.
17. Tanaka E., Koostra J. Biomechanics of the temporomandibular joint / E. Tanaka, J. Koostra // J Dent Res. – 2008. – Vol. 87. – P. 989–991.
18. Tarun Goswami. Human Musculoskeletal Biomechanics. Chapter 7 Biomechanics of the Temporomandibular joint. INTECH, 2012. – P. 159–182.
19. Гвасалия Л.В. Сравнительная оценка аппаратных методов диагностики заболеваний височно-нижнечелюстного сустава : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.14 “Стоматологія” / Л.В. Гвасалия. – М., 2012. – 177 с.
20. Воловар О.С. Диагностика та лікування захворювань скронево-нижньощелепного суглоба на фоні соматичних захворювань : автореф. на здобуття наук. ступень доктора мед. наук : спец. 14.01.22 “Стоматологія” / О.С. Воловар. – К., 2013. – 313 с.
21. Joint vibration analysis performance specifications. BioRESEARCH Assoc. Inc.
22. Клинические методы диагностики функциональных нарушений зубочелюстной системы: учебное пособие / И.Ю. Лебедево, С.Д. Арутюнов, М.М. Антоник, А.А. Стульников. – 2 изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 112 с.
23. Стоматологія. Нейростоматологія. Дисфункція зубочелюстной системы: учеб. пособие / Л.С. Персин, М.Н. Шаров. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 360 с.
24. Сидоренко А.Н., Кулаков А.А., Еричев В.В. Сравнительный анализ биометрических показателей амплитуды открывания рта при лечении больных с дисфункцией височно-нижнечелюстных суставов сопровождающейся привычным вывихом и подвывихом нижней челюсти // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 7–3. – С. 642–645.

## ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АНАТОМИЯ И СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА СОСТОЯНИЯ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА

Паливода Р.С., Маланчук В.А.,

Воловар О.С., Ковальчук А.И.

Национальный медицинский университет  
имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

**Резюме.** Важность анатомии и функции как фундаментальных понятий в диагностике патологии челюстно-лицевой области не подлежит сомнению. Пациенты с заболеваниями ВНЧС есть особая категория больных, которые нуждаются в комплексном анатомо-физиологическом подходе. Целесообразным есть проведение интегрированной анатомо-функциональной диагностики состояния ВНЧС, в частности, с целью составления корректного плана лечения. Подтверждена роль соединительной ткани в развитии патологии ВНЧС, сделан акцент на важности других функциональных элементов зубочелюстной системы (жевательные мышцы, окклюзия), состоянии иммунной и кровеносной системы.

**Ключевые слова:** височно-нижнечелюстной сустав, анатомо-функциональный подход, зубо-челюстная система, соединительная ткань, жевательные мышцы.

## FUNCTIONAL ANATOMY AND MODERN DIAGNOSTICS OF STATE OF TEMPOROMANDIBULAR JOINT

R. Palivoda, V. Malanchuk,

O. Volovar, O. Kovalchuk

Bogomolets National Medical University,  
Kyiv, Ukraine

**Summary.** Temporomandibular joint (TMJ) is one of the complex functional structure of human body. Study of functional anatomy of maxillofacial area (MFA) was started from ancient times. Today due to modern equipment and digital stomatology, functional method of diagnostics of TMJ was researched. Goal of this study is investigate level of necessity of complex functional approaches in patients with TMJ diseases. We described clinical case, made complex functional diagnostics: joint vibration analysis, electromyography, digital axiography, state of connective tissue, received good results. It was important to have correct plan of treatment including individual human features and anatomy of MFA (bone, chewing muscles, teeth).

**Key words:** temporomandibular joint, anatomical and functional approaches, teeth, jaws, chewing muscles, connective tissue.

## ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 616.314-007.1:614.3

# НАУКОВЕ ОБГРУНТУВАННЯ ПЕРСОНІФІКОВАНОЇ ПЕРВИННОЇ ПРОФІЛАКТИКИ КАРІЄСУ ЗУБІВ ПРИ ОРТОДОНТИЧНОМУ ЛІКУВАННІ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ



Ревич Валентин Александрович,  
e-mail: awva-a@yandex.ru

Ревич В.О.<sup>1</sup>, Шуминська Т.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національний технічний університет "Київський політехнічний інститут"

<sup>2</sup>Національний медичний університет імені О.О.Богомольця

**Резюме.** Вивчення чинників генетичної схильності до карієсу зубів та використання отриманих даних для формування груп підвищеного ризику серед дітей та підлітків на етапі їхнього ортодонтичного лікування. Використані клінічні, імунологічні та електронно-мікроскопічні методи дослідження. Роль групспецифічних факторів крові як вірогідних генетичних маркерів карієсу зубів досліджена у 93 осіб віком 12-14 років. Репрезентативність матеріалу встановлено за порівняльної оцінки частоти виявлення груп крові у 3227 донорів крові – жителів України. Визначення генетичних маркерів крові та слини проводилося в реакції гемаглютинації. Генетичні та морфологічні дослідження дозволили визначити групи ризику щодо карієсу зубів у залежності від приналежності пацієнтів до систем АВО(Н), Р1, MN, Lewis. Встановлено різну структуру емалі залежно від групової приналежності до системи АВО: більш щільною будовою відрізнялася емаль зубів осіб, які мають В<sub>б</sub>(III) і АВ<sub>о</sub>(IV) групи крові, зразки емалі зубів людей, які мають О<sub>б</sub>(I) і А<sub>б</sub>(II) групи характеризувалися більш рихлою структурою. Висловлено припущення, що несприятливі екзогенні фактори у вигляді вживання надмірної кількості вуглеводів, порушення вігієнічних норм і ряд інших чинників можуть слугувати більш сильним агентом, що сприяють розвитку карієсу зубів у осіб з О<sub>б</sub>(I) і А<sub>б</sub>(II) групами крові у порівнянні з іншими – з В<sub>б</sub>(III) і АВ<sub>о</sub>(IV). Виявлені «критичні» гено-фенотипні комбінації дозволяють розробити диференційований підхід для персоналізованої первинної профілактики карієсу зубів на етапах ортодонтичного лікування із застосуванням незнімної ортодонтичної апаратури у дітей та підлітків.

**Ключові слова:** каріозна хвороба, первинна профілактика карієсу, емаль, структура, антигени крові та слини, ортодонтичне лікування.

**Вступ.** Аналіз структури стоматологічної допомоги свідчить про зростання частки ортодонтичного лікування серед стоматологічної допомоги дітям та підліткам [2, 3]. Такий факт можна пояснити низкою причин. Однією з важливих є зростання рівня стоматологічної культури в колі батьків та дітей. На теперішній час актуалізується потреба молоді та дорослого населення не тільки у привабливому вигляді, а й адекватному функціонуванні зубного ряду, який забезпечує правильне функціонування всієї жувальної системи. Сьогодні діти та підлітки усвідом-

люють, що порушення зубного ряду внаслідок ранньої втрати або неввірного розташування зубів, утруднене пережовування їжі, як результат, можуть стати пусковим чинником для розвитку хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту. Ці обставини стимулюють багатьох пацієнтів до звернення за допомогою до лікаря-ортодонта.

Разом з тим, неважко помітити, що, незважаючи на значну кількість переваг ортодонтичного лікування, зокрема, незнімною ортодонтичною апаратурою, брекет-системами, як і будь-яке інше лікування, воно може мати

деякі негативні сторони [3]. Одним з негативних моментів є високий ризик виникнення каріозної хвороби під час та після лікування брекет-системами.

З розумінням важливості проблеми, в літературі згадується про значну кількість сучасних засобів екзогенної профілактики захворювань твердих тканин зуба на етапі ортодонтичного лікування. Так, були рекомендовані засоби, що перешкоджають адсорбції компонентів органічної матриці на поверхні зуба, речовини, що впливають на не мінералізовані зубні відкладення, засоби, що руйнують мінералізовані зубні відкладення, ополіскувачі порожнини рота, жувальні гумки без цукру, іригатори ротової порожнини, інтердентальні засоби гігієни порожнини рота, засоби для професійного видалення зубних відкладень, компоненти для насичення поверхні зуба мінеральними речовинами [2].

Однак, не зважаючи на такі рекомендації, нерідко лікарі відмічали непродуктивність, а іноді повну марність запропонованих засобів. Іншою мовою, для деяких груп дітей та підлітків застосування профілактичних засобів було не ефективним, що сприяло подальшому розвитку карієсу зубів.

Аналізуючи цю ситуацію не важко припустити, що саме відсутність індивідуального персоналізованого підходу щодо первинної профілактики каріозної хвороби на етапі ортодонтичного лікування незнімною ортодонтичною апаратурою, разом з тим, ігнорування даних літератури про чинники її генетичної детермінованості могло би бути тою суттєвою причиною, яка призводить до такого ускладнення, як карієс зубів.

Не зважаючи на актуальність питання, в літературі ми не знайшли даних про групи ризику щодо розвитку каріозної хвороби, рівно як і рекомендації щодо особливостей її первинної профілактики за умов ортодонтичного лікування у дітей та підлітків. Має місце згадування про групи ризику при первинній та вторинній профілактиці тільки у працездатного населення [1].

Викладене визначило мету нашого дослідження, а саме - вивчення чинників генетичної схильності до карієсу зубів та використання отриманих даних для формування груп підвищеного ризику серед дітей та підлітків на етапі їхнього ортодонтичного лікування. З огляду на це, нами були визначені наступні завдання:

1. Вивчити генетичну схильність до карієсу зубів за даними показників ізоантигенів крові системи ABO(H), D, P<sub>1</sub>, MN.
2. Дослідити генетичну детермінованість до карієсу на підставі показників ізогемаглотинінів слини системи Lewis.
3. Визначити вірогідний шлях реалізації генетичної програми.
4. Сформувати групи підвищеного ризику щодо карієсу зубів за даними показників ізогемаглотинінів крові та слини.

Для вирішення поставлених завдань нами були використані клінічні, імунологічні та електронно-мікроскопічні дослідження.

Враховуючи той факт, що на еритроцитах людини знаходиться більш ніж 20 антигенних систем, ми визнали за

необхідне в першу чергу звернути увагу на системи ABO, P<sub>1</sub>, MN, Lewis, оскільки останніми роками були отримані підтвердження приналежності їх до систем тканинної сумісності. Групі антигени ABO присутні не тільки в крові, а і в слині. Антигени цієї системи тісно пов'язані з факторами Lewis, які визначають ефективність місцевого імунітету. Визначення генетичних маркерів крові та слини проводилося в реакції гемаглютинації. Були використані кролячі рідкі абсорбовані сироватки анти M, анти N, козячі рідкі абсорбовані сироватки анти P, козячі рідкі абсорбовані сироватки анти Je<sup>a</sup> та Je<sup>b</sup> виробництва НДІ вакцин та сироваток, гемаглютинуючі ізо сироватки б, b та ізоіммунні аглютинуючі антирезусні сироватки анти D групи (I), A<sub>b</sub>(II), B<sub>6</sub>(III), AB<sub>0</sub>(IV) Київської міської станції переливання крові. Відносний ступінь ризику захворювань визначали за формулою В. Woolf [2]:

$$X = \frac{Pa(1 - Pk)}{Pk(1 - Pa)}$$

де X – відносний ризик захворювання,

Pa – частота виявлення антигену у хворих,

Pk – частота виявлення антигену в осіб контрольної групи.

Роль групспецифічних факторів крові як вірогідних генетичних маркерів карієсу зубів досліджена у 93 осіб віком 12-14 років. Репрезентативність матеріалу встановлено за порівняльної оцінки частоти виявлення груп крові у 3227 донорів крові – жителів України.

**Результати та їх обговорення.** Внаслідок проведених досліджень нами було визначено, що найбільший ризик розвитку карієсу спостерігається у B<sub>6</sub>(III) групі (2,8), нижчий ризик захворювання відмічено в A<sub>b</sub>(II) групі (1,3), в AB<sub>0</sub>(IV) групі показник ризику був достатньо низьким та склав 0,83, а найнижчий ризик захворювання відмічено в O<sub>6b</sub>(I) групі – 0,6. Водночас нами встановлено, що переважно гострий перебіг карієсу зубів найчастіше спостерігається в O<sub>6b</sub>(I) групі – 42,7±2,1%, t=1,9, в певній мірі рідше він реєструється в A<sub>b</sub>(II) групі – 38,4±2,1%, t=0,1. AB<sub>0</sub>(IV) група рідко супроводжувалася переважно гострим перебігом – 4,3±0,9%, t=2,0.

Встановлено, що множинний карієс зустрічався частіше за все в O<sub>6b</sub>(I) і A<sub>b</sub>(II) групах – 40,5±1,9%, t=1,1 та 44,9±1,98%, t=2,5 відповідно.

В результаті проведеного дослідження нами виявлено низку гено-фенотипових комбінацій – «критичних», «проективних», таких, що спричиняють вплив на частоту карієсу зубів та відносний ризик захворювання. До «критичних» генотипів віднесено P<sub>1</sub><sup>+</sup>, носіями якого частіше були особи, які страждають карієсом зубів. Показник відносного ризику в них дорівнював 2,13. Окрім антигену P<sub>1</sub><sup>+</sup> до «критичних» фенотипів віднесено фенотипи M, Je<sup>(a-d+)</sup>, Rh<sup>+</sup>. Ризик розвитку захворювання відповідно склав 3,3; 4,9 та 1,83. Вірогідність розвитку карієсу у носіїв зазначених антигенів була в 2-5 разів вище. До «протективних» антигенів, які забезпечують стійкість до карієсу зубів, були віднесені фенотипи P<sub>1</sub><sup>-</sup>, N, MN, Rh<sup>+</sup>, Je<sup>(a+d-)</sup>, які найчастіше зустрічалися у людей без карієсу зубів. Показники відносного ризику розвитку карієсу при цих фенотипах були незначними.

Таким чином, нами встановлено гено- та фенотипи крові та слини, які визначають не тільки частоту та ризик захворювання, а й зумовлюють характер перебігу та множинність патологічного процесу в твердих тканинах зуба.

Не менш важливим, на наш погляд, є питання про спосіб реалізації генетичної програми. Слушним було припустити про можливу реалізацію генетичної програми через структуру емалі.

Ми обмежилися дослідженням ультраструктури емалі в осіб – носіїв ізогемаглютинінів крові системи АВО(Н). Це було обумовлено доступністю її визначення в практичній охороні здоров'я, в порівнянні з іншими системами, швидким отриманням результату про носійство ізогемаглютиніну системи АВО, високою інформативністю тесту.

При аналізі поверхні зразків емалі зубів людей, які мають  $O_{6b}$ (I) групу крові, виявляли гомогенне покриття, яке, вірогідно, є органічною оболонкою емалі. Органічна речовина мала гомогенну структуру. В значній кількості виявлялися контури мікроорганізмів. Обриси емалевих призм практично не простежувалися. Структура, що спостерігалася, відповідала зонам некристалічного компоненту емалі.

Власно структура зразків емалі зубів осіб, які мали  $O_{6b}$ (I) групу крові системи АВО, на поперечному перетині мала вигляд, за якого емалеві призми віддалено нагадували форму «риб'ячої луски». У середині призм кристали не завжди мали однакову орієнтацію. Внаслідок цього щільність структури не була достатньо вираженою, суттєво відрізнялася одна від одної в різних ділянках. У деяких кристалах нами відмічено поперечну смугастість. Їхні торці у більшості випадків мали закруглення. Кристали не щільно прилягали один до одного. На межі з призмами, що розташовані нижче, було зафіксовано чітко оконтурований вінчик гіпермінералізації.

У поздовжньому перетині в препаратах цієї групи внутрішня структура характеризувалася нашаруванням призм, що мають витягнуту трикутну форму. Зауважимо, що висота і товщина призм була самою різною, в той час як ширина їх суттєво не відрізнялася.

Під час аналізу зразків емалі осіб з  $A_b$ (II) групою крові поверхня емалі характеризувалася негомогенною структурою, відмічено фестончасту форму рельєфу, спостерігалася велика кількість фіністр, що мають овальну, круглу, фестончасту форму різного розміру. У деяких зонах досліджуваних зразків можна було визначити структуру окремих кристалів. В цілому ж у поверхні, що досліджували, добре визначалися контури емалевих призм. На поперечному перетині при дослідженні цієї групи виявлені добре оконтуровані призми, які не відмічалися еквівалентністю. Аркади одних призм були злегка зігнуті, аркади інших - вигиналися, нерідко приймаючи форму серпа. Щільність упаковки кристалів відносно невисока, структура представлялася пористою, відстань між кристалами в ряді дільниць збільшена і досить добре виражена, а торці закруглені, в результаті чого структура емалі характеризувалася таким малюнком, де «стрічки» призм мали різну товщину, довжину, у ряді місць конверговані або нашарувалися одна на одну.

Препарати емалі зубів осіб з  $B_0$ (III) групою крові характеризувалися тим, що на поверхні емалі органічна оболонка лише у вигляді невеликих острівців покривала органічний компонент. Контури емалевих призм визначалися у ряді випадків у вигляді стрічок, іноді у вигляді овального перетину. У деяких зонах можна було визначити структуру окремих кристалів з чіткою поперечною смугастістю. При поперечному перетині внутрішня структура емалі характеризувалася тим, що контури емалевих призм мали форму «замкової щілини», рельєф на всій поверхні закономірно повторювався. Призми були упаковані щільно, лише в деяких випадках спостерігалася поперечна смугастість. Торці кристалів характеризувалися деякою округленістю. Нами відзначено, що відстань від однієї призми до іншої було дещо збільшеною. Був відсутній віночок гіпермінералізації. Зауважимо, що в цій групі щільність розташування кристалів у більшості випадків була однаковою. У цьому зв'язку структура досліджуваної емалі була відносно щільною.

У поздовжньому перетині в зразках цієї групи призми нашарувалися одна на одну, частіше мали трикутну форму, зрідка стрічкоподібну. У ряді випадків призми конверговані. У цій групі зразків при поздовжньому перетині товщина і довжина призм істотно не відрізнялися одна від одної.

Під час дослідження зразків зубів осіб з  $AB_0$ (IV) групою крові було встановлено, що як поверхнева будова, так і так і будова емалі в поперечному і поздовжньому перетині істотно не відрізнялися від таких, що спостерігаються у осіб з  $B_0$ (III) групою крові.

Таким чином, в результаті проведеного дослідження нам вдалося встановити різну структуру емалі залежно від групової приналежності до системи АВО. В цілому більш щільною будовою відрізнялася емаль зубів осіб, які мають  $B_0$ (III) і  $AB_0$ (IV) групи крові, в той час як зразки емалі зубів людей, які мають  $O_{6b}$ (I) і  $A_b$ (II) групи характеризувалися більш рихлою структурою. Вірогідно, несприятливі екзогенні фактори у вигляді вживання надмірної кількості вуглеводів, порушення гігієнічних норм і ряд інших чинників можуть слугувати більш сильнім агентом, що сприяють розвитку карієсу зубів у осіб з  $O_{6b}$ (I) і  $A_b$ (II) групами крові у порівнянні з іншими – з  $B_0$ (III) і  $AB_0$ (IV).

#### **Висновки та перспективи подальших досліджень.**

В цілому, нами було визначено групи ризику щодо карієсу зубів у залежності від групової приналежності до систем АВО(Н),  $P_1$ , MN, Lewis. Виявлені «критичні» гено-фенотипні комбінації дозволяють розробити диференційований підхід для персоналізованої первинної профілактики карієсу зубів на етапах ортодонтичного лікування із застосуванням незнімної ортодонтичної апаратури у дітей та підлітків.

У наших попередніх клінічних дослідженнях [7] доведено залежність розвитку вогнищевої демінералізації емалі під час лікування незнімною ортодонтичною апаратурою у дітей 12 років від рівня структурно-функціональної резистентності емалі.

Отже, перспективи даного дослідження полягають у вивченні клініко-морфо-генетичних кореляцій щодо прогнозування ризику каріозної хвороби у дітей та підлітків, які потребують лікування незнімною ортодонтичною апаратурою.

Наразі результати нашого комплексного дослідження дозволяють розробити диференційовані схеми диспансерного моніторингу дітей та підлітків, яким планується та проводиться ортодонтичне лікування незнімною апаратурою, з позицій ступеню ризику щодо каріозної хвороби за типом гено-фенотипових комбінацій та їх клінічної інтерпретації, опрацювати схеми спрямованої профілактики із використанням розширеного спектру профілактичних і лікувальних засобів. Серед останніх на особливу увагу заслуговують засоби, що перешкоджають адсорбції компонентів органічної матриці на поверхнях зубу: десорбенти, плівкові покриття, речовини, що насичують емаль зубу мінеральними компонентами, підвищують резистентність емалі, а також адекватна спеціалізована гігієна порожнини рота.

Наукове обґрунтування моделі диспансеризації дітей та підлітків при ортодонтичному лікуванні різних груп ризику буде представлено у наступних публікаціях.

**Конфлікт інтересів.** Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

**Джерела фінансування.** Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

#### НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ КАРИЕСА ЗУБОВ ПРИ ОРТОДОНТИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Ревич В.О.<sup>1</sup>, Шуминская Т.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальный технический университет  
"Киевский политехнический институт"

<sup>2</sup>Национальный медицинский университет  
имени А.А. Богомольца

**Резюме.** Роль группоспецифической факторов крови как вероятных генетических маркеров кариеса зубов исследована у 93 человек в возрасте 12-14 лет. Используются клинические, иммунологические и электронно-микроскопические методы исследования. Репрезентативность материала установлена по сравнительной оценке частоты выявления групп крови в 3227 доноров крови - жителей Украины. Определение генетических маркеров крови и слюны проводилось в реакции гемагглютинации. Генетические и морфологические исследования позволили определить группы риска кариеса зубов в зависимости от принадлежности пациентов к системам АВО (H), P1, MN, Lewis.

**Ключевые слова:** каріозна хвороба, первична профілактика каріеса, емаль, структура, антигени крові і слюни, ортодонтичне лікування.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Хоменко Л.А. *Современные средства экзогенной профилактики заболеваний полости рта. Практическое руководство* / Л.А. Хоменко, Н.В. Биденко, Е.И. Остапко, В.И. Шматко // К.: Книга плюс, 2001. - 208 с.
2. Mathews J. // In: *Detection of immuno-associated genetic markers of human disease* Simons M., Tait B. (Eds). London Churchill Livingstone. - 1984. - P. 106-136.
3. Силин А.В. *Стратегии в профилактике кариеса у пациентов, находящихся на ортодонтическом лечении* / А.В. Силин, Е.А. Сатыго, Н.Е. Яблочникова // Учебное пособие. - Санкт-Петербург: «Человек». - 2012. - с.16-19.
4. Benson P.E. *Fluorides, orthodontics and demineralization: a systematic review* / P.E. Benson, A.A. Shah, D.T. Millett, F. Dyer, N. Parkin, R.S. Vine // *J. Orthod.* - 2005. - Jun; 32(2): P.102-145.
5. Antonenko M.Yu. *The dental enamel as an object for realizing the effects a genetics program on carious disease* / M.Yu. Antonenko, N.A. Zelinska, T.A. Melnichuk // *International Scientific-Practical Congress of pedagogues, physiologists and medics [Text]: materials of proceedings of the International Scientific and Practical Congress «Driven to Discover!», the 5th of June, 2015, Geneva, Switzerland, P.264-271.*
6. Antonenko M.Yu. *Innovative methodical approaches in postgraduate education of dentists: from basis structure of tooth enamel to clinical concept of caries* / M.Yu. Antonenko, N.A. Zelinska, T.A. Melnichuk // *Nowoczesna edukacja: filozofia, innowacja, doswiadczenie - Nr 2 - Lodz: Wydawnictwo Naukowe Wyzszej Szkoły Informatyki i Umiejtnosci.* - UDK 378.126 + 378.046.4. - BBK 74.484-7. - ISBN 978-83-60282-31-1. - S. 149-152.
7. Shuminska T.A. *Predicting the risk of dental diseases in children treated with a fixed orthodontic equipment* / T.A. Shuminska // *International scientific professional periodical journal «THE UNITY OF SCIENCE» / Publishing Office Friedrichstrabe 10. - Vienna, Austria. - ISSN 9091-175X. - August 2015. - P. 184-186*

#### THE SCIENTIFIC BASIS FOR PERSONALIZED PRIMARY PREVENTION OF DENTAL CARIES IN ORTHODONTIC TREATMENT IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

V. Revich, T. Shuminska

<sup>1</sup>National Technical University of Ukraine  
"Kyiv Polytechnic Institute"

<sup>2</sup>Bogomolets National Medical University

**Summary.** Role of blood factors as probable genetic markers investigated tooth decay in 93 people aged 12-14 years. Representation material found on comparative assessment of the frequency of detection of blood groups in 3227 blood donors – residents of Ukraine. Determining genetic markers of blood and saliva conducted in hemagglutination reaction. As a result of genetic and morphological studies the groups at risk of dental caries depending on group membership to the systems ABO (H), P1, MN, Lewis. Found a different structure of enamel, depending on group membership to the ABO system, denser structure of different tooth enamel persons with B<sub>0</sub> (III) and AB<sub>0</sub> (IV) of blood samples of tooth enamel people with O<sub>6b</sub> (I) and A<sub>0</sub> (II) characterized by a loose group structure.

**Keywords:** dental disease, caries disease, prevention of caries, enamel, structure, antigen, blood and saliva group antigen.

## ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 616.314.13-053.2-085:615.454.1:[546.1+546.18+546.46

# ВИВЧЕННЯ ЗМІН НЕЗРІЛОЇ ЕМАЛІ ПОСТІЙНИХ ЗУБІВ ПІД ВПЛИВОМ РЕМІНЕРАЛІЗУЮЧОГО ГЕЛЮ З ВМІСТОМ КАЛЬЦІЮ, ФОСФОРУ ТА МАГНІЮ



*Сороченко Григорій Валерійович,*  
e-mail: sorochenkogw@mail.ru

*Сороченко Г.В.*

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м.Київ, Україна*

**Ключові слова:** емаль, постійні зуби, мінералізація, ремінералізуючий гель, кальцію гліцерофосфат, магнію хлорид, профілактика карієсу.

**Вступ.** В умовах високої розповсюдженості та інтенсивності карієсу постійних зубів, питання вибору оптимальних засобів екзогенної профілактики карієсу постійних зубів залишається актуальним, особливо для дітей віком 5-18 років [1-5].

Питанням розробки, впровадження та оцінки ефективності найкращих засобів профілактики карієсу приділяється значна увага [5-9]. Сучасні засоби екзогенної профілактики карієсу зубів представлені на ринку у вигляді паст, гелів, лаків, розчинів, кремів, пінок тощо [2,3,10,11]. Усі ці засоби також широко застосовуються для профілактики та лікування некаріозних уражень твердих тканин зубів, гіперестезії, патологічного стирання зубів, відбілювання тощо [3,8,11-13]. Своєчасне надходження основних протикаріозних сполук (кальцію, фосфору, фтору, магнію тощо) має забезпечити формування повноцінної карієсрезистентної структури незримої емалі, а після закінчення етапу дозрівання – підтримання гомеостазу [2,3,11]. Зважаючи на терміни прорізування постійних зубів (тенденції до передчасного прорізування), небезпеку поєданого впливу факторів ризику розвитку карієсу (незадовільна гігієна порожнини рота, низький вихідний рівень мінералізації, ортодонтична патологія, неконтрольоване вживання вуглеводів), відсутність диспансерного нагляду та нехтування профілактичними заходами, застосування мінералізуючих засобів має бути найбільш активним у віці до 15 років [1-3,10,11,15,16].

Тому актуальним є вивчення впливу сучасних засобів екзогенної профілактики карієсу на незрілу емаль пост-

ійних зубів в період інтенсивної вторинної мінералізації за допомогою новітніх методів дослідження.

**Мета дослідження** - вивчення *in vitro* змін хімічного складу та морфологічної структури поверхневого шару емалі постійних зубів, які ще не прорізулися, під впливом ремінералізуючого гелю, який містить кальцію гліцерофосфат, магнію хлорид та ксиліт.

### **Матеріали і методи дослідження.**

Для проведення дослідження було використано 30 зразків емалі постійних зубів.

Зразки емалі отримували з зачатків інтактних третіх постійних молярів, які були видалені за ортодонтичними показаннями у дітей віком 13-16 років. Одразу після видалення зачатку зуба по лінії емалево-цементного з'єднання відібрали коронку зуба та видаляли залишки м'яких тканин. Отримані коронки зубів промивали в дистильованій воді за допомогою ультразвуку.

Емаль 10 зубів досліджували одразу. Інші 20 зубів були довільно розподілені порівну на дві групи. Вони були розміщені у двох окремих герметичних боксах (по 10 зразків у боксі), які були заповнені штучною слиною (Т. Fusayama, 1975). У подальшому зразки емалі першої (основної) групи обробляли зубним гелем "R.O.C.S.® Medical minerals" (CaPMgX) (склад: Aqua, Glycerin (Sorbitol), Xylitol, Hydroxyethylcellulose, Calcium Glycerophosphate, Polysorbate-20, Flavor, Methylparaben, Magnesium Chloride, Hydroxypropyl Guar; активні компоненти - Calcium Glycerophosphate, Magnesium Chloride, Xylitol; формулу запатентовано EA011254) (WDS, Росія-Швейцарія).

Зразки другої групи слугували контролем, їх нічим не обробляли. Обробку зразків проводили на початку дослідження, через 3, 6 та 9 місяців курсами по 10 днів, двічі на день по 30 хвилин згідно рекомендації виробника.

Зразки емалі для подальших досліджень зрізали з вестибулярної та оральної поверхонь коронкової частини зубів за допомогою алмазного диску товщиною 0,2 мм під струменем води, очищували за допомогою ультразвуку, знежирювали та вакуумували. Поверхні зразків не напилували для максимальної достовірності результату. Дослідження поверхневого шару емалі проводили на початку експерименту та через 12 місяців в 2 етапи.

Поверхню зразків спочатку аналізували за допомогою вторинного електронного методу в скануючому електронному мікроскопі (SEM, INCA PENTA FETЧЗ, Oxford Instruments, Co., UK) із збільшенням від 200 до 5000. На другому етапі визначали кількісний хімічний склад поверхневого шару емалі методом рентгенфотоелектронної спектроскопії (X-ray, EDS) за допомогою Оже-мікрозонду JAMP-9500F (Field Emission Auger Microprobe) апарату JEOL JSM 5310LV (Японія). Для кожного зразка проводили аналіз в 5-7 точках поверхні. Результати обчислювали у вагових відсотках. Дослідження виконані у відділі фізико-хімічних досліджень матеріалів (завідувач відділу – академік НАН України Г.М.Григоренко) Інституту електрозварювання імені Є.О. Патона НАН України. Особлива подяка висловлюється відповідальному науковому співробітнику відділу Л.М.Капітанчуку.

Статистичну обробку результатів лабораторних та клінічних досліджень проводили з використанням програм МЕДСТАТ. Враховували середню арифметичну (M) та стандартну похибку середньої арифметичної (m). Достовірність відмінностей середніх величин оцінювали з використанням t-критерію Стьюдента.

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Результати дослідження хімічного складу поверхневого шару незрілої емалі постійних зубів методом рентгенфотоелектронної спектроскопії представлені в табл. 1.

Результати дослідження свідчать про те, що найбільш представленими хімічними елементами емалі є кисень (O), кальцій (Ca), фосфор (P) та карбон (C). Також було виявлено 6 елементів, кількість яких перевищувала 0,01 %

вагових: нітроген (N), натрій (Na), магній (Mg), фтор (F), хлор (Cl) та сіліцій (Si) (Табл. 1).

Аналіз хімічного складу поверхневого шару незрілої емалі постійних зубів свідчить про те, що протягом усього експерименту в поверхневому шарі досліджуваних зразків основної та контрольної груп відбувалися достовірні зміни вмісту карбону, магнію, хлору, сіліцію, нітрогену та кальцію, а також співвідношення кальцій/фосфор.

Вміст кальцію в поверхневому шарі емалі зачатків на початку дослідження дорівнював  $22,53 \pm 0,98$ . Достовірні зміни кількості кальцію в зразках емалі постійних зубів були отримані в групі 1 (CaPMgX) після 12-ти місяців експерименту. Рівень кальцію у досліджуваних зразках групи 1 (CaPMgX) зріс відповідно до  $28,07 \pm 0,94$  (24,6 %) ( $p < 0,05$ ). Вміст кальцію в поверхневому шарі емалі в групі 2 (контроль) через 12 місяців збільшився до  $24,62 \pm 0,64$ , однак результат був статистично недостовірним ( $p > 0,05$ ).

Встановлено достовірне зниження вмісту карбону в зразках емалі основної (CaPMgX) та контрольної груп. Кількість карбону в емалі зразків на початку експерименту дорівнювала  $8,12 \pm 0,53$ . Після 12 місяців експерименту в зразках емалі групи 1 (CaPMgX) вміст карбону достовірно зменшився до  $5,12 \pm 0,4$  (36,9 %), в групі контролю - до  $5,87 \pm 0,33$  (27,7 %) ( $p < 0,05$ ).

Вміст сіліцію в зразках емалі на початку дослідження ( $0,09 \pm 0,007$ ) був достовірно вищим за показники основної ( $0,02 \pm 0,006$ ) та контрольної ( $0,01 \pm 0,005$ ) груп після 12-и місяців експерименту ( $p < 0,05$ ).

Достовірне зниження кількості карбону та сіліцію наприкінці дослідження в основній та контрольній групах може свідчити про зростання карієсрезистентності емалі, так як більшість авторів відносять дані хімічні елементи до групи карієсогенних [17-19].

Результати дослідження доводять достовірне підвищення вмісту магнію в зразках емалі постійних зубів в групі 1 (CaPMgX). Кількість магнію в емалі зразків цієї групи через 12 місяців становила  $0,33 \pm 0,05$ , що було достовірно вище за початковий рівень ( $0,18 \pm 0,03$ ) ( $p < 0,05$ ). В групі контролю аналогічний показник недостовірно зріс в 1,5 рази та дорівнював  $0,24 \pm 0,04$  ( $p > 0,05$ ).

Було виявлено, що кількість хлору в поверхневому шарі емалі зачатків зубів становила  $0,6 \pm 0,05$ . Через 12

Таблиця 1.

Зміни хімічного складу поверхневого шару незрілої емалі зачатків постійних зубів під впливом ремінералізуючого гелю з вмістом кальцію, фосфору та магнію

Група та час дослідження	Вміст хімічних елементів (% вагові)										
	C	O	F	Na	Mg	P	Cl	Ca	Si	N	Ca/P
Початок дослідження	$8,12 \pm 0,53$	$49,14 \pm 6,18$	$0,08 \pm 0,02$	$0,43 \pm 0,07$	$0,18 \pm 0,03$	$16,44 \pm 1,23$	$0,6 \pm 0,05$	$22,53 \pm 0,98$	$0,09 \pm 0,007$	$2,39 \pm 0,44$	$1,37 \pm 0,05$
Група 1 (CaPMgX) 12 місяців	<b><math>5,12 \pm 0,4^*</math></b>	$47,44 \pm 4,15$	$0,17 \pm 0,04$	$0,34 \pm 0,05$	<b><math>0,33 \pm 0,05^*</math></b>	$17,27 \pm 0,91$	$0,52 \pm 0,06$	<b><math>28,07 \pm 0,94^{**}</math></b>	<b><math>0,02 \pm 0,006^*</math></b>	<b><math>0,72 \pm 0,18^*</math></b>	<b><math>1,65 \pm 0,04^{**}</math></b>
Група 2 (контроль) 12 місяців	<b><math>5,87 \pm 0,33^*</math></b>	$50,43 \pm 4,98$	$0,11 \pm 0,03$	$0,42 \pm 0,08$	$0,24 \pm 0,04$	$16,98 \pm 0,76$	<b><math>0,41 \pm 0,03^*</math></b>	$24,62 \pm 0,64$	<b><math>0,01 \pm 0,005^*</math></b>	<b><math>0,91 \pm 0,15^*</math></b>	$1,45 \pm 0,04$

\* – достовірність відмінностей ( $p < 0,05$ ) порівняно з початковим рівнем

m – достовірність відмінностей ( $p < 0,05$ ) показників основної та контрольної груп наприкінці експерименту

місяців достовірно зниження вмісту хлору було зафіксовано лише в групі контролю -  $0,41 \pm 0,03$  (31,7%) ( $p > 0,05$ ).

Вміст нітрогену в поверхневому шарі емалі зачатків на початку дослідження становив  $2,39 \pm 0,4$ . Через 12 місяців аналогічні показники основної ( $0,72 \pm 0,08$ ) та контрольної ( $0,91 \pm 0,15$ ) груп виявилися достовірно меншими ( $p < 0,05$ ), що може вказувати на підвищений вміст органічних речовин в емалі зачатка зуба.

Значення коефіцієнту кальцій/фосфор на початку експерименту становило  $1,37 \pm 0,05$ , що підтверджує існуючі дані про недостатній рівень мінералізації емалі постійних зубів, які щойно прорізилися. Під впливом досліджуваного ремінералізуючого гелю рівень мінералізації зразків емалі в основній групі (CaPMgX) достовірно зріс через 12 місяців до  $1,65 \pm 0,04$  (20,44%) ( $p < 0,05$ ). В групі контролю через 12 місяців дослідження відповідний результат збільшився на 5,84% та становив -  $1,45 \pm 0,04$ , однак результат був статистично недостовірним ( $p > 0,05$ ).

Отже, дослідження поверхневого шару емалі зачатків постійних зубів методом рентгенфотоелектронної спектроскопії встановило достовірні зміни хімічного складу та зростання рівня мінералізації під впливом ремінералізуючого гелю, який містить гліцерофосфат кальцію, магнію хлорид та ксиліт. Низький рівень мінералізації поверхневого шару емалі зачатків постійних зубів впродовж дослідження в групі контролю може свідчити про недостатній рівень карієсрезистентності як після прорізування постійного зуба, так і через 12 місяців після прорізування та бути фактором ризику розвитку карієсу.

Зміни рівня мінералізації емалі зачатків постійних зубів під впливом досліджуваного ремінералізуючого гелю підтверджувалися даними скануючої електронної мікроскопії (Рис. 1-3). На електронних мікрофотографіях під різним збільшенням спостерігались зміни ультраструктури поверхні емалі в групі 1 (CaPMgX) після 12-и місяців експерименту порівняно з початковим рівнем та групою контролю.

На поверхні зразків емалі на початку експерименту чітко простежуються перикимати (лінії Ретціуса), відмічаються чисельні кратери виходу емалевих призм, поверхня емалі тьмяна, шерехата (рис. 1а, 2а, 3а). Це свідчить про низький рівень мінералізації поверхневого шару емалі, відсутність захисного шару на поверхні, високу проникність незрілої емалі, наявність умов для додаткової ретенції мікроорганізмів. Наведені фактори зумовлюють низьку карієсрезистентність незрілої емалі та високий ризик вразливості емалі одразу після прорізування зуба.

Після 12 місяців в групі контролю перикимати залишаються чітко вираженими, кількість кратерів візуально є незмінною, однак порівняно з початковим рівнем поверхня виглядає більш згладженою та менш шерехатою (рис. 1б, 2б). При збільшенні в 5000 разів кратери виходу на поверхню емалевих призм є візуально глибшими, площа їх порівняно з початковим рівнем менша. Поверхня ділянок між кратерами є більш блискучою та згладженою (рис. 3б). Це може свідчити про те, що процеси мінералізації поверхневого шару незрілої емалі без додаткового застосування засобів екзогенної профілактики карієсу відбуваються повільно, що може зумовлювати низьку

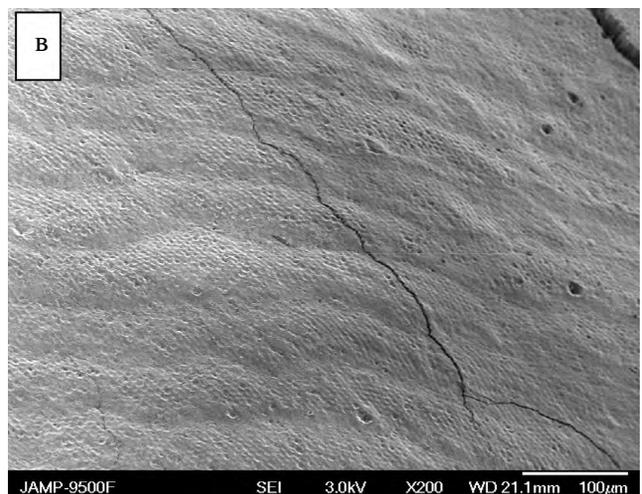
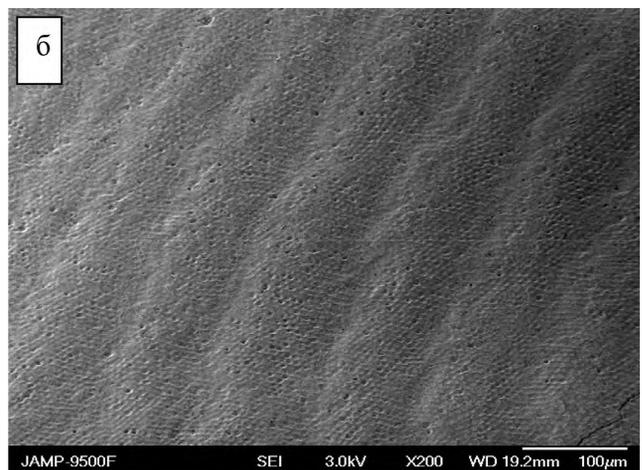
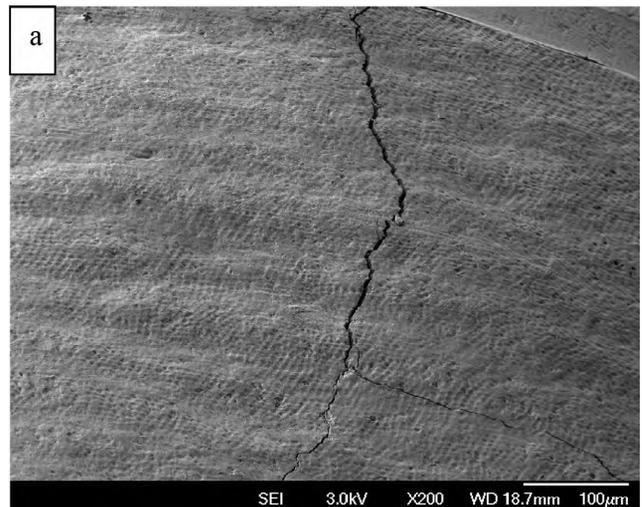
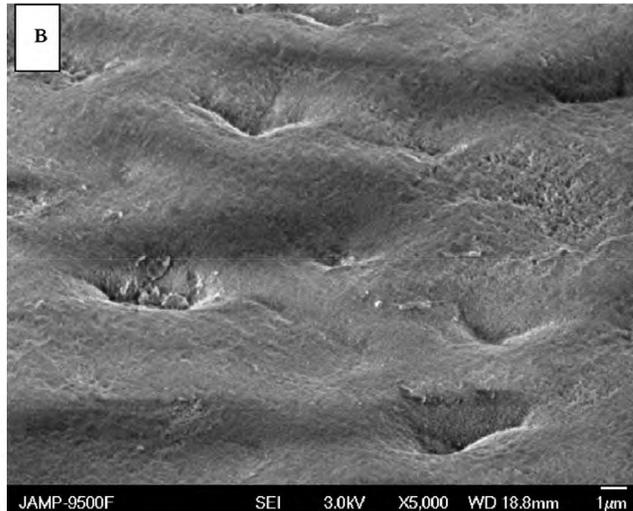
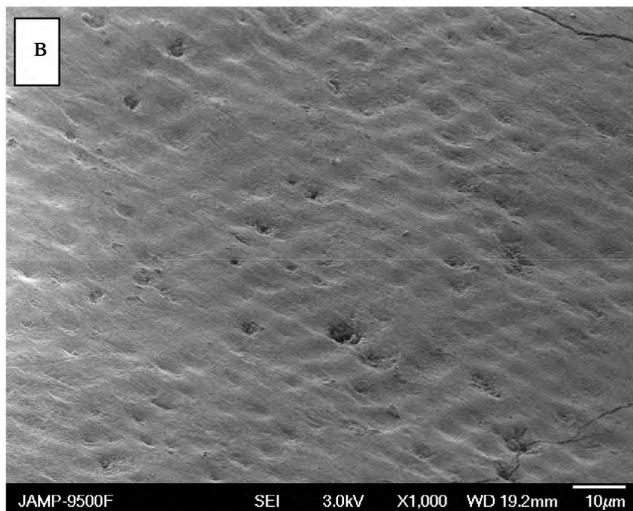
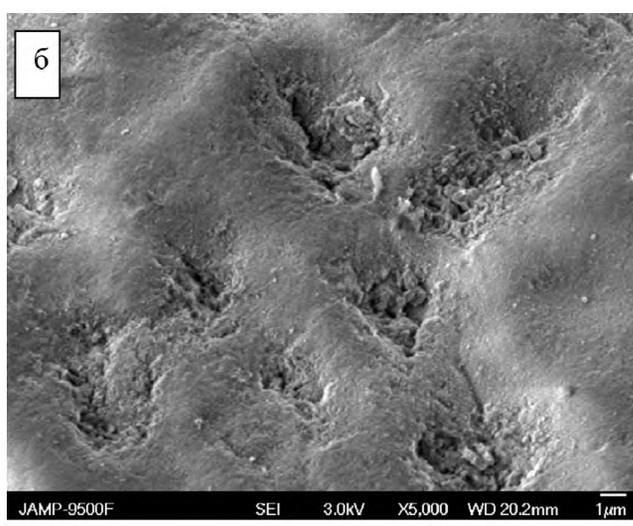
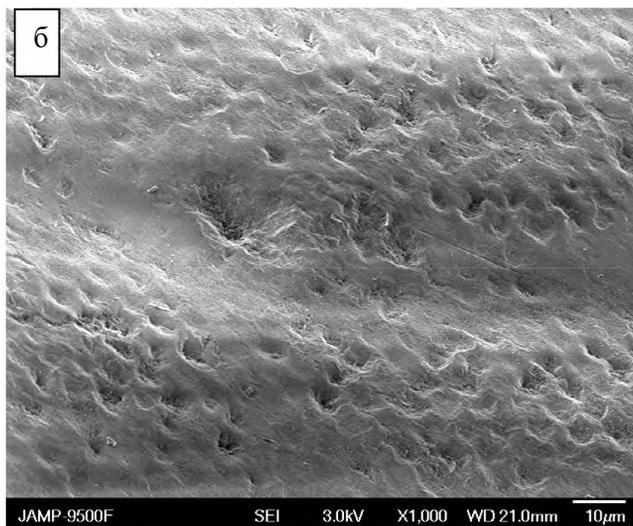
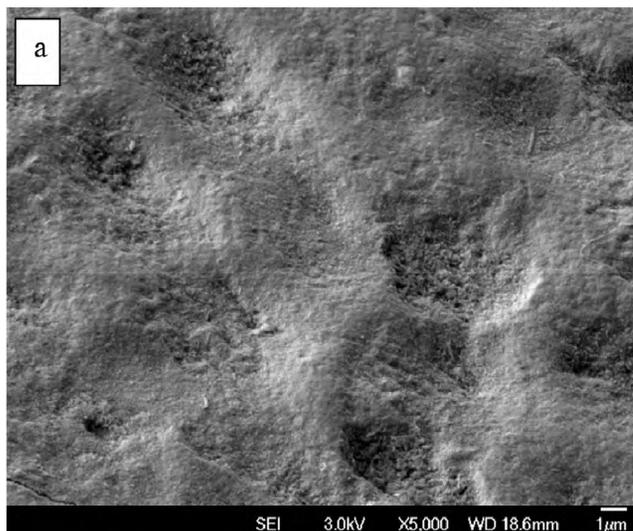
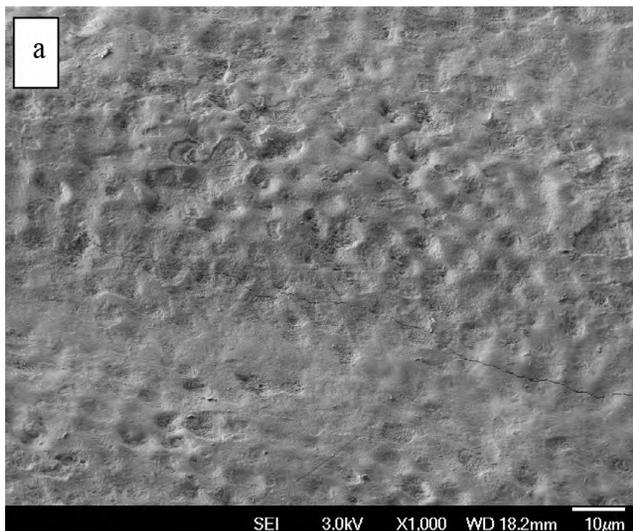


Рис. 1. Поверхня емалі зачатків постійних зубів на початку дослідження (а) та через 12 місяців в групі контролю(б) та під впливом ремінералізуючого гелю з вмістом кальцію, фосфору та магнію(в)(SEM, Ч200).



*Рис. 2. Поверхня емалі зачатків постійних зубів на початку дослідження (а) та через 12 місяців в групі контролю(б) та під впливом ремінералізуючого гелю з вмістом кальцію, фосфору та магнію(в)(SEM, Ч1000).*

*Рис. 3. Поверхня емалі зачатків постійних зубів на початку дослідження (а) та через 12 місяців в групі контролю (б) та під впливом ремінералізуючого гелю з вмістом кальцію, фосфору та магнію (в) (SEM, Ч5000).*

кратери виходу на поверхню емалевих призм є візуально меншими за площею, глибшими та згладженими, дно кратеру (поверхня емалевої призми) майже не візуалізується (рис. 3). Це ймовірно свідчить про відкладання та тривале збереження на поверхні емалі шару мінеральних сполук навіть після механічного та ультразвукового очищення поверхні при підготовці зразків, підтримання умов для повноцінної мінералізації та зростання карієсрезистентності.

**Висновки.** Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать про те, що емаль зачатків постійних зубів є недостатньо мінералізованою та, відповідно, має недостатній рівень карієсрезистентності. Хімічний склад поверхневого шару емалі зачатків постійних зубів достовірно змінюється після 12 місяців застосування ремінералізуючого гелю, який містить гліцерофосфат кальцію, магнію хлорид та ксиліт (основна група). Без застосування додаткових засобів профілактики рівень карієсрезистентності емалі зачатків постійних зубів (група контролю) залишається недостатнім навіть через 12 місяців експерименту.

Отже, засоби екзогенної профілактики карієсу зубів, що містять гліцерофосфат кальцію, магнію хлорид та ксиліт, можуть бути рекомендовані для клінічного застосування одразу після прорізування постійних зубів на період не менше дванадцяти місяців (2-4 курси на рік по 10 днів, двічі на день по 30 хвилин).

#### **Конфлікт інтересів.**

Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприятися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

#### **Джерела фінансування.**

Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

#### **ЛІТЕРАТУРА**

1. Хоменко Л. О. Контроль над карієсом зуба: еволюція концепції / Л.О.Хоменко, Н. В. Біденко, О.І. Остапко, І.М. Голубева, Г.В.Сороченко, Ю.М. Трачук // *Стоматологія: от науки к практике*. – 2013. – №1. – С. 53-65.
2. Хоменко Л. А. Профілактика стоматологічних захворювань: учебное пособие для студентов / [Хоменко Л. А., Савичук А. В., Біденко Н. В., Остапко Е. И., Шматко В. И., Антоничин Б. В., Вовченко Л. А., Карачевская Е.А., Немирович Ю. П., Плиса Е. Н.]. – К.: Книга плюс, 2007. – 126 с.

3. Леонтьев В. К. Профілактика стоматологічних захворювань / В.К.Леонтьев, Г.Н. Пахомов - М., 2007. – 430 с.
4. Окушко В. Р. Профілактика карієса: поиск путей повышения эффективности. // *Клиническая стоматология*. – 2011. – N 4 (60). – С.4–6.
5. Камина Т.В. Выбор реминерализующего препарата – вопрос серьезный / Т.В. Камина // *Вісник проблем біології і медицини*. – 2013. – Вип.4, Том 1(104). – С. 53-56.
6. Gjorgievska E., Nicholson J.W. A preliminary study of enamel remineralization by dentifrices based on recaldent™ (cpp-acp) and novamin® (calcium-sodium-phosphosilicate) // *Acta Odontol. Latinoam*. – 2010. – Vol.23. – №3.- P. 234-239.
7. Сысоева О.В. Оценка эффективности средств для реминерализующей терапии / О.В.Сысоева, О.В. Бондаренко, С.И. Токмакова, Е.Г.Дударева // *Проблемы стоматологии*. – 2013. – № 3. – С. 32-36.
8. Фатталь Р.К. Сравнительная оценка клинической эффективности современных препаратов для реминерализующей терапии / Р.К.Фатталь, Ж.В.Соловьёва // *Современные проблемы науки и образования*. – 2014. – № 4. <http://www.science-education.ru/pdf/2014/4/525.pdf>
9. Laurence J. Walsh. Современное состояние средств реминерализации эмали // *Проблемы стоматологии*. – 2010. – Vol. 4. – P. 17-20.
10. Жаркова О.А. Реминерализующая терапия с использованием GC TOOTH MOUSSE / О.А. Жаркова, О.С. Лобкова // *Современная стоматология*. – 2011. – №2. – С. 43 – 46.
11. Попруженко Т.В. Профілактика карієса зубів с использованием средств, содержащих фториды, кальций и фосфаты: учеб.- метод. пособие / Т.В. Попруженко, М.И. Кленовская. – Минск: БГМУ. – 2010. – 258 С.
12. Федоров Ю. А. Клинические возможности применения современных реминерализующих составов у взрослых // Ю. А. Федоров, В.А.Дрожжина, С.К. Матело, С.А. Туманова / *Клиническая стоматология*. – №3(47). – 2008. – С. 32 – 34.
13. Гаджула Н.Г. Эффективность відбілювання дисколоритів вітальних зубів через підвищення резистентності емалі та дентину / Н.Г.Гаджула // *Новини стоматології*. – 2015. – №2(83). – С. 60 – 64.
14. Садовский В. В. Клинические технологии блокирования карієса / В.В. Садовский // М.: Медицинская книга, 2005. – 74 С.
15. Трачук Ю. М. Прогнозирование карієса постоянных зубов и его индивидуальная профилактика: Дис. канд. мед. наук: 14.01.22 / Трачук Юлия Михайловна – Киев, 2008. – 157 с.
16. Брусницина Е.В. Особенности созревания эмали премоляров / Е.В. Брусницина // *Проблемы стоматологии*. – 2010. – № 5. – С.36 – 40.
17. Ішутко І.Ф. Вплив хімічних елементів на структуру і властивості емалі (огляд літератури) / І.Ф. Ішутко // *Стоматологія: от науки к практике*. – 2014. – №1(2). – С. 29-37.
18. Боровский Е.В. Биология полости рта / Е.В. Боровский, В.К. Леонтьев. – М.: Медицина, Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2001. – 304 с.
19. Кодола Н.А. Микроэлементы в профилактике карієса зубов / Н.А. Кодола – К.: Здоров'я, 1979. – 160 с.

## ИЗУЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ НЕЗРЕЛОЙ ЭМАЛИ ПОСТОЯННЫХ ЗУБОВ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ РЕМИНЕРАЛИЗИРУЮЩЕГО ГЕЛЯ, КОТОРЫЙ СОДЕРЖИТ КАЛЬЦИЙ, ФОСФОР И МАГНИЙ

Сороченко Г.В.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца

**Цель** - изучение *in vitro* изменений химического состава и морфологической структуры поверхностного слоя эмали постоянных зубов, которые еще не прорезались, под воздействием реминерализующего геля, который содержит кальция глицерофосфат, магния хлорид и ксилит.

**Материалы и методы.** С помощью сканирующей электронной микроскопии и рентгенфотоэлектронной спектроскопии изучены *in vitro* изменения химического состава и морфологической структуры поверхностного слоя 30 образцов эмали зачатков постоянных зубов под воздействием реминерализующего геля, который содержит кальций, фосфор, магний и ксилит.

**Результаты.** Наиболее часто встречающимися химическими элементами эмали являются кислород (O), кальций (Ca), фосфор (P) и углерод (C). Также выявлены 6 элементов, количество которых превышало 0,01 % весовых: азот (N), натрий (Na), магний (Mg), фтор (F), хлор (Cl) и кремний (Si). Анализ химического состава поверхностного слоя эмали зачатков постоянных зубов свидетельствует о том, что в течение всего эксперимента под воздействием исследуемого геля в поверхностном слое происходят достоверные изменения содержания углерода, магния, азота, кремния и кальция, а также соотношения кальций/фосфор. Повышение уровня минерализации эмали зачатков постоянных зубов под воздействием реминерализующего геля, который содержит кальций, фосфор и магний, подтверждалось данными сканирующей электронной микроскопии.

**Выводы.** Установлено, что эмаль зачатков постоянных зубов является недостаточно минерализованной и, соответственно, имеет недостаточный уровень кариес-резистентности. Без применения дополнительных средств профилактики уровень кариесрезистентности эмали зачатков постоянных зубов остается недостаточным даже через 12 месяцев эксперимента. Химический состав поверхностного слоя эмали зачатков постоянных зубов изменяется под воздействием реминерализующего геля, который содержит кальций, фосфор и магний. Достижение оптимального уровня минерализации под воздействием реминерализующего геля, который содержит кальций, фосфор и магний, происходит в условиях эксперимента после 12 месяцев применения.

**Ключевые слова.** Эмаль, постоянные зубы, минерализация, реминерализующий гель, кальция глицерофосфат, магния хлорид, профилактика кариеса.

## INVESTIGATION OF PERMANENT TEETH IMMATURE ENAMEL CHANGES INFLUENCED BY REMINERALIZING GEL WHICH CONTAINS CALCIUM, PHOSPHORUS AND MAGNESIUM

G.Sorochenko

Bogomolets National Medical University

**Aim** – investigation of *in vitro* changes of chemical composition and morphological structure of superficial enamel layer of not erupted permanent teeth influenced by remineralizing gel which contains calcium glycerophosphate, magnesium chloride and xylitol.

**Materials and methods.** *In vitro* changes of chemical composition and morphological structure of 30 samples of superficial enamel layer of permanent teeth germs influenced by remineralizing gel which contains calcium, phosphorus, magnesium and xylitol were studied using scanning electron microscopy and roentgen photoelectron spectroscopy.

**Results.** Chemical elements with the biggest content in enamel are oxygen (O), calcium (Ca), phosphorus (P) and carbon (C). 6 elements had content more than 0,01 mass percents: nitrogen (N), sodium (Na), magnesium (Mg), fluorine (F), chlorine (Cl) and silicon (Si). Analysis of the chemical composition of superficial enamel layer of permanent teeth germs indicates that during the experiment significant changes of carbon, magnesium, nitrogen, silicon and calcium content and calcium/phosphorus ratio influenced by investigated gel take place in superficial layer. Increasing of the mineralization level of the permanent teeth germ enamel influenced by remineralizing gel with calcium, phosphorus and magnesium was confirmed by scanning electron microscopy data.

**Conclusions.** It was found that enamel of the permanent teeth germs is not mineralized and therefore has insufficient level of caries resistance. Without the use of additional means of prevention level of caries resistance of the permanent teeth germs enamel remains insufficient even after 12 months of the experiment. The chemical composition of superficial enamel layer of permanent teeth germs changes under the influence of **remineralizing gel which** contains calcium, phosphorus and magnesium. Achieving the optimal level of mineralization under the influence of **remineralizing gel containing** calcium, phosphorus and magnesium occurs in the experiment after 12 months of use.

## ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 61(061)

# КОРОТКИЙ НАРИС ІСТОРІЇ СТАНОВЛЕННЯ КАФЕДРИ ГІСТОЛОГІЇ ТА ЕМБРІОЛОГІЇ НАЦІОНАЛЬНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ



Ковалевська Єлізавета Андріївна,  
e-mail: danceliza@gmail.com

Ковалевська Є.А., Остапенко О.В., Запривода Л.П.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

**Резюме.** Кафедра гістології та ембріології з'явилась у нашому університеті завдяки діяльності анатомів. Серед них вагомий внесок зробив В.О. Бец, якого справедливо називають її «хрещеним батьком». Кафедра спочатку знаходилась у двох аудиторіях анатомічного корпусу на вул. Фундуклеївській (нині вул. Богдана Хмельницького, 37), а згодом розмістилась в одноповерховому будинку поруч. Під час евакуації (1941-1943 рр.) кафедрі довелося переміститися у м. Челябінськ. На щастя, ці будівлі у Києві були збережені і після повернення кафедра розмістилась у своєму попередньому приміщенні. При введенні в експлуатацію морфологічного корпусу Київського медичного інституту по Брест-Литовському шосе, 82 (нині проспект Перемоги, 34) кафедра переїхала у нову будівлю і донині розміщується там. Кожен, хто керував кафедрою, вніс величезний внесок у її розвиток. Лише завдяки їхнім старанням кафедра стала взірцем, однією з найкращих. Це видатні гістологи, завідувачі кафедрою: Перемежко Петро Іванович (1868-1891), Якимович Яків Никифорович (1891-1904), Ломинський Федір Іванович (1905-1924), Черняхівський Олександр Григорович (1925-1929), Шахов Семен Дмитрович (1930-1953), Зазибін Микола Іванович (1954-1975), Кабак Костянтин Степанович (1976-1992). З 1992 року і донині кафедрою завідує член-кореспондент НАМН України, професор, д.мед.н. Юрій Богданович Чайковський. На кафедрі роблять нові наукові відкриття, нейрогістологічна школа продовжує своє життя в роботах учнів та послідовників, продовжуються дослідження не тільки нервової, але і інших систем організму, проводяться ембріологічні дослідження.

**Ключові слова:** кафедра гістології та ембріології, історія становлення та розвитку.

*«Гістологія є частиною анатомії та фізіології і найтіснішим чином пов'язує їх воедино. У ній полягає велика майбутність для дослідження всього органічного, всього, що носить в собі ознаки життя, тому гістологію можна назвати вищою анатомією»*

V.O. Bez

Кафедра гістології та ембріології з'явилась у нашому Університеті завдяки діяльності, як не дивно, анатомів. Серед них вагомий внесок зробив Володимир Олексійович Бец, якого справедливо називають «хрещеним батьком» цієї кафедри. Він на прохання медичного факультету читав студентам спеціальний курс лекцій і вів з цієї дисципліни практичні заняття. Факультатив, що так зацікавив лікарів-початківців, почав переходити на щабель обов'язкової дисципліни, оскільки поглиблення у мікроскопічний світ норми та патології стало необхідним для більш глибокого розуміння захворювань.

Датою початку викладання гістології, цитології та ембріології як самостійної дисципліни вважають 1868 рік. Ка-

федра спочатку знаходилась у двох невеличких аудиторіях анатомічного корпусу по вул. Фундуклеївській (нині вул. Богдана Хмельницького, 37), а згодом розмістилась у одноповерховому будинку поруч, але він, на жаль, не зберігся до наших днів. На той час штат кафедри складався із завідуючого, препаратора і двох служителів. На самому початку розвитку кафедри В.О. Бец зробив величезний внесок – він передав у користування кафедри велику кількість мікроскопів.

Першим завідуючим став Петро Іванович Перемежко (1868-1891 рр.). Це був відданий улюбленій справі гістолог.

П.І. Перемежко народився 12 (24) липня 1833 р., Риботинь, Кролевецький повіт, Чернігівська губернія. Походив

із збіднілої дворянської сім'ї. У 1845 році поступив у Кролевецьке повітове училище. Після трьох років навчання поступив до Новгород-Сіверської гімназії, яку закінчив в 1854 році із золотою медаллю. У тому ж році вступив на медичний факультет Київського університету Святого Володимира.

У 1859 році закінчив університет і отримав ступінь «лікаря з відзнакою». Після випуску працював три місяці міським лікарем в Лаишево Казанської губернії. У жовтні 1859 року був переведений у казанську лікарню, а восени 1861р. призначений лікарем Казанської в'язниці, де працював до липня 1865 року.

Під час перебування в Казані П.І. Перемежко почав наукову роботу під керівництвом фізіолога Ф.Овсянникова. 17 листопада 1863 захистив дисертацію на ступінь доктора медицини в Казанському університеті на тему «О развитии поперечных мышечных волокон из мышечных ядер». У своїй дисертації Петро Перемежко розглядав будову і регенерацію скелетних м'язів. Вказав на роль ядер м'язових волокон при їхньому новоутворенні (1863). Однак його відкриття не отримало заслуженого результату, причиною чого була недостатня роздільна здатність оптичного мікроскопа. По суті, у своїй докторській дисертації він описав міосателітоцити, але відкриті вони були лише у 1961 році А. Мауро.

У квітні 1864 Петро Іванович був нагороджений Міністерством внутрішніх справ набором анатомічних інструментів. 14 вересня 1865 зарахований у відомство Міністерства народної освіти, 17 вересня 1865 був відряджений за кордон на два роки для підготовки до викладання анатомії.

Міністерство освіти фінансувало відрядження сумою 1 600 рублів на рік. Перемежко П.І. відвідав 6 лабораторій у Європі. Він працював у професора Макса Шульце в Бонні, Генріха Фрея і Георга-Генріха Мейера в Цюріху, а також у Відні у Йозефа Гіртля, Ернста Брюкке і Саломона Штріккера. Під час закордонного відрядження досліджував мікроскопічну будову щитовидної залози (головним чином в лабораторії Фрея). У трьох статтях описав іннервацію залози, будову фолікулів, їхнє зростання в ході розвитку тваринного організму, особливості клітин. П.І. Перемежко висловився проти поширеної тоді думки, що колоїд щитовидної залози є результатом патологічного процесу, а також впевнено відніс цей орган до залоз внутрішньої секреції.

У лабораторії Фрея П.І. Перемежко вивчав також клітинну структуру гіпофіза. Досліджуючи зростання хвоста личинки тритона, відкрив і описав мітоз. Перемежко П.І. був автором декількох розділів («Учение о клетке», «Ткань эпителия», «Система мочевых органов», часть «Системы половых органов») в підручнику «Основы к изучению микроскопической анатомии человека и животных», який вийшов під редакцією його вчителя Ф. Овсянникова і гістолога М. Лавдовській в 1887-1888 роках. Під керівництвом Петра Перемежка дослідження по здатності нервових клітин до поділу виконав студент Ф. Ломинский (майбутній завідувач кафедрою). Він встановив, що до поділу здатні лише нейрони личинок амфібій, але не дорослих тварин. За цю роботу студент отримав золоту ме-

даль, а результати її були опубліковані в німецькому науковому журналі.

У 1878 р. відкрив непрямий поділ клітин тваринного організму (каріокінез); одним з перших найбільш повно описав всі стадії непрямого поділу, які спостерігав прижиттєво і на фіксованих препаратах личинки тритона. Був одним із незалежних першовідкривачів мітозу (разом з Вальтером Флеммінгом і В. Шляйхером).

У жовтні 1868 року П.І. Перемежко був зарахований приват-доцентом Казанського університету, але майже відразу ж був запрошений на посаду екстраординарного професора Київського університету. З 1870 року був ординарним професором, завідувачем кафедри гістології, ембріології і порівняльної анатомії. У 1872-1875 роках був деканом медичного факультету, в 1881-1882 роках - головою Товариства київських лікарів. Отримав чин дійсного статського радника.

Саме за часи керівництва Петра Івановича з'явився перший вітчизняний навчальний посібник «Основания к изучению микроскопической анатомии человека и животных». Петро Іванович дуже переймався станом кафедри. У лютому 1872 р. П.І. Перемежко подав рапорт декану, в якому писав: «При ежегодно возрастающем числе слушателей на медицинском факультете средства гистологической лаборатории делаются более и более недостаточными для правильного преподавания предмета... Для правильного преподавания предмета необходимо приобрести по крайней мере 25 микроскопов, 20 наборов инструментов и нужное количество разной посуды... Честь имени покорнейше просить факультет ходатайствовать перед Советом об удовлетворении этой потребности кафедры». Петро Іванович любив свою кафедру, любив студентів і вони відповідали йому взаємністю. «Врачами выпуска 1873 г. Университета Св. Владимира пожертвовано названному Университету 3000 руб., собранных между ними в день празднования двадцатипятилетия их врачебной деятельности. Проценты с 2000 руб. пожертвованного капитала расходуются представителем кафедры гистологии на нужды гистологической лаборатории Университета, а проценты с 1000 руб. выдаются в пособие нуждающимся студентам медицинского факультета по усмотрению Правления Университета».

З 1891 по 1904 рр. завідувачем кафедрою був Якимович Яків Никифорович. Народився Яків Никифорович в 1848 р. Після закінчення курсу в університеті Св. Володимира в 1873 р. перебував помічником прозектора при кафедрі анатомії в тому ж університеті. У 1880 р захистив дисертацію на ступінь доктора медицини. У 1884 р. був призначений прозектором при кафедрі гістології, а в 1891 році - екстраординарним професором Київського університету.

Особливу увагу Яків Никифорович приділяв загальній гістології, регенерації гладких м'язів, структурі сухожилля, осьових циліндрів нервових волокон, будові зубів, непрямого поділу клітин та ін. Надрукував ряд наукових робіт: «О регенерации гладких мышечных волокон» (Київ, 1880); «Sur la structure du cylindreaxe et des cellules nerveuses» («Journal de l'anatomie et de la Physiologie G. Pouchet», 1888); «К учению о непрямом или сложном делении кле-

ток (Karyokinesis)» («Вестник Общ. Гигиены, Судебн. и Практ. Медицины», 1891); «Об окрашенных костяках» («Университетские Известия», 1900); «О микроскопическом строении молочных зубов нижней челюсти человека каменного периода» (ib., 1900).

Слід зазначити, що в цей час сучасна гістологія вивчалася на препаратах, виготовлених самими студентами. Роботі студентів з препаратами приділяли особливу увагу.

Наступним завідувачем став Федір Іванович Ломинський (1905-1924 рр.). Ломинський Ф.І. народився 20 січня 1856 р. у Києві в сім'ї вчителя. Середню освіту здобув у 2 Київській гімназії. Після її закінчення, у 1876 р. вступив на медичний факультет Університету Св. Володимира. У студентські роки майбутній учений опублікував працю «До питання про поділ нервових клітин» («Исследовать путем опыта у взрослых животных и, кроме того, у зародыша – могут ли размножаться нервные клетки делением?», 1882 р.), за яку отримав золоту медаль.

Доля Федора Івановича Ломинського була складною і не легкою. Після закінчення Університету він був залишений при кафедрі гістології для підготовки до професорського звання, але через рік змушений був перейти на практичну роботу. Із 1882 по 1885 рр. Ф.І. Ломинський займався практичною діяльністю на посаді молодшого лікаря Кам'янець-Подільської губернської лікарні. Потім протягом року він навчався у Військово-медичній академії. Після закінчення Військово-медичної академії вчений успішно склав екзамен на ступінь доктора медицини. У 1890–1891 рр. Ф.І. Ломинський проходив службу у Київському військовому шпиталі. Спочатку він був призначений молодшим лікарем 30-го Драгунського Інгерманладського полку (1890-1891 рр.), а 14 січня 1891 р. переведений на службу в 130-й Херсонський піхотний полк.

У квітня 1891 р. під час засідання Товариства Київських лікарів учений представив матеріали своєї дисертації, звернувши увагу на її практичне і теоретичне значення для епідеміології, продемонструвавши при цьому відповідні препарати. Публічний захист дисертації Федора Івановича Ломинського «О паразитизме некоторых болезнетворных микробов на растениях» відбувся в Університеті Св. Володимира в березні 1891 р. Офіційними опонентами були відомі учені – П.І. Перемежко, В.В. Підвисоцький та О.Д. Павловський.

У 1891 р. вчений розпочав працювати помічником прозектора на кафедрі гістології Університету Св. Володимира, і саме з цього часу розпочалася його активна наукова і педагогічна діяльність. Через рік його було призначено прозектором кафедри гістології й ембріології, а з 1896 р. – приват-доцентом. Лише через 13 років після закінчення факультету зміг повернутися і почати читати курс, а з 1906 р. очолив кафедру гістології, якою керував 18 років.

Перед початком роботи на кафедрі гістології Ф.І. Ломинський деякий час працював на кафедрі загальної патології під керівництвом професорів Н.А. Хржонцевського та В.В. Підвисоцького. На практичних заняттях використовувалися готові мікропрепарати з анатомічної будови органів людини. Завдяки старанням завідуючого кафедрою, професора Федора Івановича Ломинського кафедра продовжувала поліпшувати свій матеріальний

стан: з'явилися нові мікротомні, мікроскопи фірми Цейс, поляризаційний мікроскоп, модерний епідіаскоп, до якого вчений власноручно виготовив низку діапозитивів і багато іншого. З'явилася перша колекція воскових ембріологічних муляжів. Продовжує розвиватися науково-дослідна школа кафедри, активізується навчально-методична робота (значно виріс штат кафедри).

У цей період Ф.І. Ломинський започаткував новий навчальний курс – «Мікроскопічна техніка». Незабаром у лабораторії з'явилися покращені мікроскопи, освітлювальні прилади до них, апарати для мікрофотографування, сучасні мікротомні тощо. Завдяки старанням завідувача кафедри гістологічна лабораторія піднялася до рівня Європейських кафедр. Покращення матеріально-технічної бази кафедри сприяло активізації навчально-методичної роботи. Незважаючи на те, що Федір Іванович Ломинський був автором невеликої кількості наукових праць, проте майже всі його дослідження мали фундаментальний характер та сприяли розвитку гістології та медицини. Основна частина наукового доробку вченого присвячена гістолого-морфологічним питанням, проте існують публікації з мікроскопічної техніки, патологічної анатомії, бактеріології (фітопатології) [1, 2].

Естафету завідування кафедрою гістології підхопив учень професора Ф.І. Ломинського видатний український нейрогістолог, професор, громадський діяч, педагог Олександр Григорович Черняхівський (1925-1929 рр.).

Олександр Григорович народився 13 листопада 1869 р. в с. Мазепинці, Васильківського повіту, Київської губернії в сім'ї парафіяльного священика. Після навчання в гімназії в м. Києві в 1893 р. закінчив медичний факультет Університету Св. Володимира.

В Університеті навчалися три брати Черняхівських. Старший і середній брати - Михайло Григорович та Євген Григорович обрали хірургію, а середній брат - Олександр Григорович - ще студентом захопився гістологією. Будучи студентом, Черняхівський О.Г. цікавився наукою і був у числі перших 11 студентів, членів клінічного товариства студентів-медиків Київського університету Св. Володимира.

Був одним із засновників в 1918 р. Українського державного університету, в якому став екстраординарним професором.

З 1918 року О.Г. Черняхівський - професор кафедри гістології та ембріології Київського медичного та Київського ветеринарно-зоотехнічного інститутів, а з 1924-го - аж до арешту їхній керівник. Працюючи одночасно в двох Київських інститутах, професор О.Г. Черняхівський був головою медичної секції Всеукраїнської академії наук (1923-1929 рр.), проводив активну науково-дослідну роботу. У 1926-1927 рр. перебував у закордонному відрядженні в Німеччині. Працював у Нейробіологічному інституті Берлінського Університету, де вдосконалював свої вміння в лабораторії А. Фохта. У Нейробіологічному інституті О.Г. Черняхівський познайомився з талановитим учнем С. Рамон-Кахалю - Лоренто де Но, який допоміг йому потрапити в Мадридський університет, де вчений мав змогу попрацювати та обмінятися досвідом з одним із найвідоміших творців нейрології С. Рамон-Кахалем. Результати наукових досліджень висвітлювалися на сторінках Кахалівського

журналу «Travaux». Пізніше, побував в Італії, Іспанії. Працював в інституті біології (у м. Даалеме) у відділенні професора Т. Петерфі, з яким ділився досвідом та вдосконалював свої знання із мікроскопічної техніки.

Олександр Григорович пройшов всі службові сходинки на кафедрі гістології та згодом очолив її. За час його керівництва кафедрою школа нейрогістології продовжує рости і міцніти. Отримані дані сприяли утвердженню та розвитку нейронної теорії. Однак нейрогістологічний напрям був не єдиним, на кафедрі вивчалися скелетні м'язи, хромосоми, сперматогенез і багато іншого. Автор праць з розвитку і становлення центральної та периферичної нервової системи. Одним із перших українських морфологів використав імпрегнацію сріблом по Гольджі-Кахалю для виявлення нервових елементів. Дослідив інервацію злоякісних пухлин, уперше описав рецепторні закінчення на ракових епітеліальних клітинах.

Науково-педагогічна діяльність О.Г. Черняхівського була в 1929 році перервана його арештом за участь у націоналістичній організації «Спілки визволення України». Він та його дружина були засуджені до п'яти років тюремного ув'язнення, але зважаючи на їхній похилий вік, були заслані з міста Києва на поселення у місто Сталіно (нині Донецьк).

Після повернення у місто Київ (1934 р.) продовжував наукові дослідження в Інституті клінічної фізіології АН УРСР.

Вніс вагомий внесок у розвиток природничих наук на території України в 1921-1929 рр. У 1918-1929 рр. Черняхівський О.Г. активно публікував свої роботи в «Українських медичних известиях» («Про наукову і популярну літературу на Україні» (1918), «Про будову тваринного та рослинного тіла» (1925), «З'їзд українських лікарів у Львові в 1924 р.» (1925), «Ф. І. Ломинський — як вчений, вчитель та громадський діяч» (1928), «Про чутливі закінчення в *sinus caroticus*, інервацію *glomus caroticum* та про закінчення *p. depressoris* у людських зародків» (1929) та ін.).

Олександр Григорович Черняхівський - один із творців української медичної термінології. Разом з Ф. А. Цешковським видали в 1925 році перший «Латино-український анатомічний словник» - «*Nomina anatomica Ucrainica*». У 1926 році він став автором першого словника ембріологічної номенклатури українською мовою - «Матеріали до ембріологічної номенклатури», крім того, він автор «Великого словника анатомічної ветеринарної термінології». Один з авторів «Російсько-українського словника» (Київ, 1920) [3].

Наступним завідувачем кафедрою став випускник Харківського медичного інституту, учень професора В.Я. Рубашкіна професор Семен Дмитрович Шахов (1930-1953 рр.). Час його керівництва співпав з другою світовою війною. Під час евакуації (1941-1943 рр.) кафедра перемістилась у дві кімнати однієї зі шкіл Челябінська. На щастя, будівлі у м. Києві збереглися і після повернення кафедра розмістилась у своєму попередньому приміщенні. Більша частина речей та приміщень були збережені від пограбування та пожежі завдяки одному з найстаріших працівників кафедри Ф.А. Назарову. Федот Антонович зробив неможливе: він зберіг фактично все, що було зали-

шено у Києві: обладнання, препарати, найціннішу бібліотеку кафедри гістології, а також майно кафедри патологічної фізіології. З 19 вересня 1941 року і до 7 листопада 1943р. Федот Антонович захищав кафедри від окупантів, розкрадачів і мародерів.

Семен Дмитрович Шахов – яскрава творча особистість, людина художньо обдарована, автор понад 60 наукових робіт з різних питань гістології та ембріології, включаючи 3 монографії. Він був прекрасним лектором, багато уваги приділяв пошуку оригінальних способів оптимізації викладання предмету (особливо з питань ембріології), розширенню арсеналу засобів наочності. Підготував 16 докторів і кандидатів наук. Саме Шаховим С.Д. було покладено початок виготовленню наочних посібників для занять співробітників кафедри із студентами. Під керівництвом професора Шахова С.Д., співробітники кафедри поглиблено вивчали процеси ембріогенезу в нормі та при патології. Був заснований ембріологічний музей кафедри, були зібрані зародки на різних етапах розвитку. Професор С.Д. Шахов приймав активну участь в організації музею, навіть колір стін був підібраний самим професором (в музеї неодноразово проводився ремонт, але колір стін зберігся і по цей день) [4].

В 1954 р. кафедру очолив професор Микола Іванович Зазибін. Микола Іванович народився 08(21) грудня 1903, м. Таганрог, в сім'ї вчителя. Після закінчення гімназії (1919 р.), вступив на медичний факультет Донського (Північно-Кавказького) університету. Будучи студентом працював служителем, препаратом, лаборантом на кафедрі гістології університету. У 1925 р. закінчив університет і був узятий асистентом на кафедру гістології. Біографія М. І. Зазибіна свідчить про його обдарованість, поєднану з працелюбністю та невтомною енергією.

Очолив кафедру гістології Івановського державного медичного інституту (ІДМІ). У 1934 році в Івановському медичному інституті була введена посада заступника директора з наукової роботи. Ним став (на громадських засадах) молодий, талановитий вчений професор Микола Іванович Зазибін. Дисертацію на здобуття вченого ступеня доктора медичних наук - «Эмбриогенез периферической нервной системы» захистив у 1935 році.

Доля відкрила йому шлях в Україну, і в 1944 році М. І. Зазибін переїхав до Дніпропетровська, де очолив кафедру гістології медичного інституту. У 1944 р. був призначений завідувачем кафедрою гістології Дніпропетровського медичного інституту. У 1952 році був обраним членом-кореспондентом Академії медичних наук СРСР. З 1954 р. по 1975 р. завідувач кафедри гістології з ембріологією Київського медичного інституту (КМІ). П'ять років був заступником ректора КМІ з наукової роботи.

Переїзд професора М.І. Зазибіна співпав з введенням в експлуатацію нового спеціально збудованого морфологічного корпусу Київського медичного інституту по Брест-Литовському шосе, 82 (нині проспект Перемоги, 34). Поступово, розвиваючись під керівництвом Миколи Івановича, кафедра стала взірцем, однією з найкращих у Радянському Союзі [5]. Також важливо зауважити, що завдяки великим зусиллям самого Зазибіна М.І. та його співробітників на кафедрі гістології Київського медично-

го інституту була створена унікальна колекція гістологічної техніки, музей історії мікроскопа, портретна галерея видатних гістологів (галерея досі знаходиться у навчальному коридорі кафедри у загальному доступі для студентів та відвідувачів кафедри). Протягом наступних років музей поповнювався новими експонатами. У музеї представлені мікроскопи XVII-XX ст. Крім того, представлені мікромтоми різної конструкції, модель електронного мікроскопа [6, 7, 8].

М.І. Зазибін став засновником нового напрямку у вітчизняній нейрогістології, присвяченого вивченню закономірностей вікових і реактивних змін периферичної нервової системи. А сама кафедра по праву вважалась і вважається передовою на Україні. М.І. Зазибін створив провідну наукову школу. Результатом цих досліджень стало продовження та розвиток наукових досліджень його учнями та послідовниками. Дослідження периферичної нервової системи продовжували учні на кафедрі гістології Київського медичного інституту, а саме К.С. Кабак, А.К. Коломійцев та інші. Студенти та молодь поважали професора, вони бачили в ньому професіонала, педагога і друга, який завжди прийде на допомогу в скрутний момент. Щоденно приходив рано-вранці на кафедру, а йшов з роботи пізно ввечері. Часто професор запрошував співробітників додому для продовження наукової бесіди. Його можна назвати останнім романтиком гістології. М.І. Зазибін прекрасно знав художню літературу, був майже професійним єгиптологом. Одночасно захоплювався рибалкою та водними видами спорту. У будь-якому товаристві Микола Іванович привертав увагу, слухати його завжди було цікаво. Всіх вражала його ерудиція та чудова пам'ять.

Починаючи з 1968 року, кафедра гістології та ембріології Київського медичного інституту є базою підвищення кваліфікації викладачів кафедр гістології медичних ВУЗів України.

Наступним завідувачим став Костянтин Степанович Кабак (1976-1992 рр.), (народився 21.05.1924 р., м. Катеринослав, нині м. Дніпропетровськ) який у своїх наукових дослідженнях підхопив естафету вивчення нервової системи, яка триває і досі. Костянтин Степанович закінчив Дніпропетровський медичний інститут (1951 р.). У 1969 році захистив докторську дисертацію на тему: "Матеріали к изучению реактивных изменений и свойств периферической нервной системы новорожденных". Костянтин Степанович був не тільки провідним гістологом, але й видатним педагогом та керівником. Професор був деканом медичного факультету (1969-1970 рр.), протягом багатьох років проректором з наукової роботи, а згодом проректором з навчальної роботи (1971-1987 рр.) Київського медичного інституту (нині Національний медичний університет імені О.О. Богомольця) [10].

Професор Костянтин Степанович Кабак – автор понад 120 наукових праць, присвячених вивченню ембріогенезу, будівлі, вікових і реактивних змін і властивостей периферичної нервової системи. Учасник другої світової війни. Нагороджений орденами Трудового Червоного Прапора, Вітчизняної війни I ступеня, «Знак Пошани» і медалями.

З 1992 року і донині кафедрою завідує член-кореспондент НАМН України, професор, д.мед.н. Юрій Богданович Чайковський. Кафедра гістології та ембріології є провідною кафедрою, на базі якої проходить курси підвищення кваліфікації професорсько-викладацький склад всіх кафедр гістології медичних університетів України. Наукове життя кафедри вражає своєю активністю та різноманіттям. Нині на кафедрі роблять нові наукові відкриття, нейрогістологічна школа продовжує своє життя в роботах учнів та послідовників, продовжуються дослідження не тільки нервової тканини, системи, але і інших систем організму, на кафедрі проводяться ембріологічні дослідження.

#### **Конфлікт інтересів.**

*Автори заявляють, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.*

#### **Джерела фінансування.**

*Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.*

#### **ЛІТЕРАТУРА**

1. Горак В. В. Професор Ф. І. Ломинський — засновник гістофізіологічного напрямку сучасної вітчизняної медицини // *Історія науки і біографістика*. — 2015. — № 1.
2. Ломинський Федір Іванович. // *Українська радянська енциклопедія: у 12 т./ за ред. М. Бажана*. — 2-ге вид. — К.: Головна редакція УРЕ, 1981. — Т.6.
3. Константиновський Г.А., Чайковський Ю.Б. Жизнь и деятельность украинского нейрогистолога О.Г.Черняховского // *Физиолог. журнал*. — 1995. — Т.41, № 1-2. — С. 122-128.
4. В. А. Ульянов, В. Е. Бреус К 110-ЛЕТИЮ Создания Кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии // *Одесский медицинский журнал*. — №4 (120). — 2010. — С. 67-70.
5. 150 лет Киевскому медицинскому институту / Е.И. Гончарук, Н.Н. Зайко, И.И. Бобрик и др. — К.: Здоровье, 1991. — С. 74-77.
6. Портретна галерея видатних гістологів/ За редакцією Ю.Б. Чайковського, Л.М. Сокурєнко. — К., 2014. — 75 с.
7. Ханаєв Л.І. М.І. Актуальні проблеми нейрогістології та нейроонтогенезу, Матеріали наукової конференції, присвяченої 90-річчю з дня народження М.І. Зазибіна. — Київ, 1994. — 85 с.
8. Чайковський Ю.Б., Шобат Л.Б. Ілюстрований каталог мікроскопів. — К., 2014. — 12 с.
9. Погорєлов Ю. В., Виноградов С. Ю. — "Николай Иванович Зазибин — основатель школы ивановских гистологов: (к 100-летию со дня рождения)" // *Морфология*. — 2003. — N4. — С. 107-109.
10. Кульчицкий К.И., Коломийцев А.К., Константиновский Г.А. Константин Степанович Кабак (К 60-летию со дня рождения) // *Архив анатомии, гистологии и эмбриологии*. — 1984. — Т. 87, № 9. — С. 108-109.

**КРАТКИЙ ОЧЕРК ИСТОРИИ СТАНОВЛЕНИЕ  
КАФЕДРЫ ГИСТОЛОГИИ И ЭМБРИОЛОГИИ  
НАЦИОНАЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО  
УНИВЕРСИТЕТА ИМЕНИ А.А. БОГОМОЛЬЦА**

*Ковалевська Е.А., Остапенко Е.В.,  
Запрывода Л.П.*

*Національний медичний університет  
імені А.А. Богомольця, г. Київ, Україна*

**Резюме.** Кафедра гистологии и эмбриологии появилась в нашем университете благодаря деятельности анатомов. Среди них весомый вклад внес В.А. Бец, которого справедливо называют ее «крестным отцом». Кафедра сначала находилась в двух аудиториях анатомического корпуса на ул. Фундуклеевской (ныне ул. Богдана Хмельницкого, 37), а впоследствии разместилась в одноэтажном доме рядом. Во время эвакуации (1941-1943 гг.) кафедре пришлось переместиться в г. Челябинск. К счастью, здания в г. Киеве были сохранены, и по возвращению кафедра разместилась в своем предыдущем помещении. При вводе в эксплуатацию морфологического корпуса Киевского медицинского института по Брест-Литовскому шоссе, 82 (ныне проспект Победы, 34) кафедра переехала в новое здание и по сей день размещается там. Каждый, кто руководил кафедрой, внес огромный вклад в ее развитие. Только благодаря их стараниям, кафедра стала образцом, одной из лучших. Выдающиеся гистологи, заведующие кафедрой: Перемежко Петр Иванович (1868-1891), Якимович Яков Никифорович (1891-1904), Ломинский Федор Иванович (1905-1924), Черняховский Александр Григорьевич (1925-1929), Шахов Семен Дмитриевич (1930-1953), Зазыбин Николай Иванович (1954-1975), Кабак Константин Степанович (1976-1992). С 1992 года и по сей день кафедрой заведует член-корреспондент НАМН Украины, профессор, д.м.н. Юрий Богданович Чайковский. На кафедре делают новые научные открытия, нейрогистологическая школа продолжает свою жизнь в работах учеников и последователей, продолжают исследования не только нервной, но и других систем организма, проводятся эмбриологические исследования.

**Ключевые слова:** кафедра гистологии и эмбриологии, история становления и развития.

**SHORT HISTORY OF DEVELOPMENT OF  
DEPARTMENT OF HISTOLOGY AND  
EMBRYOLOGY OF BOGOMOLETS  
NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY**

*E. Kovalevskaya, E. Ostapenko,  
L. Zaprivoda*

*Bogomolets National Medical University,  
Kyiv, Ukraine*

**Summary.** Department of Histology and Embryology appeared at our university through the work of anatomists. Volodymyr Betz has made an important contribution to the development, so he is fairly called "godfather". Originally, department located in two classrooms of anatomical corps on Fundukleivska str. (now it is called Bogdana Khmel'nitskogo str., 37), but then department was placed in a one-story house nearby. During the evacuation (1941-1943) department had to be moved into Chelyabinsk. Fortunately, the buildings in Kyiv have been preserved and department has returned in its previous location. When morphological building of the Kiev Medical Institute in Brest-Litovskiy highway 82 (now Peremogi Avenue, 34) was ended, department moved to a new building and is still located there. Everyone who headed the department made an enormous contribution to its development. Only through their efforts the department has become a model, one of the best. Famous histologists: Petro Peremezhko (1868-1891), Yakiv Yakymovych (1891-1904), Fedir Lomynskiy (1905-1924), Olexandr Chernyakhivskiy (1925-1929), Semen Shahov (1930-1953), Mykola Zazybin (1954-1975), Kostyantyn Kabak (1976-1992) were heads of the department. Since 1992 until now, the department has been being managed by the Corresponding member of NAMN of Ukraine, Professor, MD Yuriy Bogdanovich Chaikovskiy. New scientific discoveries is being made at the department, neyrohystological school continues its life in the works of students and followers. The study of nervous system is continuing, but other systems is being studied too; new embryological research is being held.

**Key words:** department of histology and embryology, the history of formation and development.