

Зміст

Contents

МЕДИЧНІ НАУКИ		
Експериментальна медицина		
Антонян И. М., Омельченко Е. А., Забирник А. С. Изменения гормонального статуса животных в условиях андрогенного дефицита под влиянием сингенной культуры стволовых клеток. Трекинг и флуоресцентный имиджинг клеток ex vivo/in vivo	7	Antonyan I. M., Omelchenko O. A., Zabirnik A. S. Animal Hormonal Status Changes in Androgen Deficiency (AD) Settings under Influence of Stem Cells Syngeneic Culture. Cellular Tracking and Fluorescence Imaging ex vivo/in vivo
Гуранич С. П., Воронич-Семченко Н. М., Гуранич Т. В. Прооксидантно-антиоксидантний статус пульпи зубів та слизової оболонки ротової порожнини щурів із експериментальним йододефіцитом та інсулінорезистентністю	16	Huranych S. P., Voronych-Semchenko N. M., Huranych T. V. Prooxidant-Antioxidant Status of Dental Pulp and Lining of Oral Cavity of Rats with Experimental Iodine Deficiency and Insuline Resistance
Кармазіна І. С., Аль-Ріхані Х. Цитокини та С-реактивний білок – триггери дисбалансу системи гемостазу при запаленні	21	Karmazina Irina, Al-Rihani Hady Cytokines and C-Reactive Protein-Trigger of Imbalance of the Hemostasis System during Inflammation
Колішецька М. А., Регеда М. С. Роль порушень метаболізму оксиду азоту для патогенезу розвитку експериментальної бронхіальної астми	26	Kolishetska M. A., Regeda M. S. The Role of Disorders of Metabolism of Nitric Oxide for Pathogenesis of Experimental Bronchial Asthma
Кухлевський Ю. І. Вплив функціонального навантаження на структуру та якість кісткової тканини коміркових відростків нижньої щелепи у молодих осіб	31	Kukhlevskiy Yu. I. Effect of Functional Exertion on Mandibular Alveolar Bone Structure and Quality of Young People
Мар'єнко Н. І., Степаненко О. Ю. Фрактальний аналіз білої речовини півкуль мозочка людини	38	Maryenko N. I., Stepanenko A. Yu. Fractal Analysis of White Matter of The Human Cerebellum Hemispheres
Похил С. І., Торяник І. І., Тимченко О. М., Чигиринська Н. А., Костиця І. А., Круглова Т. А., Данильченко С. І. Застосування диференційної діагностики шкірних проявів бартонельозу (перуанської бородавки) у сучасній клініко-лабораторній практиці	44	Pokhyl S. I., Torianyk I. I., Tymchenko O. M., Chyhyrinska N. A., Kostyria I. A., Kruhlova T. A., Danylchenko S. I. The Use of Differential Diagnostics of Skin Development of Bartonellosis (Peru Wart) in Modern Clinical and Lab Practice
Рыкова Ю. А., Шупер В. А. Характеристика массы лёгких крыс неполовозрелого возраста под ингаляционным воздействием на дыхательную систему толуола	49	Rykova Yu. A., Shuper V. A. Peculiarities of Lungs Mass of Immature Rats by Inhalation of Toluene
Хміль Д. О., Міщенко А. В., Костенко В. О. Роль NO-синтази і аргінази у механізмах окисно-нітративного стресу в шкірі щурів за умов надлишкового надходження в організм нітрату натрію	54	Khmil' D. O., Mishchenko A. V., Kostenko V. O. Role of NO-Synthase and Arginase in Mechanisms of Oxidative / Nitrate Stress in Skin of Rats under Excessive Sodium Nitrate Intake

Клінічна медицина

Баусова О. Б., Власенко О. В., Трач О. О. Межсистемные психологические особенности в процессе адаптации	60	Bausova O. B., Vlasenko O. B., Trach O. O. Intersystemic Psychological Peculiarities in Process of Adaptation to Education of Students
Ващук Н. А., Пруденко М. Ю., Глоба Н. С., Курбель А. А. Изменение состояния сердечно-сосудистой системы у лиц с различной степенью метеочувствительности	66	Vaschuk N. A., Prudenko M. U., Hloba N. S., Kurbel A. A. Changes of State of Cardio-Vascular System in People with Different Levels of Meteosensitivity
Исаева И. Н., Макарова Е. М., Литовченко Е. В., Воронова Д. И. Расстройства приема пищи у девушек молодого возраста	71	Isaeva I. N., Makarova E. M., Litovchenko K. V., Voronova D. I. Eating Disorders in Young Women
Кочина М. Л., Демин Ю. А., Ковтун Н. М., Каплин И. В. Особенности интерференционных картин глаз при горизонтальном косоглазии	74	Kochina M. L., Demin Yu. A., Kovtun N. M., Kaplin I. V. Peculiarities of Interferential Pictures of Eyes at Horizontal Heterotropy
Маслова Н. М. Контрастно-чувствительная характеристика зрительной системы детей разных возрастных групп	82	Maslova N. M. Contrast and Sensory Peculiarities of Visual System in Children of Different Age
Пандікідіс Н. І., Жубрікова Л. О., Колеснікова О. В. Особливості адаптації показників кардіогемодинамічної системи у студентів-медиків до фізичних навантажень	87	Pandikidis N. I., Zhubrikova L. A., Kolesnikova O. V. Features of Adaptation of Cardiohemodynamics Indices of Medical Students to Physical Exertion
Песоцкая Л. А., Глухова Н. В., Лакиза Т. В., Симонова Т. А., Писаревская О. В. Оценка физиологического состояния компонентов крови с использованием метода регистрации газоразрядного свечения	94	Pesotskaya L., Glukhova H., Lakiza T., Simonova T., Pisarevskaya O. Assessment of the Physiological State of the Blood Components using the Method of Registration of a Discharge Luminescence
Повстяный В. А., Песоцкая Л. А., Глухова Н. В., Евдокименко Н. М. Особенности газоразрядного свечения жидкости из Ахиллова сухожилия и изменений отдельных ее компонентов	102	Povstyanyi V. A., Pesotskaya L. A., Glukhova N. V., Yevdokimenko N. M. The Characteristics of Gas-Discharge Glow of a Liquid from the Achilles Tendon and Changes of Individual Components in the late
Сериков К. В. Изменение показателей серотонинергической и нитроксидаергической систем на стадиях развития общего адаптационного синдрома у больных с ишемическим инсультом	109	Serikov K. Changes of Indicators of Serotonergic and Nitroxidergic Systems at the Stages of Development of the General Adaptation Syndrome in Patients with Ischemic Stroke
Сокол Е. Н., Ковалёв М. М., Глоба А. А., Зленко В. В. Психофизиологические особенности адаптации к электромагнитному излучению радиочастотного диапазона у людей с разным	113	Sokol E. N., Kovalyov M. M., Hloba A. A., Zlenko V. V. Psycho-physiological Peculiarities of Adaptation to Electromagnetic Radiation of Radiofrequency Wave Band in People with Different Types of
Сомкина Е. А., Чеснакова Д. Д., Глоба Н. С., Ващук Н. А. Адаптация лиц с разным уровнем метеочувствительности к физическим нагрузкам	118	Somkina E. A., Chesnakova D. D., Hloba N. S., Vaschuk N. A. Adaptation of People with Different Meteosensitivity Levels to Physical Exertion

Чернобай Л. В., Макарова К. М. Дослідження міжсистемної інтеграції в процесі адаптації до психоемоційного стресу в умовах фізичних навантажень	122	Chernobay L. V., Makarova K. M. Research of Intersystem Integration in Process of Adaptation to Psycho-Emotional Stress in Conditions of Physical Exertion
Чернякова А. Е., Оспанова Т. С., Кармазина И. С. Аллергический ринит и качество жизни пациентов с бронхиальной астмой	128	Cherniakova A. E., Ospanova T. S., Karmazina I. S. Allergic Rhinitis and Quality of Life in Patients with Bronchial Asthma
Шаламай У. П., Воронич-Семченко Н. М. Вплив легкого йододефіциту та латентного залізодефіциту на тип реакції серцево-судинної системи дітей на фізичне навантаження	133	Shalamay U. P., Voronych-Semchenko N. M. Influence of Mild Iodine Deficiency and Latent Iron Deficiency on the Type of Reaction of Cardiovascular System in Physical Activity
Стоматологія		
Ватаманюк М. М. Особенности клинической картины ротовой полости та психологических изменений у пациентов герiatricного віку з повною відсутністю зубів при ускладнених клінічних умовах для протезування	138	Vatamaniuk M. M. Features of Clinical Pictures of the Mouth and Psychological Mutations in Patients of Geriatric Age with Complete Lack of Teeth with Complex Clinical Conditions for Prosthetics
Ревич В. О., Антоненко М. Ю. Метаболічне та структурне підґрунтя змін функціональної активності тканин пародонта за розвитку генералізованого пародонтиту у осіб молодого віку	143	Revych V. A., Antonenko M. Yu. Metabolic and Structural Basis of Changes in the Functional Activity of Periodontal Tissues in the Development of Generalized Periodontitis in Young Adults
Фізіологія труда і спорта		
Кальниш В. В., Пашковский С. Н., Стасишин Р. О. Пути совершенствования психофизиологического отбора и мониторинга профессионально важных качеств операторов	149	Kalnysh V. V., Pashkovsky S. M., Stasyshyn R. O. The Ways of Improving the Psychophysiological Selection and Monitoring of Professionally Important Qualities of Operators
Огляди літератури		
Васильев Д. В., Чернобай Л. В., Васильева О. В. Антифосфолипидный синдром: клиника и генетика тромботических проявлений	161	Vasylyev D. V., Chernobay L. V., Vasylieva O. V. Antiphospholipid Syndrome: Clinical Features and Genetics of Thrombotic Manifestations
Карпукхіна Ю. В. Значення дихальних вправ під час фізичної реабілітації для осіб з вадами слуху	168	Karpukhina Yu. The Importance of Breathing Exercises during Physical Rehabilitation for People with Hearing Disorder
Литвинов В. С., Мищенко А. Н., Мищенко А. М., Литвинова О. Н. К вопросу о роли <i>Toxoplasma gondii</i> в развитии шизофрении	172	Lytvynov V. S., Mischenko V. S., Mischenko M. M., Lytvynova O. M. To the Issue of the Role <i>Toxoplasma gondii</i> in the Development of Schizophrenia
Потий Д. А., Татарко С. В., Снегирь А. Г., Прокопенко А. А., Лиман Л. А. Изучение возможностей пластичности моторной коры головного мозга у больных после инсульта (обзор литературы)	177	Potiy D. A., Tatarko S. V., Snehryr A. H., Prokopenko A. A., Lyman L. A. Study of Ability of Plastic Motor of Cerebral Cortex in Patients after Stroke (Literature Review)
Хламанова Л. І., Северилова М. Д., Ткаченко Ю. В. Морфофункціональні особливості апоптозу, проблеми та перспективи застосування апоптозу в сучасній медицині	185	Khlananova L. I., Severylova M. D., Tkachenko Yu. V. Morphofunctional Features of Apoptosis, Issues and Perspectives of Apoptosis Usage in Modern Medicine

БІОЛОГІЧНІ НАУКИ		
Бесчасний С. П. Вплив рекомбінантного інтерферону альфа на електричну активність і метаболізм ізольованого серця	193	Beschasnyi S. P. Influence of Recombinant Interferon Alfa on Electric Activity and Isolated Heart Metabolism
Годлевський П. М., Пінчук В. Ф. Використання «якірців повзучих» в оздоровленні та фізичному розвитку	200	Hodlevskyi P. M., Pinchuk V. F. The Use of «Tribulus Terrestris» in Health Improvement and Physical Development
Дичко О. А. Вплив розробленої комплексної реабілітаційної програми на рівень адаптаційного напруження дітей зі сколіозом віком 7–16 років	204	Dychko E. A. The Impact of the Comprehensive Rehabilitation Program on the Level of Adaptive Pressure of Children with Scoliosis of 7–16 Years Old
Жилкова Є. С., Феськов В. О., Сомова О. В., Феськов О. М., Федота О. М. Ефект фрагментації днк у сперматозоїдах на розвиток ембріонів при використанні допоміжних репродуктивних технологій	209	Zhylkova I., Feskov V., Somova O., Feskov O., Fedota O. The effect of sperm DNA fragmentation on the development of embryos in assisted reproductive technologies
Завадська М. М. Вікові особливості швидкості письма у дітей з різним рівнем сформованості графомоторних навичок	214	Zavadska M. M. Age Peculiarities of the Writing Speed of Children with Different Formation Level of Graphomotor Skills
Климець Г. В., Іскра Р. Я. Вплив цитрату ванадію на білковий обмін у крові щурів з алоксан-індукованим діабетом	219	Klymets H. V., Iskra R. Ja. The Effect of Vanadium Citrate on the Metabolism of Proteins in Rats' Blood with Alloxan-Induced Diabetes Mellitus
Коваленко С. О. Характеристика та теоретичні основи методів аналізу варіабельності серцевого ритму	223	Kovalenko S. O. Characteristics and Theoretical Foundations of Methods to Analyze Heart Rate Variability
Макашова О. Є., Зубова О. Л., Зубов П. М., Мігунова Р. К., Бабійчук Л. О. Кріоконсервування гемопоетичних прогеніторних клітин кордової крові в кріозахисних середовищах, що містять різні концентрації ДМСО та антиоксидантів	234	Makashova O. Ye., Zubova O. L., Zubov P. M., Mihunova R. K., Babichuk L. A. Cryopreservation of Cord Blood Hematopoietic Progenitor Cells in Cryoprotective Media Containing Various Concentrations of DMSO and Antioxidants
Пилипенко С. В. Транспорт води і електролітів через епітелій ободової кишки та експресія CFTR каналів у щурів після 28-ми днів введення омепразолу	239	Pylypenko S. Transport of Water and Electrolytes through Epithelium of Colon and Expression CFTR of Canals in Rats after 28-day Intake of Omeprazole
Ткаченко В. М., Комісова Т. Є. Фізичний розвиток нащадків-щурів, виношених в умовах хронічної тютюнової інтоксикації їхніх батьків	246	Tkachenko V. M., Komisova T. Ye. Physical Development of Offspring Rats which were Born during Chronic Tobacco Intoxication of their Parents
Храбко М. І., Тесарівська У. І., Долайчук О. П., Цап М. М., Фаріон О. В. Ріст і розвиток самиць F ₀ і самців F ₁ щурів та обмінні процеси в крові за дії лимонної кислоти	252	Khrabko M. I., Tesarivska U. I., Dolaichuk O. P., Tsap M. M., Farion O. V. Growth and Development of Female F ₀ and Male F ₁ Rats and Metabolic Processes in their Blood under the Influence of Citric Acid
Шкуропат А. В. Морфологічні зміни еритроцитів вагітних різних триместрів	258	Shkuropat A. V. Morphological Changes of Erythrocytes of Pregnant Women of Different Trimesters

УДК 616.697-092.9-02:546.48'131

¹Антонян И. М., ²Омельченко Е. А., ²Забирник А. С.

ИЗМЕНЕНИЯ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА ЖИВОТНЫХ В УСЛОВИЯХ АНДРОГЕННОГО ДЕФИЦИТА ПОД ВЛИЯНИЕМ СИНГЕННОЙ КУЛЬТУРЫ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК. ТРЕКИНГ И ФЛУОРЕСЦЕНТНЫЙ ИМИДЖИНГ КЛЕТОК EX VIVO/IN VIVO

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования

²ООО «Вирола», г. Харьков

torak@list.ru

Мужской возрастной гипогонадизм – распространенная причина бесплодных браков (понижение уровня тестостерона). Лечение проводится посредством гормонзаместительной терапии, которая имеет ряд ограничений. Целью исследования была проверка альтернативного метода с использованием клеток стромы костного мозга (КСКМ). В ходе эксперимента доказано, что метод приводит к необратимым позитивным изменениям гормонального статуса у подопытных животных на фоне модельной патологии. Трекинг КСКМ показал, что после введения они направляются в межканальцевое пространство тестикул и равномерно распределяются в указанном пространстве, сохраняя свою жизнеспособность до 28 дней.

Ключевые слова: возрастной гипогонадизм; тестостерон; трекинг; клетки стромы костного мозга.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Исследование было проведено в рамках НИР Харьковской медицинской академии последипломного образования «Розробка та удосконалення ефективності діагностичних і терапевтичних технологій при хірургічних захворюваннях нирок і сечовивідних шляхів і чоловічої репродуктивної системи», № гос. регистрации 0198U002627.

Введение. Демографическая проблема является одной из наиболее острых в современном обществе. Ее составляющие лежат как в социальной плоскости, так и в медицинском поле. По данным ВОЗ количество бесплодных браков составля-

ет 8–18 %, в Украине – 17–19,5 % [1]. При этом около 45 % случаев приходится на мужское бесплодие [2.].

Причин, приводящих к мужскому бесплодию, существует много, но одной из наиболее распространенных является возрастной андрогенный дефицит (ВАД). Патогенез этого состояния связан с понижением уровня основного мужского гормона – тестостерона (Т).

В одном из исследований в США, HIM study, изучалась частота встречаемости гипогонадизма у мужчин старше 45 лет. При оценивалась и демографическая составляющая, и сопутствующие заболевания [3].

Т.о., вероятность проявления гипогонадизма оказалась достоверно высокой: артериальная гипертензия (1,84), гиперлипидемия (1,47), сахарный диабет (2,09), ожирение (2,38), заболевания простаты (1,29) хроническая обструктивная болезнь легких (1,40) [3].

Максимальное содержание Т у мужчин наблюдается в 25–30 лет. По данным Massachusetts Male Aging Study (MMAS) концентрация общего Т, начиная с 30–35-летнего возраста снижается на 0,8 %, а биодоступного Т – на 2–3 % каждый год. Такое гормональное изменение вызывает возникновение различных патологий в различных органах и тканях. Как следствие, происходит снижение качества жизни пациентов. Одним из его проявлений является эректильная дисфункция (ЭД) [4].

Если концентрация Т в молодости невысокая (нижняя граница содержания общего Т составляет

12 нмоль/л), то после 30 лет может начаться развитие возрастного гипогонадизма. В последствии снижении уровня сывороточного Т растёт от 7 % (40–60 лет) и до 35 % (старше 80 лет). Как правило, в возрасте 60–70 лет концентрация общего Т не превышает 12 нмоль/л.

Таким образом, логично признать, что излечение заключается в восстановлении необходимого уровня гормона. Традиционно подобная коррекция проводится посредством гормонзаместительной терапии (ГЗТ). В целом, применение ГЗТ направлено на сохранение у мужчин вторичных половых признаков, улучшение сексуальной функции, поддержание хорошего самочувствия, сохранение минеральной плотности костной ткани и позитивное влияние на кардиометаболические показатели, т. е. коррекцию основных симптомов гипогонадизма.

Наличие клинических симптомов гипогонадизма и низкий уровень Т, подтвержденный лабораторными исследованиями, являются показанием для назначения ГЗТ. Монотерапия препаратами Т может быть эффективна в лечении ЭД у мужчин, страдающих гипогонадизмом. Но такая стратегия более эффективна для восстановления либидо, чем ЭД.

ГЗТ способствует повышению сексуальной активности у мужчин с гипогонадизмом, появлению более частых сексуальных мыслей и фантазий, увеличению частоты и продолжительности ночных эрекций. Наблюдается улучшение роста волос в некоторых андрогензависимых зонах, увеличиваются мышечная масса и сила, и уменьшается объем жировой ткани, отмечается увеличение минеральной плотности костной ткани.

На сегодня разработаны эффективные препараты, которые производятся в различных лекарственных формах и широко представлены на украинском фармрынке [5].

Однако любая заместительная фармакотерапия также имеет ряд ограничений и чревата различными побочными эффектами. Кроме того, она создает неудобство необходимостью постоянного приема препарата.

Терапия Т требует соблюдения определенных условий и мер предосторожности:

- осуществление мониторинга на наличие новообразований – УЗИ простаты до, во время и после курсовой ГЗТ;
- мониторинг уровней ПСА, гемоглобина и гематокрита;
- оценка активности печеночных ферментов;
- мониторинг почечных параметров.

Следует также учитывать, что применение ГЗТ не всегда допустимо. Такая терапия невозможна у следующих групп пациентов:

- пограничный уровень ПСА;
- изменение консистенции предстательной железы при пальцевом ректальном исследовании;
- увеличение объема и изменение структуры предстательной железы при УЗИ и верифицированным диагнозом рака простаты;
- андрогензависимая карцинома молочной железы;
- опухоли печени в анамнезе;
- уровень гематокрита более 52%;
- не компенсированной сердечной недостаточности (увеличение отеков);
- наличием обструктивного апноэ во сне, так как оно может усиливаться.

Вышесказанное свидетельствует о необходимости поиска альтернативных путей коррекции АД. Особенно, если речь идет о мужчинах среднего возраста. Для них необходимость постоянного применения лекарственных препаратов создает дискомфорт, т.к. снижает качество жизни пациента.

Попытки заменить фармакотерапию биологическими регенеративными методами ведутся давно, однако в последнее время количество работ, посвященных разработке данных методов, возросло в десятки раз. Наиболее популярными являются использование клеток стромы костного мозга (КСКМ), т.к. они могут быть получены от взрослых особей для аутотрансплантации [6, 7]. Сегодня клетки стромы активно используются в регенеративной медицине (диабет, инфаркт миокарда, лейкемия, комбустиология и т.д.). Логично предположить, что использование КСКМ имеет достаточно преимуществ:

- однократное введение;
- при их использовании не возникает побочных эффектов;
- нет необходимости постоянного мониторинга биохимических показателей и тестостерона.

Хороший терапевтический эффект обусловлен высокой способностью КСКМ к пролиферации, дифференцированию, самообновлению.

В нашем эксперименте речь идет о локальной трансплантации сингенных клеток у крыс, т.к. трансплантация аутологических клеток затруднена из-за малых размеров подопытных объектов. При этом следует обратить внимание на то, что эффективность такой трансплантации зависит от способности клеток регенерировать поврежденные ткани, и их способности мигрировать в поврежденные органы.

Нами был проведен ряд экспериментов на крысах, в которых вначале была воспроизведена модель АД с помощью $CdCl_2$, которая была стабильной, и при отсутствии терапии – необратимой

[8, 9, 10]. Одним из путей оценки полученного результата являлась оценка гормонального статуса подопытных животных.

При проведении последующей серии экспериментов проводилось одностороннее интратестикулярное введение КСКМ в различных количествах. В результате было показано, что подобный путь введения, даже при максимальном количестве клеток, является малоэффективным [11].

Таким образом, целью последующей серии экспериментов являлось оценка эффективности двустороннего введения КСКМ в различных количествах, а также трекинг введенных клеток.

Однако при использовании КСКМ необходимо удостовериться в том, что клетки мигрировали к своей цели. Существуют, разумеется, косвенные методы: упомянутая выше оценка гормонального состояния подопытных животных, гистологические исследования и т.д. [12].

Так как нам не удалось обнаружить в литературе достоверной информации о распределении трансплантированных КСКМ в тканях семенников при их введении, было принято решение о визуальном подтверждении присутствия введенных клеток в тканях яичек и продолжении их жизнедеятельности, что было бы наиболее убедительным аргументом при проведении подобных экспериментов. Для оценки приживления КСКМ в организме реципиента необходимо проводить трекинг (от англ. tracking – отслеживание) клеток после их трансплантации [13, 14]. Экспериментальные методы предусматривают использование специальных красителей или меток [15].

Одним из распространенных методов визуализации клеток при трансплантации является применение зеленого флуоресцентного белка – GFP, полученного из медузы *Aequorea victoria*. Данный метод относится к категории оптического имиджинга с использованием экзогенных маркеров. Этот белок в его стабилизированном и усиленном варианте является наиболее широко используемым флуоресцентным репортером в биологических и медицинских исследованиях. Всего к настоящему времени клонировано около 200 генов флуоресцентных белков (FPs) и хромопротеинов (CPs) [16]. При флуоресцентной визуализации (флуоресцентном имиджинге – ФИ) зондирующее излучение определенной длины волны возбуждает флуоресцентные молекулы-мишени (флюорофоры), способные в ответ испускать фотоны с большей длиной волны, которые регистрируются детектором [17].

В последние десятилетия трансгенные мыши определенных клеточных линий, экспрессирующие GFP в тканях всего организма, были широко ис-

пользованы в экспериментах с применением люминисцентной микроскопии. Например, MMTV – GFP мышей использовали для визуализации клеток молочной железы и опухолей [18, 19].

Метод выявления трансплантированных клеток по GFP прост и информативен [19]. Известно, что применение гена GFP в качестве экзогенного метчика с целью визуализации трансплантированных клеток позволяет отслеживать трекинг клеток-трансплантантов в течение длительного времени в отличие от методов с применением других метчиков [19]. Применение данного метода окрашивания также позволит судить об интенсивности функционирования клеток.

Использование зеленого флуоресцентного белка (GFP) является оптимальным методом для того чтобы получить быструю и эффективную метку клеток и провести трекинг *in vivo*.

Цель исследования – изучение изменения гормонального статуса животных на фоне введения сингенных клеток стромы костного мозга; визуализация трекинга вводимых клеток.

Материалы и методы исследования. Модель АД воспроизводили с помощью $CdCl_2$ на половозрелых самцах крыс. Эффективная доза токсина, вызывающая необратимые изменения, была подобрана в ходе предыдущих экспериментов. Она составила 150 мкг/100 г массы тела животного. Доза является достаточной для воспроизведения модели, т.е. возникновения эндокринной патологии в организме самцов крыс, но не является летальной [8, 9, 10].

Содержание животных и эксперименты проводились согласно положений «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментов и других научных целей» (Страсбург, 1985), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», утвержденных Пятым национальным конгрессом по биоэтике (Киев, 2013).

Для подбора эффективного количества клеток для двустороннего интратестикулярного введения в эксперименте использовалось 5 групп животных: интактная группа (ИГ); группа экспериментальной патологии (ЭП); 3 группа – животные-реципиенты, которым вводили клетки в количестве по 80000 клеток в каждое яичко; 4 группа – животные-реципиенты, получавшие клетки в количестве по 100000 в каждое яичко и 5 группа – животные-реципиенты, получавшие клетки в количестве 200000 в каждое яичко. Клетки вводились на 7 суток после введения токсина.

Оценка эффективности действия введенной КСКМ проводилась по показателям гормонального статуса животных: тестостерон (Т), фолликулосте-

мулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ), андрогенный индекс (АИ). Оценка всех показателей проводилась на 28 сутки эксперимента.

КСКМ были получены согласно разработанной методики [20].

Костный мозг выделяли из бедренных костей сингенных самцов крыс. Суспензию клеток костного мозга отмывали дважды в растворе Хэнкса центрифугированием при 1000 об/мин в течение 10 мин. Осадок ресуспендировали в среде DMEM/F12 (1/1) (Sigma) с добавлением 20% фетальной бычьей сыворотки (Sigma), 2mM L-Глутамин (Sigma) и 50 мкг/мл гентамицина. Посевная концентрация составляла 1 млн кл./см² культурального сосуда. Через 24 часа культивирования среду с неприкрепившимися клетками удаляли и трижды промывали сосуд раствором Хэнкса для того, чтобы удалить кроветворные клетки костного мозга. К прикрепленным ко дну сосуда клетками добавляли свежую культуральную среду и культивировали клетки стромы при 37°C и 5% CO₂ в CO₂-инкубаторе. Затем продолжали культивировать клетки еще 10–12 дней до образования клеточного монослоя, меняя среду каждые 3 суток.

За основу процедур для получения перманентно экспрессирующих GFP культур КСКМ был взят протокол лаборатории D. Trono (École Polytechnique Fédérale de Lausanne, Швейцария) [21].

Для трансфекции использовали клетки линии НЕК (Human Embryonic Kidney) 293T. В качестве векторов использовали 3 плазмиды (2 пакующих и одна несущая ген GFP).

Клетки НЕК 293T культивировали на среде DMEM, 10% FBS, 2 mM глутамин. За день до трансфекции клетки рассеивали в чашку Петри (10 см²) по 2,5×10⁶ на чашку. На следующий день осуществляли трансфекцию. Использовали метод кальций – фосфатной трансфекции: изотонический раствор, содержащий буфер HEPES, фосфат и плазмиды смешивали с CaCl₂. При этом образовывался осадок из частиц фосфата кальция и ДНК, размер которых лежит в нанометровом диапазоне. Суспензию добавляли к культуре клеток, которые поглощали частицы путем фагоцитоза и начинали производить репликативно-дефектные вирусы. Собирали супернатант с культуральных флаконов, где проходила трансфекция через каждые 12–24 часа. Затем этот супернатант добавляли к культуре КСКМ и культивировали 3–4 суток. Химерный вирус включался в геном клеток и начиналась экспрессия белка GFP, что подтверждалось свечением клеток.

Мы проводили сравнение титра вирусов в зависимости от используемых реактивов для транс-

фекции (Sigma, USA / AppliChem GmbH, Germany). Метод был оптимизирован для использования именно КСКМ. Мы провели сравнение 3 методов концентрации лентивирусных частиц: сбор культуральной среды в период наиболее интенсивного продуцирования вирусных частиц, концентрация общего супернатанта путем осаждения в комплексе с ПЭГ-6000; ультрацентрифугирование общего супернатанта при 79 000g.

Проведение микроскопии проводилось с помощью микроскопа Olympus X71. Использованное увеличение: окуляр ×10, объектив ×40, ×60. Полоса возбуждения 510–560 нм, полоса люминесценции 500–570 нм.

Для введения животным КСКМ снимали с культурального флакона путем последовательной инкубации в растворе Версена и трипсина. Отмывали культуральную среду путем центрифугирования и переносили в транспортную среду. Количество клеток подсчитывали с помощью камеры Горяева.

Также было проведено сравнение оптимального соотношения клетки/вирусные частицы во время заражения и, соответственно, процента зараженных клеток.

Трекинг трансплантированных клеток проводился как *ex vivo*, так и *in vivo*. Для трекинга *ex vivo* нами изымались семенники животных, куда немедленно трансплантировались клетки, после чего органы подвергались заморозке. Из замороженных препаратов органов готовились препараты для исследования.

Результаты исследования и их обсуждение.

Через 28 дней после однократного введения животным токсина в дозе 150 мг/кг веса животного были выявлены следующие изменения гормонального статуса животных (**табл.**): содержание Т снизилось на 58,5 %, содержание ФСГ повысилось на 35,0 %, ЛГ – на 18,3 %, ГСПГ – на 126,6 %, АИ снизился на 83,6 %.

Введение клеток в количестве 80 000 клеток в 3 группе привело к улучшению гормонального статуса животных (**табл.**). При сравнении с ЭП наблюдались следующие изменения: содержание Т увеличилось на 23,1 %, содержание ФСГ снизилось на 27,5 %, ЛГ – на 6,7 %, ГСПГ – на 45,0 %, АИ вырос на 14,6 %.

Если сравнивать полученные результаты из ИГ, то можно увидеть следующее: уровень Т оказался меньшим на 35,5 %, содержание ФСГ превышало содержание в ИГ на 7,5 %, ЛГ – на 11,7 %, ГСПГ – на 81,5 %, АИ был меньше на 69,0 %. Изменения, которые наблюдались после введения КСКМ в количестве 80 000 в 3 группе в каждое яичко были намного более позитивными, чем результаты, полученный после введения животным даже

Показатели гормонального статуса крыс на модели поражения CdCl_2 при двустороннем интратестикулярном введении КСКМ

	Т, нмоль/л	ФСГ, нг/мл	ЛГ, нг/мл	ГСПГ, нмоль/л	АИ, %
ИГ	23,4 ± 2,0	4,0 ± 0,1	6,0 ± 0,1	95,3 ± 8,1	28,7 ± 3,4
ЭП	9,7 ± 0,7*	5,4 ± 0,1*	7,1 ± 0,1*	215,9 ± 11,4*	4,7 ± 0,4*
3 группа	15,1 ± 1,3**	4,3 ± 0,1**	6,7 ± 0,1**	173,0 ± 9,1**	8,9 ± 0,7**
4 группа	19,0 ± 1,4**	4,0 ± 0,1**	6,6 ± 0,1**	136,1 ± 10,7**	15,0 ± 1,2**
5 группа	22,6 ± 1,6**	3,9 ± 0,1**	6,0 ± 0,1**	85,0 ± 7,9**	32,6 ± 4,9**

Примечания: * – достоверное отличие от ИГ; ** – достоверное отличие от ЭП.

максимального количества клеток, 200000 клеток, в одно яичко.

Гормональный эффект, полученный после двустороннего интратестикулярного введения подопытным животным клеток в количестве 100 000 и 200 000, в 4й и 5й группах оказался более выраженным (табл.). После введения животным клеток в количестве 100 000 отмечены следующие изменения по сравнению с группой ЭП: содержание Т увеличилось на 39,7 %, содержание ФСГ снизилось на 35,0 %, ЛГ – на 8,3 %, ГСПГ – на 83,7 %, АИ увеличился на 35,9 %. При сравнении полученных результатов с ИГ мы наблюдались следующие изменения: дефицит Т составил 18,8 %, содержание ФСГ не отличалось от ИГ, содержание ЛГ оказалось больше на 10,0 %, ГСПГ – на 42,8 %, АИ – ниже на 4,8 %.

Интратестикулярное введение клеток в количестве 200 000 привело к наиболее позитивным изменениям: содержание Т увеличилось на 55,1 % по сравнению с ЭП, содержание ФСГ снизилось на 37,5 %, ЛГ – на 18,3 %, ГСПГ – на 37,4 %, АИ увеличился на 97,2 %. При сравнении полученных результатов с ИГ был показано следующее: содержание Т оказалось несколько ниже, чем в ИГ – на 3,4 %, содержание ФСГ – на 2,5 %, содержание ЛГ не отличалось от ИГ, ГСПГ – ниже на 10,8 %, АИ оказался выше на 13,6 %.

Сравнение результатов, полученных после введения клеток в количестве 80 000 и 100 000 клеток КСКМ было показано следующее: содержание Т после введения КСКМ в количестве 100 000 оказалось больше на 16,7 % по сравнению с группой, получившей КСКМ в количестве 80 000, АИ – на 21,3 %, содержание ФСГ – меньше на 7,4 %, ЛГ – на 1,7 %, ГСПГ – на 38,7 %.

При сравнении результатов в группах животных, получивших клетки КСКМ в количестве 80 000 и 200 000, получены такие результаты: содержание Т в группе животных, получивших 200 000 клеток, оказалось больше на 32,1 %, АИ – больше на 82,6 %, содержание ФСГ – на 10,0 %, ЛГ – на 11,7 %, ГСПГ – на 92,3 %.

При сравнении результатов в группах подопытных животных, получивших клетки КСКМ в количе-

стве 100 000 и 200 000, было показано: содержание Т в группе животных, которые получили клетки КСКМ в количестве 200 000, оказалось больше на 15,4 %, АИ – на 61,3 %, содержание ФСГ – больше на 2,5 %, ЛГ – на 10,0 %, ГСПГ – на 53,6 %.

Выявленный от использования КСКМ эффект имеет несомненные перспективы для использования в биологии и медицине. Однако возникает логичный вопрос о механизме восстанавливающего действия клеток в яичках, ответ на который можно получить при проведении трекинга трансплантированных клеток после их введения в яички животных. Эта процедура была нами проведена с помощью описанной выше технологии с использованием флуоресцентного имиджинга (рис. 1).

Для получения исходной картины распределения клеток, нами был проведен эксперимент *ex vivo*, результат которого представлен на рис. 2. Методологически введение клеток осуществлялось вдоль длинной оси яичка путем трехкратной инокуляции при обратном ходе иглы. Сразу же после этой манипуляции, яички были подвергнуты заморозке.

Серия экспериментов *ex vivo* продемонстрировала, что КСКМ распределяется вдоль инъекционного канала крупными скоплениями. При этом они визуализировались только в межканальцевом пространстве.

Ни рис. 3 показано, что на 1е сутки после введения КСКМ были обнаружены в межканальцевом пространстве яичек. Флуоресцентный имиджинг свидетельствует о том, что клетки распределились в этом пространстве более равномерно, по сравнению с результатами, полученными *ex vivo* (рис. 2) и определяются на значительном расстоянии от места инъекции. Т.е., на поперечных срезах замороженных яичек определялись клетки, которые через 24 часа мигрировали на значительное расстояние от места инокуляции и достаточно равномерно распределялись в межканальцевом пространстве. Инъекционный канал не определяется.

На рис. 4 продемонстрировано, что на 28-е сутки эксперимента также наблюдается флуоресцентное свечение, хотя и не столь интенсивное, как *ex vivo* и в 1-е сутки после трансплантации.

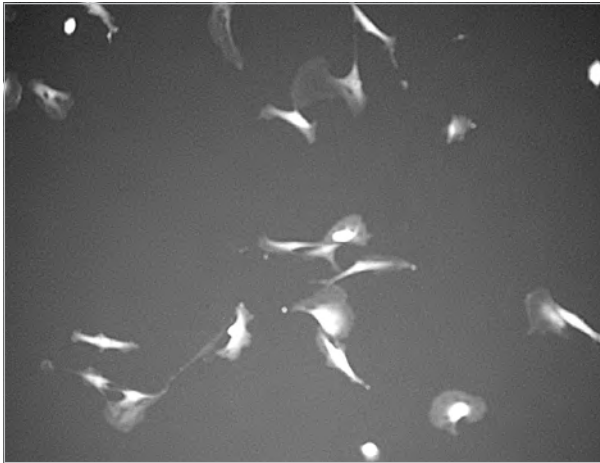


Рис. 1. Культура КСКМ, експресуюча GFP.
Об. 25×.

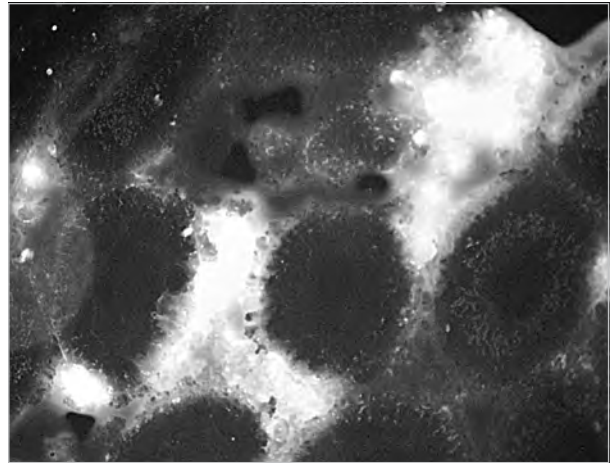


Рис. 2. Распределение КСКМ, меченных по GFP, после их интратестикулярного введения *ex vivo*.
Об. 60×.

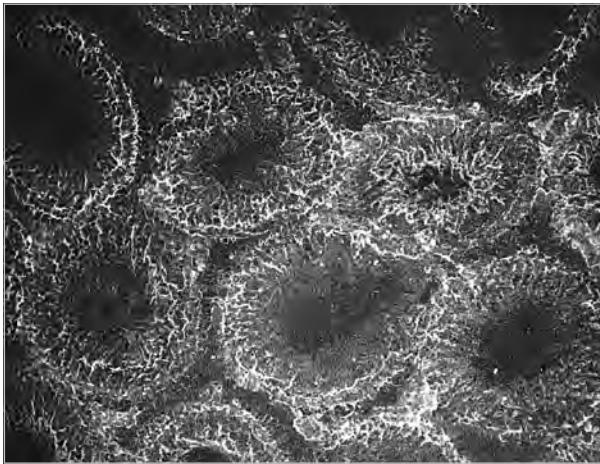


Рис. 3. Распределение КСКМ, меченных по GFP, на 1-е сутки после интратестикулярной трансплантации. Об. 60×.

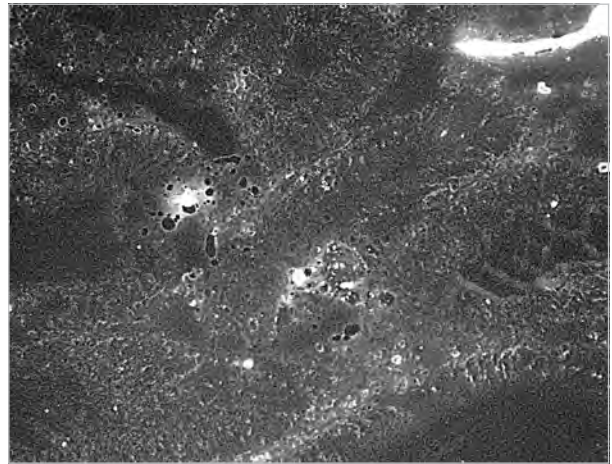


Рис. 4. Распределение КСКМ, меченных по GFP, на 28-е сутки после интратестикулярного введения КСКМ. Об. 60×.

Данные этого трекинга свидетельствует о том, что введенные нами клетки остаются жизнеспособными и присутствуют только в межканальцевом пространстве яичек и, исходя из результатов по оценке гормонального статуса животных, проявляют специфическую активность в посттрансплантационный период, стимулируя гормональную активность тестикул.

Т.о., показано, что модифицированная нами методика с использованием реактива производителя Sigma класса Biotechnology Grade позволяет получить на 40 % больший титр вируса. Трансфекция КСКМ лентивирусными частицами, концентрированными с помощью ПЭГ-6000, позволила получить высокий процент зараженных клеток и удобную форму хранения вируса при -70°C .

Наиболее эффективной оказалась концентрация лентивирусных частиц с помощью ультрацентрифугирования: токсичность была невысокая, а результат – оптимальным среди всех предложен-

ных вариантов. В результате была получена специфическая линия клеток, способных продуцировать трансфекционные агенты – репликативно дефектные лентивирусы.

Выводы. В результате проведенных экспериментов было доказано, что двустороннее интратестикулярное применение КСКМ в количестве 200000 клеток приводит к позитивному изменению гормонального статуса у подопытных животных на фоне модельной патологии АД, что является свидетельством регенерации в семенниках крыс.

Был создан банк КСКМ с экспрессией GFP, который может быть использован для исследования трекинга клеток в семенниках. Данная культура может применяться в прикладных методах флуоресцентного имиджинга при проведении трансплантации.

В ходе эксперимента с помощью КСКМ меченных по GFP и флуоресцентной микроскопии при трансплантации в ткани реципиента было показа-

но, что после введения *in vivo* клетки направляются в межканальцевое пространство тестикул. Дальнейшее наблюдение показало, что клетки равномерно распределяются в указанном пространстве и сохраняют свою жизнеспособность до 28 дней.

Перспективой дальнейших исследований станет разработка метода визуализации вводимых клеток для их трекинга.

Литература

1. Kozub M. M. Auxiliary reproductive techniques in women with infertility following surgery for tubal pregnancy / M. M. Kozub, V. M. Olkhovska // *Int. medical J.* – 2015. – № 4. – P. 42–46.
2. Lytvynets Ye. A. Value sexually transmitted infections in development and complications of acute epididymitis / Ye. A. Lytvynets, V. R. Balabanyk // *Male health.* – 2012. – № 1. – P. 8–10
3. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study / [T. Mulligan, M.F. Frick, Q.C. Zuraw et al.] // *Int. J. Clin. Pract.* – 2006. – Vol. 60 (7). – P. 762–769.
4. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study / H.A. Feldman, C. Longcope, C.A. Derby // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002 – Vol. 87 (2). – P. 589–598.
5. Kirilyuk M. Late-onset androgen deficiency syndrome in males. Modern approaches to diagnosis and treatment / M. Kirilyuk // *Clinical endocrinology and endocrinology surgery.* – 2013. – № 3 (44). – P. 61–68.
6. Охоботов Д. А. Влияние культур, обогащенных стволовыми клетками, на сперматогенез при экспериментальном двухстороннем крипторхизме : автореф. дис. на соискание научной степени канд. мед. наук. : спец. 14.00.40 «Урология» / Д. А. Охоботов. – М., 2008. – 36 с.
7. Miroshnikov Ya. O. Umbilical blood transplantation in treatment of spermatogenesis disorders at male sterility / Ya. O. Miroshnikov // *Medical psychology.* – 2010. – № 4. – P. 91–93.
8. Антонян И. М. Изучение ферментов перекисного окисления липидов в эксперименте по подбору эффективной дозы хлорида кадмия для создания модели мужского бесплодия у самцов крыс / И. М. Антонян // *Проблемы сучасної науки та освіти.* – 2009. – № 4. – С. 66–69.
9. Антонян И. М. Определение эффективной концентрации кадмия хлорида для создания модели необратимого бесплодия у самців крыс / И. М. Антонян // *Проблемы сучасної науки та освіти.* – 2010. – № 1. – С. 48–50.
10. Антонян І. М. Вплив різних доз $CdCl_2$ на масу статевих органів щурів при створенні моделі вторинного андрогенного дефіциту / І. М. Антонян // *Експериментальна та клінічна фізіологія та біохімія.* – 2013. – № 1. – С. 13–20.
11. Антонян І. М. Визначення ефективної кількості стобурових клітин та методу введення для корекції гормональної дисфункції в експерименті на самцях щурів / І. М. Антонян // *Проблемы сучасної науки та освіти.* – 2010. – № 4. – С. 74–76.
12. Современные методы визуализации стволовых клеток *in vivo* (обзор) / [А. В. Мелешина, Е. И. Черкасова, М. В. Ширманова и др.] // *СТМ.* – 2015. – Т. 7, № 4. – С. 174–188.
13. Locating the stem cell niche and tracing hepatocyte lineages in human liver / [T. G. Fellous, S. Islam, P. J. Tadrour et al.] // *Hepatology.* – 2009. – Vol. 49. – P. 1655–1663.
14. Meirelles Lda S. In search of the *in vivo* identity of mesenchymal stem cells / Lda S. Meirelles, A. I. Caplan, N. B. Nardi // *Stem Cells.* – 2008. – Vol. 26 (9). – P. 2287–2299.
15. Скуратов А. Г. Методики трекинга трансплантированных мезенхимальных стволовых клеток в организме реципиента / А. Г. Скуратов, А. Н. Лызикив, Д. Р. Петренев // *Проблемы здоровья и экологии.* – 2014. – № 4 (42). – С. 84–89.
16. Fluorescent proteins: physical-chemical properties and application in cell biology / [O. V. Stepanenko, V. V. Verkhusha, I. M. Kuznetsova et al.] // *Cytology.* – 2007. – Vol. 49, № 5. – P. 395–420.
17. Современные методы визуализации стволовых клеток *in vivo* (обзор) / [А. В. Мелешина, Е. И. Черкасова, М. В. Ширманова и др.] // *СТМ.* – 2015. – Т. 7, № 4. – С. 174–188.
18. GFP expression in the mammary gland for imaging of mammary tumor cells in transgenic mice / [Ahmed Fayyaz, Jeffrey Wyckoff, Y. L. Elaine et al.] // *Cancer Res.* – 2002. – Vol. 62, – P. 7166–7169.
19. Сравнение различных методов выделения, мечення и трансплантации звёздчатых клеток печени крысы / [А. К. Шафигуллина, А. А. Трондин, Г. Р. Бурганова и др.] // *Сборник трудов Института Фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия* – 2013. – Т. VIII, № 3. – С. 147–151.
20. Технології виділення клітин строми кісткового мозку людини, розмноження *in vitro* та індукції в нервові клітини та остеобласти: Метод. рек. / [О. А. Щегельська, Ю. Ю. Микилинський, О. А. Омельченко та ін.]. – Харків, 2004. – С. 7–10.
21. Barde I. Production and titration of lentiviral vectors, in *Current protocols in neuroscience* / I. Barde, P. Salmon, D. Trono // *Current Protocols.* – 2010. – Chapter 4. – Unit 4.21. doi: 10.1002/0471142301.ns0421s53.

References

1. Kozub MM, Olkhovska VM. Auxiliary reproductive techniques in women with infertility following surgery for tubal pregnancy. *Int medical J.* 2015;4:42–6.
2. Lytvynets YeA, Balabanyk VR. Value sexually transmitted infections in development and complications of acute epididymitis. *Male health.* 2012;1:8–10.
3. Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC, et al. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. *Int J Clin Pract.* 2006;60(7):762–9.
4. Feldman HA, Longcope C, Derby CA. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):589–98.
5. Kirilyuk M. Late-onset androgen deficiency syndrome in males. Modern approaches to diagnosis and treatment. *Clinical endocrinology and endocrinology surgery.* 2013;3(44):61–8.
6. Okhobotov DA. Vliyanie kul'tur, obogashchennykh stvolovymi kletkami, na spermatogenez pri eksperimental'nom dvukhstoronnem kriptorkhizme [avtoreferat]. M., 2008. 36 s.
7. Miroshnikov YaO. Umbilical blood transplantation in treatment of spermatogenesis disorders at male sterility. *Med psychology.* 2010;4:91–3.
8. Antonyan IM. Izucheniye fermentov perekisnogo okisleniya lipidov v eksperimente po podboru effektivnoy dozy khlorda kadmiya dlya sozdaniya modeli muzhskogo besplodiya u samtsov kryss. *Problemi suchasnoy nauki ta osviti.* 2009;4:66–9.
9. Antonyan IM. Opredeleniye effektivnoy kontsentratsii kadmiya khlorda dlya sozdaniya modeli neobratimogo besplodiya u samtsov kryss. *Problemi suchasnoy nauki ta osviti.* 2010;1:48–50.
10. Antonyan IM. Vpliv riznikh doz CdCl₂ na masu statevikh organiv shchuriv pri stvorenni modeli vtornnogo androgen-nogo defitsitu. *Yeksperimental'na ta klinichna fiziologiya ta biokhimiya.* 2013;1:13–20.
11. Antonyan IM. Vznachennya yefektivnoy kil'kosti stoburovikh klitin ta metodu vvedennya dlya korektsii gormonal'noy disfunktsii v yeksperimenti na samtsyakh shchuriv. *Problemi suchasnoy nauki ta osviti.* 2010;4:74–76.
12. Meleshina AV, Cherkasova EI, Shirmanova MV, i dr. Sovremennyye metody vizualizatsii stvolovykh kletok in vivo (obzor). *STM.* 2015;7(4):174–88.
13. Fellous TG, Islam S, Tadrous PJ, Elia G, Kocher HM, Bhattacharya S, Mears L, Turnbull DM, et al. Locating the stem cell niche and tracing hepatocyte lineages in human liver. *Hepatology.* 2009;49:1655–63.
14. Meirelles Lda S, Caplan AI, Nardi NB. In search of the in vivo identity of mesenchymal stem cells. *Stem Cells.* 2008;26(9):2287–99.
15. Skuratov AG, Lyzikov AN, Petrenov DR. Metodiki trekinga transplantirovannykh mezenkhimal'nykh stvolovykh kletok v organizme retsipyenta. *Problemy zdorov'ya i ekologii.* 2014;4(42):84–9.
16. Stepanenko OV, Verkhusha VV, Kuznetsova IM, et. Al. Fluorescent proteins: physical-chemical properties and application in cell biology. *Cytology.* 2007;49(5):395–420.
17. Meleshina AV, Cherkasova EI, Shirmanova MV, i dr. Sovremennyye metody vizualizatsii stvolovykh kletok in vivo (obzor). *STM.* 2015;7(4):174–88.
18. Fayyaz Ahmed, Jeffrey Wyckoff, Elaine YL, et al. GFP expression in the mammary gland for imaging of mammary tumor cells in transgenic mice. *Cancer Res.* 2002;62:7166–9.
19. Shafigullina AK, Trondin AA, Burganova GR, i dr. Sravneniye razlichnykh metodov vydeleniya, mecheniya i transplantatsii zvozdchatykh kletok pecheni krysy. *Sbornik trudov Instituta Fundamental'noy meditsiny i biologii Kazanskogo (Privolzhskogo) federal'nogo universiteta. Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya.* 2013;VIII(3):147–51.
20. Shchegele'ska OA, Mikulins'kiy YuYu, Omechenko OA, ta in. Tekhnologii vidilennya klitin stromi kistkovogo mozku lyudini, rozmnozheniya in vitro ta induktsii v nervovii klitini ta osteoblasti: Metod. rek. Kharkiv, 2004. c 7–10.
21. Barde I, Salmon P, Trono D. Production and titration of lentiviral vectors, in *Current protocols in neuroscience.* Current Protocols. 2010. Chapter 4:Unit 4.21. doi: 10.1002/0471142301.ns0421s53.

УДК 616.697-092.9-02:546.48'131

ЗМІНИ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСУ ТВАРИН В УМОВАХ АНДРОГЕННОГО ДЕФІЦИТУ ПІД ВПЛИВОМ СІНГЕННОЇ КУЛЬТУРИ СТОББУРОВИХ КЛІТИН. ТРЕКІНГ ТА ФЛУОРЕСЦЕНТНИЙ ІМІДЖІНГ КЛІТИН EX VIVO/IN VIVO

Антонян І. М., Омельченко О. А., Забірник А. С.

Резюме. Чоловічий віковий гіпогонадизм – поширена причина безплідних шлюбів (зниження рівня тестостерону). Лікування проводиться шляхом гормонзамісної терапії, яка має ряд обмежень. Метою дослідження була перевірка альтернативного методу з використанням клітин строми кісткового мозку (КСКМ). Від час експерименту доведено, що метод призводить до незворотних позитивних змін гормо-

нального статусу у піддослідних тварин на тлі модельної патології. Трекінг КСКМ показав, що після введення вони спрямовуються в міжканальцевий простір тестикул і рівномірно розподіляються в зазначеному просторі, зберігаючи свою життєздатність до 28 днів.

Ключові слова: віковий гіпогонадізм; тестостерон; трекінг; клітини строми кісткового мозку.

UDC 616.697-092.9-02:546.48'131

ANIMAL HORMONAL STATUS CHANGES IN ANDROGEN DEFICIENCY (AD) SETTINGS UNDER INFLUENCE OF STEM CELLS SYNGENEIC CULTURE. CELLULAR TRACKING AND FLUORESCENCE IMAGING EX VIVO/IN VIVO

Antonyan I. M., Omelchenko O. A., Zabirnik A. S.

Abstract. The age-related male hypogonadism is one of the most common causes of infertile marriage in Ukraine. The pathogenesis of this condition is bound to decrease of the level of testosterone (T), the main masculine hormone. The peak levels of T observed in males 25–30 years of age. According to MMAS data the general T concentration declines by 0,8% per year starting from 30–35 years of age, while biologically accessible T level decreases at the rate of 2–3 % annually.

As such, it would be logical to consider that treatment is the restoration of required hormone level. Traditionally the correction is achieved by hormone replacement therapy (HRT). However, any kind of replacement pharmacotherapy also assumes the number of limitations, and potential for adverse events development. Additionally, there is an inconvenience of permanent medications intake.

The T-therapy demands the strict adherence to certain conditions and precautions. The above stated clearly indicates the necessity of search for alternative ways of AD correction. The most popular method is an application of bone marrow stromal cells (BMSC), since they can be harvested from adult individual for further autotransplantation.

Our experimental work describes the local transplantation of syngeneic cells in rats. We conducted a number of experiments on rats reproducing at first the AD model by administration of CdCl₂, which was permanent and irreversible without therapy.

We assessed the hormonal status in animals within the experiment, as well as conducted the tracking of involved BMSC marked with green fluorescent protein (GFP). 28 days upon single injection of toxin in the dose of 150 mg/kg of weight the following changes in animals' hormonal status were observed: the rate of T-level decline decreased; the FSH, LH and GnRH levels increased; the improvement of free androgen index (FAI).

The bilateral intratesticular injection of 200 000 cells resulted in the most positive outcome: the T-level increased by 55.1% comparing to experimental model of disease; the FSH level decreased by 37.5%, the LH level decreased by 18.3% and the GnRH level decreased by 37.4%; FAI increased by 97.2%.

The comparing of the results obtained with those in the intact group revealed the following: T-level was slightly lower by 3.4% than in the intact group; the FSH level was 2.5% lower than in the intact group; the LH levels were equal for both groups; the GnRH level was 10.8% lower than in the intact group; FAI was 13.6% higher than in the intact group.

The study of tracking of GFP-marked BMSC both *ex vivo* and *in vivo* revealed that cells spread equally along their intratesticular inoculation. The assessment was done immediately after BMSC injection *ex vivo*, and on Day 1 and Day 28 of the experiment in order to confirm cells presence in the testicles of animals under experiment.

The conducted experiments prove that bilateral intratesticular BMSC injection in the dose of 200 000 per each testicle results in the most positive outcome in correction of experimental Age-related Androgen Deficiency model.

We created the cell bank of BMSC with GFP expression which can be used for the research of tracking of cells in testicles. Our cell culture can be utilized in applied methods of fluorescence imaging at the time of transplantation. Also, it was demonstrated that after injection *in vivo* the cells migrate into intercanalicular space of the testicles and spread in there equally maintaining the vitality for up to 28 days.

Keywords: age-related male hypogonadism; testosterone; trekking; bone marrow stromal cells.

Стаття надійшла 30.03.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 516.314.18+16.311+616-092.9+546.15+616.379-008.64

Гуранич С. П., Воронич-Семченко Н. М., Гуранич Т. В.

ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНИЙ СТАТУС ПУЛЬПИ ЗУБІВ ТА СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ ЩУРІВ ІЗ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ЙОДОДЕФІЦИТОМ ТА ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

guranichtanja@ukr.net

Відомо, що у патогенезі захворювань пародон- та ключове місце посідає оксидативний стрес. По- рушення функції щитоподібної залози та інсуліно- резистентність здатні потенціювати запально- дегенеративні процеси тканин пародонта. Тому метою дослідження було вивчення прооксидантно- антиоксидантного статусу пульпи зубів та слизової оболонки ротової порожнини щурів із йододефіци- том та інсулінорезистентністю. У результаті дослі- дження встановлено, що за даних експеримента- льних умов відмічається активація перекисного окиснення біосубстратів із одночасним виснажен- ням антиоксидантних резервів. У тварин із інсулі- норезистентністю дані зміни були більше вираже- ними, що може бути наслідком негативного впливу надлишку глюкози на перебіг метаболічних проце- сів у досліджуваних тканинах.

Ключові слова: пероксидація; йододефіцит; інсулінорезистентність; пульпа зуба; слизова обо- лонка ротової порожнини.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження проведені в рам- ках НДР «Метаболічні основи впливу есенціальних мікроелементів на забезпечення структурного і функціонального гомеостазу щитоподібної зало- зи», № держ. реєстрації ОІІІU000871.

Вступ. У патогенезі захворювань пародонта ключове місце посідає зміна процесів мікроцирку- ляції, клітинного дихання, імунологічного статусу клітин, порушення обмінних процесів у них. Відпо- відно до сучасних уявлень, у ролі неспецифічної ланки розвитку таких порушень виступає саме ок- сидативний стрес. На сьогоднішній день доведено, що перекисному окисненню піддаються не тільки ліпіди, а насамперед, білки плазматичних мем- бран. Загалом негативний ефект продуктів перок- сидації у клітинах пов'язаний із тим, що окиснені білки та ліпіди є джерелом вільних радикалів, які виснажують запаси клітинних антиоксидантів [2]. Це зумовлено високою біологічною активністю спо- лук, що утворюються, а також комплексом систем-

них перебудов метаболізму, змінами характеру міжклітинних та міжсистемних взаємодій, які вони регулюють.

Із даних літератури відомо, що гіпотиреоїдна дисфункція потенціює запальні та дегенеративні процеси тканин пародонта [6]. З іншого боку, у па- цієнтів із парадонтитом відзначається тенденція до зниження функціональної здатності щитоподібної залози. Не менш суттєвих змін зазнають тканини пародонта за умов інсулінорезистентності (ІР). Ок- сидативний стрес за таких умов виникає в резуль- таті аутоокиснення глюкози, неферментативного глікозилювання, послаблення антиоксидантного захисту (АОЗ) та посиленого потоку електронів через дихальний ланцюг унаслідок підвищеного внутрішньоклітинного метаболізму глюкози. На сьогодні його розглядають як універсальний меха- нізм, що об'єднує основні біохімічні шляхи токсич- ного впливу гіперглікемії [5].

Мета дослідження. Вивчити в експерименті прооксидантно-антиоксидантний статус пульпи зубів та слизової оболонки ротової порожнини (СОРП) щурів із йододефіцитом (ЙД) та ІР.

Матеріали та методи дослідження. Дослі- дження проведені на 60 щурах-самцях масою 150– 180 г, які були розділені на дві дослідні групи. Щу- рам 1-ї дослідної групи (n=30) моделювали стан ЙД, для досягнення якого тварин утримували на йододефіцитній дієті протягом 45-ти днів [1]. Щу- рам 2-ї дослідної групи (n=30) відтворювали ІР шляхом додавання до питної води 10 % розчину фруктози протягом 8-ми тижнів [7]. Евтаназію тва- рин здійснювали шляхом декапітації під кетаміно- вим знечуленням (100 мг/кг маси тіла). Процеси пероксидації у пульпі зубів та СОРП оцінювали за рівнем дієнових кон'югатів – ДК, активних продук- тів, які реагують на тіобарбітурову кислоту – ТБК- АП [5] та окисних модифікацій білків – ОМБ [4]. АОЗ характеризували за активністю каталази (К), церулоплазміну (Цп), супероксиддисмутази (СОД), глутатіонпероксидази (ГП) та глутатіонредуктази (ГР) та насиченістю трансферину залізом (НТр)

сироватки крові [3]. Для порівняння аналогічні показники визначали у 30 інтактних тварин (контрольна група), яких утримували в умовах стандартного харчового раціону, звичайного температурного та світлового режиму віварію.

Усі досліді проводили у відповідності до законодавства України [Закон України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» / Відомості Верховної Ради України. – 2006. – № 27. – с. 230], правил Європейської Конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних дослідженнях та з іншою науковою метою [European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe, Strasbourg, 1986. – 53 p.].

Кількісні результати дослідження аналізували за допомогою пакету математичних програм StatisticSoft 7,0 з використанням t-критерію Стюдента. Статистично достовірною вважали різницю при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

У тварин із ЙД спостерігали переважну активацію процесів перекисної деструкції ліпідів. Так, у гомогенаті пульпи щурів 1-ї дослідної групи відмічали зростання вмісту ДК у два рази ($p < 0,05$), ТБК-АП – на 78,9 % ($p < 0,05$) у порівнянні з аналогічними показниками тварин контрольної групи. Більш вираженими були зміни у гомогенаті СОРП. Зокрема, вміст ДК зріс у вісім разів ($p < 0,05$), а ТБК-АП – на 70,7 % ($p < 0,05$) щодо вихідних даних. Натомість, перекисне окиснення білків (ПОБ) зазнало вірогідних змін лише у гомогенаті пульпи зубів. Так, вміст більшості фракцій ОМБ збільшився у 2,0–2,8 рази ($p < 0,02$) щодо аналогічних показників інтактних тварин. Такі результати можуть характеризувати акумуляцію вільних радикалів у пульпі зубів як наслідок уповільнення їх утилізації за умов ЙД (табл. 1).

Зміни процесів пероксидації ліпідів у тварин із ІР були різнонаправленими. Зокрема, у гомогенаті пульпи зубів щурів 2-ї дослідної групи відмічали зростання вмісту ТБК-АП на 86,8 % ($p < 0,001$) щодо вихідних показників. Аналогічна тенденція спостерігалася у гомогенаті СОРП, де вміст ДК та ТБК-АП зріс у 15,4 рази ($p < 0,001$) та 2,4 рази ($p < 0,001$) щодо аналогічних

Таблиця 1 – Зміни вмісту дієнових кон'югатів (ДК) та ТБК-активних продуктів (ТБК-АП) у пульпі зубів і слизовій оболонці ротової порожнини (СОРП) щурів із йододефіцитом (ЙД) та інсулінорезистентністю (ІР) ($M \pm m$)

Група тварин	ДК, ум.од.	
	Пульпа зубів	СОРП
Інтактні тварини (n=30)	0,07±0,005	0,04±0,01
1-ша дослідна група (ЙД, n=30)	0,14±0,001 ^{##}	0,32±0,12*
2-га дослідна група (ІР, n=30)	0,03±0,002 ^{##} $p_{1-2} < 0,001$	0,62±0,02 ^{##} $p_{1-2} < 0,05$
ТБК-АП, нмоль/мл		
Інтактні тварини (n=30)	0,38±0,03	0,99±0,14
1-ша дослідна група (ЙД, n=30)	0,68±0,05 ^{##}	1,69±0,24*
2-га дослідна група (ІР, n=30)	0,71±0,02 ^{##}	2,38±0,18 ^{##} $p_{1-2} < 0,05$

Примітки: * $p < 0,05$; ^{##} $p < 0,001$ щодо даних аналогічних показників у інтактних тварин;
р із арабськими цифрами – достовірна різниця між показниками відповідних дослідних груп.

показників інтактних тварин. Така динаміка вказує на переважне накопичення у досліджуваних тканинах кінцевих продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). Активація ПОБ була співнапрявленою. Так, у гомогенатах пульпи зубів і СОРП спостерігали зростання більшості фракцій ОМБ у 4,0–7,3 рази ($p < 0,05$) щодо контрольних даних. Отримані результати дають можливість припустити, що надмірна кількість глюкози, яка накопичується за умов ІР посилює агресивну дію вільних радикалів як на ліпідний, так і на білковий компонент клітинної мембрани (табл. 2).

При проведенні порівняльного аналізу процесів ПОЛ у тварин 1-ї та 2-ї дослідних груп встановлено

Таблиця 2 – Окиснювальна модифікація білків (опт.од./г білка) у пульпі зубів і слизовій оболонці ротової порожнини (СОРП) щурів із йододефіцитом (ЙД) та інсулінорезистентністю (ІР) ($M \pm m$)

	E ₃₅₆ , нм	E ₃₇₀ , нм	E ₄₃₀ , нм	E ₅₃₀ , нм
	ОМБ, пульпа зубів			
Інтактні тварини (n=30)	0,1±0,009	0,08±0,04	0,08±0,008	–
1-ша дослідна група (ЙД, n=30)	0,20±0,004 ^{##}	0,22±0,003 [#]	0,17±0,002 ^{##}	0,15±0,005
2-га дослідна група (ІР, n=30)	0,59±0,16* $p_{1-2} < 0,05$	0,58±0,15 [#] $p_{1-2} < 0,05$	0,26±0,06*	0,04±0,01 $p_{1-2} < 0,001$
ОМБ, СОРП				
Інтактні тварини (n=30)	0,13±0,012	0,14±0,011	0,09±0,01	0,007±0,003
1-ша дослідна група (ЙД, n=30)	0,14±0,04	0,16±0,04	0,12±0,05	0,01±0,002
2-га дослідна група (ІР, n=30)	0,80±0,24* $p_{1-2} < 0,05$	0,82±0,21 [#] $p_{1-2} < 0,01$	0,36±0,08* $p_{1-2} < 0,05$	0,03±0,009*

Примітки: * $p < 0,05$; [#] $p < 0,02$; ^{##} $p < 0,001$ щодо даних аналогічних показників у інтактних тварин; р із арабськими цифрами – достовірна різниця між показниками відповідних дослідних груп.

активацію ліпопероксидації у тварин із ІР, на що вказує зростання вмісту ДК та ТБК-АП відповідно на 93,8 % ($p_{1-2}<0,05$) та на 40,8 % ($p_{1-2}<0,05$) у порівнянні з аналогічними показниками щурів із ЙД. Натомість, у гомогенаті пульпи зубів щурів 2-ї дослідної групи відмічали зменшення вмісту ДК на 78,6 % ($p_{1-2}<0,001$) у порівнянні з аналогічними показниками щурів 1-ї дослідної групи. Варто зазначити, що ПОБ зазнало маніфестації в усіх досліджуваних тканинах. Так, у гомогенатах пульпи зубів і СОРП спостерігали зростання більшості фракцій ОМБ у 2,6–5,7 раза ($p_{1-2}<0,05$) у порівнянні з аналогічними показниками тварин із ЙД.

Активність пероксидації супроводжувалася перерозподілом активності ферментів АОЗ. Зокрема, у щурів 1-ї дослідної групи відмічали зниження активності ГП та ГР – на 42,1 % ($p<0,05$) та на 76,5 % ($p<0,05$) відповідно щодо вихідних показників, що вказує на виснаження антиоксидантних резервів за умов ЙД. Натомість, у тварин із ІР спостерігали різнонапрямлені зміни системи протирадикального захисту. Так, активність К була меншою на 66,7 % ($p<0,05$) із одночасним зростанням активності ГП

на 63,2% ($p<0,05$) у порівнянні з аналогічними показниками щурів контрольної групи. У той же час, спостерігали зростання активності ГП та ГР у 3,9 раза ($p_{1-2}<0,01$) та у 6,3 раза ($p_{1-2}<0,01$) у тварин із ІР щодо відповідних показників щурів 1-ї дослідної групи (табл. 3).

Висновок і перспективи подальших досліджень. За умов ЙД у гомогенатах пульпи зубів і СОРП спостерігається активація процесів перекисного окиснення ліпідів на тлі зниження активності ферментів АОЗ. Моделювання ІР супроводжується більш інтенсивними змінами киснезалежних процесів у досліджуваних тканинах із одночасною інтенсифікацією вільнорадикальної деструкції не лише ліпідів, а й білків. Вважають, що окиснення протеїнів є більш надійним маркером окиснен-залежних пошкоджень тканин, оскільки ОМБ більш стабільні, порівняно з продуктами ліпопероксидації. Активність ферментів глутатіонової системи у тварин із ІР може бути результатом мобілізації антиоксидантів, що спрямована на нейтралізацію надмірної кількості вільних радикалів, що і стане метою подальших досліджень.

Таблиця 3 – Зміни активності антиокиснювальних ензимів сироватки крові у щурів із йододефіцитом (ЙД) та інсулінорезистентністю (ІР) ($M\pm m$)

Група тварин	Каталаза, мг H_2O_2 / мл	Супероксид-дисмутаза, МО на 1 мг Hb	Глутатіонпероксидаза, мкмоль / 1мг Б	Глутатіонредуктаза, нмоль/хв. мг Б	Церулоплазмін, ум. од.	Насиченість трансферину залізом, ум. од.
Інтактні тварини (n=30)	10,85±1,78	35,50±6,99	0,19±0,03	0,17±0,05	56,49±21,43	0,41±0,08
1-ша дослідна група (ЙД, n=30)	9,27±3,34	32,00±1,41	0,08±0,03*	0,04±0,02*	42,96±14,79	0,42±0,06
2-га дослідна група (ІР, n=30)	3,61±2,60*	28,00±1,00 $p_{1-2}<0,05$	0,31±0,04* $p_{1-2}<0,01$	0,25±0,05 $p_{1-2}<0,01$	37,71±1,60	0,37±0,01

Примітки: * $p<0,05$ щодо даних аналогічних показників у інтактних тварин;
р із арабськими цифрами – достовірна різниця між показниками відповідних дослідних груп.

Література

- Воронич-Семченко Н. М. Зміни процесів вільнорадикального окиснення ліпідів та білків, антиоксидантного захисту у щурів із гіпофункцією щитоподібної залози на тлі дефіциту йоду та міді / Н. М. Воронич-Семченко, Т. В. Гуранич // Фізіологічний журнал. – 2014. – Т. 60, № 4. – С. 30–39.
- Вохминцева Л. В. Функциональная активность нейтрофилов у крыс с воспалительным процессом в пародонте на фоне пониженной функции щитовидной железы / Л. В. Вохминцева, С. С. Рымарь, Н. Н. Маянская // Стоματοлогия. – 2009. – № 2. – С. 4–7.
- Гнатуш А. Р. Антиоксидантный эффект природных полифенольных комплексов винограда у сітківці ока щурів зі цукровим діабетом індукованим стрептозотоцином / А. Р. Гнатуш, В. Р. Дрель, А. Я. Яланецький [та ін.] // Біологічні студії. – 2011. – Т. 5, № 1. – С. 61–72.
- Дубинина Е. Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток: (жизнь и смерть, созидание и разрушение). Физиологические и клиничко-биохимические процессы / Е. Е. Дубинина. Спб. : «Мед. Пресса», 2006. – 397 с.
- Соколюк Т. В. Дослідження впливу діакамфу на оксидативний стрес за умов експериментального цукрового діабету та метаболічного синдрому / Т. В. Соколюк, Н. І. Горбенко, С. І. Мерзлікін // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2009. – Т. 4, № 2. – С. 105–109.
- Хороз Л. М. Кисневозалежний метаболізм слизової оболонки альвеолярного відростка в патогенезі захворювань пародонту при гіпофункції щитоподібної залози / Л. М. Хороз, І. М. Лукович // AML. – 2009. – № XV. – С. 17–20.

7. Шупрович А. А. Порухення обміну сечової кислоти у щурів з експериментальним інсулінорезистентним синдромом, індукованим фруктозою / А. А. Шупрович, Н. М. Гуріна, О. В. Корпачева-Зінич // Фізіологічний журнал. – 2011. – Т. 57, № 1. – С. 72–81.

References

1. Voronych-Semchenko NM, Guranych TV. Changes of processes of free radical oxidation of lipids and proteins, antioxidant defense in rats with hypofunction of thyroid gland on the background of iodine and copper deficit. *Physiological journal*. 2014;60(4):30–9.
2. Vokhminceva LV, SS Rymar, Maianaika NN. Functional activity of neutrophils in rats with inflammatory process in periodontal on the background of hypofunction of thyroid gland. *Stomatology*. 2009;2:4–7.
3. Gnatush AR, Drel VR, Ialaneckyy AI, Mizin VI, Zagoruyko VA, Gerzhykova VG, et al. Antioxidant effect of natural phenolic complexes of grapes in the retina of rats with diabetes, induced by streptozotocin. *Biological studio*. 2011;5(1):61–72.
4. Dubinina EE. Products of oxygen metabolism in the functional activity of cells: (life and death, creation and destruction). *Physiological, clinical and biochemical processes*. St. Petersburg, Russia: Medical Press; 2006. 397 p.
5. Sokoliuk TV, Gorbenko NI, Merzlikin SI. The influence of diacamp on oxidative stress under the experimental diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Ukrainian journal of clinical and laboratory medicine*. 2009;4(20):105–9.
6. Skoroz LM, Lukovych IM. Oxygen dependent metabolism of alveolar bone process in the pathogenesis of periodontal disease in case of hypofunction of thyroid gland. *AML*. 2009;XV:17–20.
7. Shuprovych AA, Gurina NM, Korpachova-Zinych OV. Violation of uric acid metabolism in rats with experimental insulin resistant syndrome induced by fructose. *Physiological journal*. 2011;57(1):72–81.

УДК 516.314.18+16.311+616-092.9+546.15+616.379-008.64

ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНЫЙ СТАТУС ПУЛЬПЫ ЗУБОВ И СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ЙОДОДЕФИЦИТОМ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ

Гуранич С. П., Воронич-Семченко Н. Н., Гуранич Т. В.

Резюме. Известно, что в патогенезе заболеваний пародонта ключевое место занимает оксидативный стресс. Нарушение функции щитовидной железы и инсулинорезистентность способны усиливать воспалительно-дегенеративные процессы тканей пародонта. Поэтому целью исследования было изучение прооксидантно-антиоксидантного статуса пульпы зубов и слизистой оболочки ротовой полости крыс с йододефицитом и инсулинорезистентностью. В результате исследования установлено, что при данных экспериментальных условиях отмечается активация перекисного окисления биосубстратов с одновременным истощением антиоксидантных резервов. У животных с инсулинорезистентностью данные изменения были более выраженными, что может быть следствием негативного влияния избытка глюкозы на течение метаболических процессов в исследуемых тканях.

Ключевые слова: пероксидация; йододефицит; инсулинорезистентность; пульпа зуба; слизистая оболочка ротовой полости.

UDC 516.314.18+16.311+616-092.9+546.15+616.379-008.64

PROOXIDANT-ANTIOXIDANT STATUS OF DENTAL PULP AND LINING OF ORAL CAVITY OF RATS WITH EXPERIMENTAL IODINE DEFICIENCY AND INSULINE RESISTANCE

Huranych S. P., Voronych-Semchenko N. N., Huranych T. V.

Abstract. The changes of microcirculation processes, cellular respiration, cell immune status, and metabolic disorders occupy a key place in the pathogenesis of periodontal diseases. According to the modern concepts, oxidative stress plays the main role in the non-specific link of such violations. It is proved that peroxidation affects not only on lipids, but primarily on plasma membrane proteins. It is known that thyroid dysfunction potentiates the inflammatory and degenerative processes of periodontal tissues. Not less changes appeared in the periodontal tissues under the conditions of insulin resistance (IR). Thus, oxidative stress in this case is the result of auto oxidation of glucose, non-enzymatic glycosylation, weakening of antioxidant protection due to increased intracellular glucose metabolism. That's why the aim of the research was to examine the prooxidant-antioxidant status of the dental pulp and lining of oral cavity in rats with iodine deficiency (ID) and IR.

60 male rats were involved in the study with body weight 150–180 g, and they were divided into two research groups for 30 animals in each. In rats of 1st research group ID was modeled, by keeping them on ID diet during 45 days. In the animals of 2nd research group the state of IR was modeled, by adding to drinking water of rats 10% solution of fructose during 8 weeks. For comparison, the corresponding parameters were determined in 30 intact animals (control group). The state of free lipid accumulation was assessed from the accumulation of

conjugated dienes (DC) of polyunsaturated fatty acids and products that respond to thiobarbituric acid (TBA-RP) in dental pulp and lining of oral cavity. The level of peroxidation of proteins (POP) was determined from the number of products of their oxidative modifications (OMP) using spectrophotometry. The level of antioxidant defense system was assessed from the activities of catalase (C), superoxide dismutase, glutathione peroxidase (GP), glutathione reductase (GR), ceruloplasmin, and transferrin saturation by the blood serum iron.

In animals with ID the mainly activation of lipid peroxidation was observed. So, in dental pulp and lining of oral cavity homogenates the increasing of DC in two times and in eight times, TBA-RP on 78.9% and on 70.7% respectively in comparison to control indices were noticed. Instead of it, free radical oxidation of proteins was intensified only in dental pulp (contents of OMP was in 2.0–2.8 times bigger than analogical indices of intact animals). Oxidative changes in rats with IR were more significant. The contents of lipid peroxide products in examined tissues had become in 2.4–15.4 times bigger than control data. The same tendency was found in POP. So, contents of OMP in dental pulp and lining of oral cavity, homogenates in 4.0–7.3 times were higher than control data. During the comparison of peroxide processes between animals of 1st and 2nd research groups the increase of lipid and protein peroxide products on 40.8–93.8 % and in 2.6–5.7 times bigger respectively was found than analogic indexes in rats with ID. Activation of peroxidation was followed by changes of antioxidant defense. In animals with ID the activity of GP and GR in blood serum was lower on 42.1 % and on 76.5 % respectively to initial indices. In the same time, IR had lead to the activation of enzymes of glutathione system. But the activity of C in rats of 2nd research group was lower on 66.7 % than control data. So, it should be concluded, that ID leads to the activation of lipid peroxidation in dental pulp and oral lining homogenates on the background of suppression the activity of antioxidant defense. Modeling of IR was followed by more severe changes of oxygen dependent processes with simultaneously intensification not only lipids, but also proteins.

Keywords: peroxidation; iodine deficiency; insulin resistance; dental pulp; lining of oral cavity.

Стаття надійшла 04.04.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

UDC 616-002-005-3-08-078:57.083.3

Karmazina Irina, Al-Rihani Hady

CYTOKINES AND C-REACTIVE PROTEIN-TRIGGER OF IMBALANCE OF THE HEMOSTASIS SYSTEM DURING INFLAMMATION

Kharkiv National Medical University

irinakarmazina805@gmail.com

Recent studies have confirmed hypothesis about crucial role of cytokines and C-reactive protein (CRP) in progression of inflammation (C.M. Ballantyne et al., 2004; B. Paimany, 2002; J.W. Steinke, 2006; J. Volanakis, 2001). Cytokines are pluripotent short-distant molecules that are synthesized by activated cells of immune system. CRP has been evaluated as «gold marker» of inflammation and predictor of various pathological states. It has been proved experimentally that pro-inflammatory cytokines such as IL-1, IL-6, IL-12, IL-3, TNF- α realized their effects through direct stimulation of CRP expression (B. Paimany, 2002). On the other hand, reaction of inflammation often results in disorders of hemostasis system. Nowadays, cytokines and CRP are considered as highly relevant factors which trigger both inflammation and hypercoagulation (T. van der Poll, et al., 2011). Nevertheless, mechanisms of the interplay between cytokines and CRP, triggering inflammation reaction and factors of hemostasis, are still unclear and require following investigations.

The aim of the research was to study pro-inflammatory or anti-inflammatory links of cytokines' network and CRP concentration as well as parameters of hemostasis system in conditions during inflammatory process.

Materials and methods. For the research, blood samples of patients with acute inflammation (paratonsillar abscess, n=25) were used; control cohort was represented by healthy people (without acute or chronic inflammation, n=20). Parameters of hemostasis system such as fibrinogen concentration, activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), international normalized ratio (INR) and activity of antithrombin III (AT III) have been defined in blood plasma with the help of standard kits by routine methods. Concentrations of cytokines as IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-1RA and TNF- α have been determined in blood sera by the immunoenzyme method. CRP concentration has been defined by the turbid metric method. Statistical processing of data has been used for figures assessment (STATISTICA 10.0, Excel for Windows 10).

Results and discussion. It has been found out that in blood sera of patients with paratonsillar abscess

concentrations of pro-inflammatory or anti-inflammatory cytokines as well as CRP were elevated in comparison with control cohort and also results from acute inflammation process. Investigated parameters of hemostasis system have demonstrated signs of hypercoagulation in patients with paratonsillar abscess. Concentration of fibrinogen has been elevated, APTT and PT has been shortened down, and INR has been reduced ($p < 0.05$). Elevations in fibrinogen levels are associated with an increased risk of thrombotic disease. Activation of PT in inflammation process can be regarded as evidence that cytokines are involved into activation of extrinsic mechanism of thrombin generation. Shortening of APTT has revealed that cytokines may contribute into hypercoagulation by activation of intrinsic pathway. Suppressed activity of AT III can be explained by the ability of inflammatory cytokines to decrease concentration of heparin-like molecules (M. Levi et al., 2003) which are natural cofactor of AT III and, thus, results in delayed inhibition of coagulation enzymes that is favorable for intravascular coagulation.

Conclusions and prospects for further investigation. The results of our research have confirmed that elevated levels of cytokines such as IL-1 β , IL-4, IL-1RA, IL-6 and TNF- α as well as CRP in inflammation are associated with imbalance of hemostasis system: Increased concentration of fibrinogen, shortening of APTT and PT, reduced INR are markers of amplification of coagulation cascade. Decreased activity of AT III sustains the suppression of anticoagulant system, and probably results from low regulation or degradation of heparin-like cofactor molecules of AT III by cytokines. These disorders of hemostasis system can be complicated by risk of thrombosis and disseminated intravascular coagulation in patients with paratonsillar abscess. Elevated concentrations of pro-inflammatory cytokines IL-1 β , IL-6 and TNF- α as well as CRP associated with hypercoagulation may be used as predictors of DIC syndrome risk in patients with systemic inflammation.

Keywords: inflammation; cytokines' network; interleukins IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-1RA, TNF- α ; C-reactive protein; hemostasis.

Research programmes, plans, themes and their link with paper. The research paper was done as one of the themes «Peculiarities of integrative and vegetal functions in adaptation to intellectual, emotional and physical exertions», № of state registration 0115U000239.

Actuality: Recent studies have confirmed hypothesis about crucial role of cytokines and C-reactive protein (CRP) in progression of inflammation [2, 12, 16, 20]. Cytokines are pluripotent short-distant molecules that are synthesized by activated cells of immune system. They mediate intercellular communications as well as stimulation or inhibition of cell growth, their differentiation, functional activity and apoptosis, etc. [1, 16]. In cell culture inflammatory cytokines, especially tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-1 β (IL-1 β), are major mediators that can elicit changes in cell phenotype [4]. CRP has been evaluated as «gold marker» of inflammation [13] and predictor of various pathological states such as myocardial infarction, acute renal and cardiac insufficiency, acute coronary syndrome, sepsis, neoplasia of different localizations [16]. It has been proved experimentally that pro-inflammatory cytokines such IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-3, TNF- α realized their effects through direct stimulation of CRP expression [12, 14]. On the other hand, reaction of inflammation, accompanying appearance of foreign antigens in the organism (independently from their origin: whether these are bacteria and viruses, or self-cells malignization), often results in disorders of hemostasis system. Severe infections and inflammation almost invariably lead to hemostatic abnormalities, ranging from insignificant laboratory changes to severe disseminated intravascular coagulation (DIC) [8, 15, 17, 19]. Imbalance develops due to the extra activation of coagulation mechanisms with simultaneous regulation of anticoagulant pathways and suppression of fibrinolysis [7, 9, 18]. Nowadays, cytokines and CRP are considered as highly relevant factors which trigger both inflammation and hypercoagulation [19]. Nevertheless, mechanisms of the interplay between cytokines and CRP, triggering inflammation reaction and factors of haemostasis, are still unclear and require following investigations.

The aim of our research was to study of pro-inflammatory and anti-inflammatory links of cytokines' network and CRP concentration as well as parameters of hemostasis system in conditions of inflammation process.

Materials and methods: For the research, blood samples of patients with acute inflammation (paratonsillar abscess, n=25) were used; control cohort was represented by healthy people (without acute or chronic inflammation, n=20). Parameters of hemostasis system such as fibrinogen concentration, activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time

(PT), international normalized ratio (INR) and activity of antithrombin III (AT III) have been defined in blood plasma with the help of standard kits («Renam», Russia) by routine methods.

Concentrations of cytokines such as IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-1RA and TNF- α have been determined in blood serum by the immunoenzyme method («Vector-best», Russia). CRP concentration has been defined by the turbidimetric method (kits «Vital Diagnostics», Russia). Statistical processing of data has been used for figures assessment (STATISTICA 10.0, Excel for Windows 10).

Results and the discussion: It has been found out that in blood sera of patients with paratonsillar abscess concentrations of both pools of cytokines as well as CRP were elevated in comparison with control cohort which therefore results from acute inflammation process (table 1).

Table 1 – Concentrations of Interleukins and CRP

Parameter	Control cohort, n=20	Acute inflammation, n=25
IL-1 β , pg/L	4.37 $\pm$ 1.84	12.41 $\pm$ 2.88*
IL-6, pg/L	3.89 $\pm$ 1.81	9.99 $\pm$ 1.76*
TNF- α , pg/L	3.11 $\pm$ 1.23	11.35 $\pm$ 1.76*
IL-4, pg/L	7.04 $\pm$ 2.66	17.45 $\pm$ 2.45*
IL-1RA, pg/L	521.83 $\pm$ 180.6	2330.8 $\pm$ 605.0*
CRP, mg/L	2.78 $\pm$ 0.38	5.55 $\pm$ 0.63*

Note: * – p<0.05.

Thus, concentration of IL-1 β has been increased in 2.8 folds, concentration of IL-6 has exceeded control values in 2.6 times; and concentration of TNF- α has been elevated in 3.6 times (p<0.01). Concentration of CRP has been increased in 2.0 folds (p<0.01). Concentrations of anti-inflammatory cytokines' pool have been increased as well. Yet, IL-4 concentration has rose in 2.5 folds, and IL-1RA content in blood sera has been elevated approximately in 4.5 times.

It has been noted that neutrophils and monocytes that migrate into the focus of inflammation as well as tissue macrophages are able to generate endogenous pyrogens. It is proved that IL-1, IL-6 and TNF- α are potential pyrogens [1, 16]. Progression of macrophagous reaction in the inflammatory focus leads to generating of highly immunogenic antigen determinants on the surface of macrophages' membranes, stimulation of T- and B-lymphocytes, and, eventually, synthesis of specific antibodies, elevation of their level in blood, activation of killer-effect and enhanced production of cytokines. Intercellular communications between mononuclear phagocytes and immunocompetent cells are mediated by cytokines release. Cytokines participate in the integration of immune system components as well as in the systemic reaction of

acute inflammation [2, 16]. One of the manifestations of acute phase of inflammation is the synthesis of specific proteins in liver such as CRP, α_1 -antitrypsin, transferrin, C3 component of complement system, etc. Various cytokines (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-11, TNF- α) are mediators which initiate synthesis of acute phase proteins [3, 16, 20]. Therefore, such changes of cytokines' profile in our research reflect compensatory-adaptive response of an organism by way of immune system activation in acute inflammation process. This is in accordance to other researchers' figures [1, 2, 8, 10, 14].

Investigated parameters of hemostasis system have demonstrated signs of hypercoagulation in patients with paratonsillar abscess (table 2).

Table 2 – Parameters of Coagulation

Parameter	Control cohort, n=20	Acute inflammation, n=25
Fibrinogen, g/L	3.15 $\pm$ 0.43	5.11 $\pm$ 0.64*
APTT, sec	46.89 $\pm$ 4.98	38.70 $\pm$ 2.99*
PT, sec	15.3 $\pm$ 0.6	11.84 $\pm$ 0.58*
INR	1.19 $\pm$ 0.06	0.9 $\pm$ 0.05*
AT III, per cent	100.8 $\pm$ 6.7	77.6 $\pm$ 4.5*

Note: * – $p < 0.05$.

Concentration of fibrinogen has been elevated; it reached 5.11 $\pm$ 0.64 g/L ($p < 0.01$). Increase of fibrinogen concentration results from inflammation due to the fact that fibrinogen is an acute phase reactant [5]. Elevations in fibrinogen levels are associated with an increased risk of thrombotic disease.

Such parameters as APTT and PT have been shortened down; they have constituted correspondently 38.7 $\pm$ 2.99 sec and 11.1 $\pm$ 0.47 sec ($p < 0.05$). INR has been reduced till 0.84 $\pm$ 0.04 ($p < 0.05$).

Due to the fact that PT and INR reflect events of extrinsic pathway of coagulation cascade, their activation in inflammation process can be regarded as evidence that cytokines are involved into activation of this mechanism. This is in concern with results of multiple researches that have demonstrated that tissue factor (TF), which is the most important initiator of the extrinsic coagulation cascade, belongs to class II cytokine receptor family. It is the cofactor for the activated plasma clotting factor VII (FVIIa) which catalyzes the activation of factor X and IX and leads to the generation of thrombin and thus, finally, of a fibrin clot. Under physiologic conditions TF is abundantly expressed only in the adventitia, nevertheless in many pathologic conditions its activation is induced by several inflammatory mediators such as IL-6, IL-1 β and CRP [3, 10]. On the other hand, the expression of TF on monocytes and macrophages is markedly stimulated by the presence of activated platelets and granulocytes. The cellular interactions between these cells result in enhanced production of pro-inflammatory cytokines

(IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) [4, 7], so that, creates pathological positive feedback leading to severe hypercoagulation.

Shortening of APTT, which is the parameter for the assessment of intrinsic mechanism of coagulation cascade, has revealed that cytokines may contribute into hypercoagulation by activation of this pathway as well. In accordance to scientific figures, inflammatory mediators presumably increase the number of microparticles in circulation, i.e. phospholipids for prothrombinase complex generation, through leucocyte activation, so that they can lead to factor XII activation and involvement of intrinsic mechanism of coagulation through kallikrein-kinin system. These events can contribute to vessels injury, vasodilation in a variety disease including sepsis [4, 6].

Meanwhile, our research has shown that activity of AT III has been reduced to 77.6 $\pm$ 4.5% ($p < 0.05$). Suppressed activity of AT III can be explained by the experimental data *in vitro* that revealed ability of inflammatory cytokines and neutrophil activation products to decrease concentration of heparin-like molecules [6, 8] which are natural cofactor of AT III. In human severe sepsis, these heparin-like molecules have been shown to be down-regulated or degraded, further diminishing the activity of natural anticoagulants [6, 11]. Antithrombin inhibitory activity markedly decreases during severe sepsis, often to less than 50 per cent of normal levels [7, 8]. Decreased AT III concentrations result in approximately proportional decreases in the rates of inhibition of target proteases that mediate activation of endothelial receptors with following adhesion of leukocytes and platelets. Thus, this decrease in antithrombin concentration results in delayed inhibition of coagulation enzymes that favor intravascular coagulation [11].

Conclusions and prospects for further investigation: The results of our research have confirmed that elevated levels of pro-inflammatory cytokines such as IL-1 β , IL-6 and TNF- α as well as CRP in inflammation are associated with imbalance of hemostasis system:

1. Increased concentration of fibrinogen, shortening of APTT and PT, reduced INR are markers of amplification of coagulation cascade.
2. Decreased activity of AT III sustains the suppression of anticoagulant system, and probably results from low regulation or degradation of heparin-like cofactor molecules of AT III by cytokines.
3. These disorders of hemostasis system can be complicated by risk of thrombosis and DIC in patients with paratonsillar abscess.
4. Elevated concentrations of pro-inflammatory cytokines IL-1 β , IL-6 and TNF- α as well as CRP associated with hypercoagulation may be used as predictors of DIC syndrome risk in patients with systemic inflammation.

References

1. Alleviena P, Sica A, Solinas G, et al. The inflammatory microenvironment in tumor progression. The role of tumor-associated macrophages. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007;7:111–32.
2. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 2004;109:837–42.
3. Demetz G, Ott I, The interface between Inflammation and Coagulation in Cardiovascular Disease. *International Journal of Inflammation*. 2012. doi:10.1155/2012/860301.
4. Esmon Charles T. The interactions between inflammation and coagulation. *British Journal of Haematology*. 2005;131:417–30. doi:10.1111/j/1365-2141.2005.05753.x.
5. Hantagan RR, Simpson-Haidaris PJ, Francis CW, et al. Fibrinogen structure and physiology. In: *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*. Ed by RW Colman, J Hirsh, VJ Marder, AV Clowes and JN George. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia PA; 2001:203–32.
6. Kobayashi M, Shimada K, Ozawa T. Human recombinant interleukin-1 beta and tumor necrosis factor alpha-mediated suppression of heparin-like compounds on cultured porcine aortic endothelial cells. *J Cell Physiol*. 1990;144:383–90.
7. Levi M, Van der Poll, Buller HR. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. *Circulation*. 2004;109(22):2698–704.
8. Levi M, Keller TT, van Gorp E. Infection and inflammation and coagulation system. *Cardiovascular research*. 2003;60(1):26–39.
9. Lipinsky S, Bremer L, Lammers T, et al. Coagulation and inflammation. Molecular insight and diagnostic implication. *Hemostasiology*. 2011;31(2):94–104.
10. Neumann FJ, Ott I, Max N, et al. Effect of human recombinant interleukin-6 and interleukin-8 on monocyte procoagulant activity. *Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1997;17(12):3399–405.
11. Okajima K. Regulation of inflammatory responses by natural anticoagulants. *Immunological Reviews*. 2001;184:258–74.
12. Paimany B. Clinical application of high-sensitivity C-Reactive Protein. *Cardiol Rev*. 2002;191:19–22.
13. Pate V, Robbins M, Topol E, et al. C-Reactive Protein: a golden marker for inflammation and coronary disease. *Cleveland Clinic Journ of Medicine*. 2000;88:521–34.
14. Paul A, Ko KW, Li L. C-reactive protein accelerates the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*. 2004;109:647–55.
15. Sakai T, Inoue S, Takey M, et al. Activated inflammatory cells participate in thrombus size through tissue factor and plasminogen activator inhibitor-1 in acute coronary syndrome: immunohistochemical analysis. *Thrombosis Research*. 2011;127(5):443–9.
16. Steinke JW, Borish L. Cytokines and chemokines. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:441–5.
17. Szaba FM, Smiley ST. Roles for thrombin and fibrinogen in cytokine/chemokine production and macrophage adhesion in vivo. *Blood*. 2002;99:1053–9.
18. Sztotowsky B, Antoniac S, Poller W, et al. Procoagulant soluble tissue factor is released from endothelial cells in response to inflammatory cytokines. *Circulation Research*. 2005;96(12):1233–9.
19. Van der Poll T, Boer JD, Levi M. The effect of inflammation on coagulation and vice versa. *Current opinion in Infectious Diseases*. 2011;24(3):273–8.
20. Volanakis J. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol*. 2001;38:189–97.

УДК 616-002-005-3-08-078:57.083.3

ЦИТОКІНИ ТА С-РЕАКТИВНИЙ БІЛОК-ТРИГГЕРИ ДИСБАЛАНСУ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ ПРИ ЗАПАЛЕННІ

Кармазіна І. С., Аль-Ріхані Х.

Резюме. У статті аналізуються результати дослідження впливу цитокінової мережі та С-реактивного білку (СРБ) на дисбаланс системи гемостазу при запальному процесі на моделі паратонзиллярного абсцесу. У 25 зразках сироватки крові хворих на паратонзиллярний абсцес досліджено вміст цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-1РА, ФНП- α та СРБ; у зразках плазми крові визначали показники коагулограми: концентрацію ЗФ, АЧТЧ, ПЧ, МНВ та активність АТ III. Виявлено достовірне підвищення вмісту як прозапальних, так і протизапальних цитокінів, а також СРБ у сироватках крові хворих на паратонзиллярний абсцес, що відображає компенсаторно-адаптаційну реакцію організму у відповідь на запалення. Результати дослідження показали підвищення ЗФ, скорочення АЧТЧ та ПЧ, зменшення МНВ та зниження активності АТ III. Таким чином, одержані дані підтверджують, що цитокіни та СРБ можуть спричиняти дисбаланс системи гемостазу через активацію прокоагулянтної ланки з одночасним пригніченням антикоагулянтних механізмів при запальному процесі, що може ускладнювати перебіг хвороби та супроводжуватися ризиком розвитку

тромбозів та ДВЗ-синдрому. Збільшення концентрацій прозапальних цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНО- α , а також СРБ, асоційовані з гіперкоагуляцією можуть використовуватися у якості предикторів розвитку ДВС синдрому у пацієнтів з системним запаленням.

Ключові слова: запалення; цитокінова мережа; інтерлейкіни ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-1РА, ФНО- α ; С-реактивний білок; система гемостазу.

УДК 616-002-005-3-08-078:57.083.3

ЦИТОКИНЫ И С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК-ТРИГГЕРЫ ДИСБАЛАНСА СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ ВОСПАЛЕНИИ

Кармазина И. С., Аль-Рихани Х.

Резюме. В статье анализируются результаты исследования влияния цитокиновой сети и С-реактивного белка (СРБ) на дисбаланс системы гемостаза при воспалительном процессе на модели паратонзиллярного абсцесса. В 25 образцах сыворотки крови больных с паратонзиллярным абсцессом исследовано содержание цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-1РА, ФНО- α и СРБ; в образцах плазмы крови определяли концентрацию ОФ, АЧТВ, ПВ, МНО и активность АТ III. Обнаружено достоверное повышение содержания как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов, а также СРБ в сыворотках крови больных с паратонзиллярным абсцессом, что отражает компенсаторно-адаптационную реакцию организма в ответ на воспаление. Результаты исследования показали повышение ОФ, укорочение АЧТВ и ПВ, уменьшение МНО и снижение активности АТ III. Таким образом, полученные данные подтверждают, что цитокины и СРБ могут вызывать дисбаланс системы гемостаза через активацию прокоагулянтного звена с одновременным угнетением антикоагулянтных механизмов при воспалительном процессе, что может сопровождаться риском развития тромбозов и ДВС-синдрома. Увеличение концентраций провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , а также СРБ, ассоциированные с гиперкоагуляцией могут быть использованы в качестве предикторов развития ДВС синдрома у пациентов с системным воспалением.

Ключевые слова: воспаление; цитокиновая сеть; интерлейкины ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-1РА, ФНО- α ; С-реактивный белок; система гемостаза.

Стаття надійшла 28.03.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.248-092.4/9-092:612.015.113

Колішецька М. А., Регеда М. С.

РОЛЬ ПОРУШЕНЬ МЕТАБОЛІЗМУ ОКСИДУ АЗОТУ ДЛЯ ПАТОГЕНЕЗУ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

marta.kolishetska@gmail.com

У експерименті на морських свинках показано, що бронхіальна астма (БА) супроводжується істотною зміною активності аргіназо-NO-синтазної системи лімфоцитів крові (підвищення аргіназної активності лімфоцитів та зростання активності індукцибельної NO-синтази супроводжується компенсаторним інгібуванням активності ендотеліальної ізоформи NOS). Інтенсивність аргіназної активності та індукцибельної NO-синтази поступово зростають прямо пропорційно ступеню ураження і досягають максимуму в пізній період експерименту (на 33-тю добу БА). Паралельно фіксуємо зниження активності ендотеліальної NOS.

Ключові слова: бронхіальна астма; оксид азоту; лімфоцити; аргіназа; NO-синтази.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дане дослідження є фрагментом планової наукової роботи кафедри патологічної фізіології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького «Патогенетичні аспекти формування алергічних і запальних процесів, вплив їх на реактивність організму та фармакокорекція», № державної реєстрації 01104000126.

Вступ. Серед значущих проблем світової охорони здоров'я чільне місце займає бронхіальна астма (БА), яка залишається в центрі уваги педіатрів, алергологів, терапевтів, що пов'язано з високою питомою вагою цієї патології у структурі алергічних захворювань, зростанням і розповсюдженням тяжких та ускладнених форм захворювання, особливо в дитячому віці [3]. Сьогодні БА асоційована з ризиком інвалідизації та смертності. Згідно з даними ВООЗ, серед 15 мільйонів пацієнтів, що є інвалідами, 1 % становлять хворі на бронхіальну астму. Ця патологія не тільки впливає на психічні, фізичні та соціальні аспекти життя хворої дитини, але й морально і фінансово виснажує членів її сім'ї. Саме тому своєчасне виявлення БА сприятиме не лише зниженню інвалідизації і підвищенню ефективності лікування, але й уникненню додаткових фінансових витрат сім'ї [1,4].

БА – це самостійне хронічне захворювання, обов'язковим патогенетичним механізмом якого є

хронічний запальний процес і пов'язана з ним гіперреактивність бронхів, зумовлені специфічними імунологічними (сенсibiliзація та алергія) чи неспецифічними механізмами [5, 12]. Дана патологія розвивається на підставі поліморфізму імунорегуляторних генів, які регулюють синтез IgE-антитіл та еозинофільне запалення і водночас під впливом факторів зовнішнього середовища. Власне, взаємодія цих чинників ризику веде до формування БА.

Останніми роками в процесі вивчення патогенезу бронхіальної астми велика увага приділяється значенню оксиду азоту (NO), який вважається сигнальною молекулою міжклітинної взаємодії. Молекула NO є простим радикалом, що легко утворює ковалентні зв'язки, оскільки містить неспарений електрон [11, 12]. У природних умовах NO живе всього декілька секунд, після чого перетворюється на нітрит. Оксид азоту здатний без зусиль проникати крізь клітинні мембрани завдяки відсутності заряду і у край малій величині молекули. NO бере участь у багатьох фізіологічних процесах. У легенях, за даними імуногістохімічних досліджень, є присутніми усі три ізоформи синтази оксиду азоту [6]. Ендотеліальна NO-синтаза (eNOS) є присутня в ендотелії судин бронхів і епітеліальних клітинах, нейрональна NO-синтаза – в холінергічних і нехолінергічних/неадренергічних нервах бронхів і також в епітеліальних клітинах. Макрофагальна NO-синтаза визначається у багатьох типах клітин у відповідь на цитокіни, ендотоксин і оксиданти. При астмі вона локалізована переважно в епітеліальних клітинах, макрофагах і еозинофілах. І конститутивна, і індукцибельна NO-синтази (iNOS) відіграють роль в продукції NO в ранній фазі запалення, тим самим проявляючи свій прозапальний ефект [9]. В той же час NO-синтази контролюють біосинтез інтерлейкінів IL-4, IL-11, IL-13, що відносяться до інгібіторів запальної реакції [8]. Оксид азоту пригнічує активність Th1-клітин і, таким чином, сприяє розвитку Th2-відповіді, є потужним активатором хемотаксиса еозинофілів і нейтрофілів та пригнічує апоптоз цих важливих ефекторів atopічного запалення. Продукований під впливом iNOS азоту оксид взаємодіє з продуктом часткового відновлення кисню,

що накопичився у вогнищі запалення, – супероксидом. У результаті такої взаємодії утворюється медіатор пероксинітрит, який викликає ушкодження клітин, білків, ліпідів клітинних мембран, ушкоджує судинний епітелій, підвищує агрегацію тромбоцитів, стимулює запальний процес у бронхопульмональній системі [7,8]. Таким чином, NO-синтази і продукований ними оксид азоту являються «справжніми» регуляторами запалення. Збільшення продукції NO, маючи важливе адаптивне значення для організму, може перетворюватися із ланки адаптації в патогенетичну і стати небезпечним пошкоджувальним фактором для організму [3, 8, 9].

Незважаючи на наукові розробки, які ведуться в цьому напрямку, вивчення ролі NO-залежних механізмів у розвитку БА дозволить краще зрозуміти основні патогенетичні закономірності розвитку даної патології, які значною мірою не з'ясовані.

Мета роботи – вивчити активність синтаз оксиду азоту (ендотеліальної та індукційної), аргіназну активність лімфоцитів периферійної крові морських свинок з експериментальною БА.

Матеріали і методи дослідження. Всі експерименти на лабораторних тваринах були проведені при дотриманні принципів біоетики у відповідності з положенням Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986), Директиви Ради Європи 2010/63/EU, Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження», загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених першим національним конгресом України з біоетики (2001).

Експериментальні дослідження проводились на 72 морських свинках (самцях) масою 180–220 г, поділених на 5 груп по 15 тварин у кожній. До I групи (контроль) відносили інтактні морські свинки, до II – тварини з експериментальною БА (5-та доба), до III – морські свинки на 19-ту добу модельного процесу, до IV – тварини з експериментальною БА (26-та доба), до V – мурчаки на 33-тю добу експерименту. З метою більш детального аналізу досліджуваних нами показників умовно виділяли два періоди розвитку експериментальної бронхіальної астми: ранній і пізній. Ранній період включав групу тварин із БА на 5-ту та 19-ту доби експерименту. Пізній – морські свинки на 26-ту та 33-тю доби БА.

Експериментальна модель БА відтворювалась на морських свинках за методом В. І. Бабица (1979). Попередньо тварин одноразово сенсibiliзували нормальною кінською сироваткою (0,1 мл внутрішньочеревинно). Наступні три дні підряд вводили підшкірно 0,1 мл нормальної кінської сиро-

ватки (НКС) з вбитою в автоклаві БЦЖ (на 1 мг БЦЖ 1,0 мл НКС). Наступні 14 днів щоденно тварини протягом 30 хв. в щільно закритій камері за допомогою розпилювача піддавалися інгаляції НКС по 1,0 мл сироватки на кожну морську свинку. Після закінчення цього терміну кожні 7 днів морським свинкам проводили інгаляції НКС. Потім тварин декапітували під впливом ефірного наркозу та визначали активність NO синтаз за специфічним розщепленням NADPH(H⁺), аргіназну активність лімфоцитів за утворенням сечовини [2]. Варіаційно-статистичне опрацювання даних здійснювали з використанням програмного пакета для персональних комп'ютерів *Microsoft Excel*. Достовірність змін змін встановлювали за *t*-критерієм Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення.

У динаміці формування БА встановлено, що аргіназна активність лімфоцитів крові практично лінійно зростає вже у ранньому періоді і досягає максимуму в найпізніший термін експерименту. Так на 5-ту добу формування БА досліджуваний показник підвищується на 8,8% ($p \leq 0,05$) в порівнянні з I групою тварин, а на 19-у добу активність аргінази вже значно прогресує відносно групи контролю (збільшення на 46,8% ($p \leq 0,05$)). У пізній період розвитку БА, активність аргінази продовжує зростати, а саме на 65% ($p \leq 0,05$) і 87,8% ($p \leq 0,05$) відповідно на 26-у і 33-ю доби модельного процесу при порівнянні з інтактними тваринами (**табл.**). Зростання аргіназної активності лімфоцитів свідчить про зміни функціональної активності в лімфоцитах крові, зокрема про активацію неокисного шляху метаболізму L-аргініну [10].

При оцінці активності eNOS зафіксовано її спадання в динаміці формування експериментальної БА. Так, рівень eNOS на початковому етапі розвитку модельного процесу, зокрема на 5-ту добу, був знижений на 12,4% ($p \leq 0,05$) у порівнянні з контрольними величинами. Пізніше, на 19-ту добу експерименту відмічалась поступова регресія досліджуваного показника на 23,9 % ($p \leq 0,05$) проти першої групи тварин і на 32,2 % ($p \leq 0,05$) на 26-ту добу експериментальної моделі проти першої групи тварин. У найпізніший термін на 33-тю добу активність eNOS істотно відрізнялася від контрольної групи і становила ($39,21 \pm 3,2$) нмоль сечовини/хв на 1 мг протеїну, що на 44,1% ($p \leq 0,05$) нижче в порівнянні з інтактними тваринами (**табл.**).

Вивчаючи активність iNOS у лімфоцитах периферійної крові морських свинок при експериментальній БА, спостерігали наступну картину: iNOS на 5 добу підвищувалась на 22,4% ($p \leq 0,05$) при порівнянні з контрольними величинами. Далі, на 19 добу модельного процесу було виявлено, що даний показник вже зріс на 40,7% ($p \leq 0,05$) відносно

I групи тварин, а в подальшому, на 26-ту і 33-тю доби експерименту, встановлено ще інтенсивнішу його прогресію відповідно на 56,5% ($p \leq 0,05$) і 93 % ($p \leq 0,05$) проти групи контролю (табл.). Зростання активності індукцйбельної NO-синтази лімфоцитів свідчить про зміни функціональної активності імункомпетентних клітин і порушення метаболічних процесів [6].

Висновки. У результаті проведених досліджень виявлено зміни активності аргіназо-NO-синтазної системи лімфоцитів крові, а саме підвищення аргіназної активності лімфоцитів та зростання активності індукцйбельної NO-синтази супроводжується компенсаторним інгібуванням активності ендотеліальної ізоформи NOS. Значна активація

iNOS призводить до надлишкового утворення оксиду азоту в лімфоцитах крові, який, у свою чергу, у високих концентраціях ініціює процеси оксидативного та нітрозивного стресу, які ведуть до порушення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги. У результаті цього відбувається активація апоптичних механізмів та ініціація деструктивних процесів у клітинах, що веде до прогресування дисфункції.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується дослідження впливу фармакологічної корекції на активність синтаз оксиду азоту (ендотеліальної та індукцйбельної), аргіназну активність лімфоцитів периферійної крові морських свинок за умов розвитку експериментальної бронхіальної астми.

Активність аргінази, NO-синтаз у лімфоцитах периферійної крові у мурчаків при експериментальній БА ($M \pm m$, $n=75$)

Форма досліджу	Тривалість захворювання в добах	Кількість тварин	Активність аргінази, нмоль сечовини/хв на 1 мг протеїну	eNOS, нмоль NADPH(H+)/хв на 1 мг протеїну	iNOS, нмоль NADPH(H+)/хв на 1 мг протеїну
Інтактні тварини. Контроль		15	84,1±4,5*	70,2±6,0*	70,6±6,0*
Морські свинки з експериментальною БА	5	15	91,5±1,9*	61,5±3,4*	86,4±2,4*
	19	15	123,5±3,0*	53,5±2,4*	99,3±3,2*
	26	15	138,8±3,2*	47,6±2,5*	110,5±3,4*
	33	15	157,9±1,7*	39,2±3,2*	136,3±2,3*

Примітка: * – зміни вірогідні щодо величин групи контролю ($p \leq 0,05$).

Література

- Бронхіальна астма, поєднана з алергічним ринітом, у дітей: місце антигістамінних препаратів у лікуванні / [Ю. Г. Антіпкін, Т. Р. Уманець, В. Ф. Лапшин та ін.] // Астма та алергія. – 2014. – № 4. – С. 60–65.
- Дацюк Л. Активність NO-синтази та вміст стабільних метаболітів оксиду азоту в лейкоцитах периферійної крові щурів при введенні L-аргініну за умов хронічного рентгенівського опромінення / Л. Дацюк, Ю. Перетятко // Вісник Львівського університету. – 2009. – Вип. 51. – С. 37–42.
- Регада М. С. Бронхіальна астма. Вид. п'яте, доп. та переробл. / М. С. Регада, М. М. Регада, Л. О. Фурдичко, М. А. Колішецька. – Львів, 2012. – 147 с.
- Речкина Е. А. Распространенность бронхиальной астмы у детей и ее гиподиагностика / Е. А. Речкина // Перинатология та педіатрія. – 2012. – № 4 (52). – С. 80–84.
- Романюк Л. И. Аллергический ринит как коморбидное состояние бронхиальной астмы / Л. И. Романюк // Астма та алергія. – 2013. – № 2. – С. 62–65.
- Севостьянова И. В. Влияние полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота на состояние сосудистого эндотелия у больных бронхиальной астмой / И. В. Севостьянова [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – Т. 8, № 3. – С. 83–85.
- Beta-2 Adrenergic Receptor (ADRB2) Gene Polymorphisms and the Risk of Asthma: A Meta-Analysis of Case-Control Studies / S. Liang, C. Akdis, M. Jutel [et al.] // PLoS ONE. – 2014. – Vol. 9, № 8. – P. e104488.
- Khaki-Khatibi F. Association between T-786C polymorphism of endothelial nitric oxide synthase gene and level of the vessel dilation factor in patients with coronary artery disease / F. Khaki-Khatibi // Molecular Biology Research Communications. – 2012. – Vol. 1. – P. 1–7.
- Hasanzad M. Генетический полиморфизм эндотелиальной синтазы оксида азота при ишемической болезни сердца / M. Hasanzad // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2014. – Т. 2, № 2. – С. 32–36.
- Nitric oxide synthase polymorphisms, gene expression and lung function in chronic obstructive pulmonary disease / [F. Aminuddin, A.-C. Enelund, B. Eriksson et al.] // BMC Pulmonary Medicine. – 2013. – Vol. 13. – P. 64.
- The Heterogeneity of Asthma Phenotypes in Children and Young Adults / [B. Hesselmar, A.-C. Enelund, B. Eriksson et al.] // Journal of Allergy. – 2012. – P. 1–6.
- Untangling asthma phenotypes and endotypes / [I. Aganche, C. Akdis, M. Jutel et al.] // Allergy. – 2012. – Vol. 67, Iss. 7. – P. 835–846.

References

1. Antipkin YH, Umanets TR, Lapshyn VF, et al. Asthma linked to allergic rhinitis in children: a place in the treatment of antihistamines. *Asthma and allergy*. 2014;4:60–5. (in Ukrainian)
2. Datsyuk L, Peretyatko Y. Activity of NO-synthase and the content of stable nitric oxide metabolites in peripheral blood leukocytes of rats when administered L-arginine under conditions of chronic exposure. *Bulletin of Lviv University*. 2009;51:37–42. (in Ukrainian)
3. Regeda MS, Furdychko LO, Kolishetska MA. Bronchial Asthma. *Lviv*; 2012. 147p. (in Ukrainian)
4. Rechkyina EA. Prevalence of bronchial asthma in children and it's hypodiagnostic. *Pediatrics and perinatology*. 2012; 4(52):80–4. (in Ukrainian)
5. Romaniuk LI. Allergic rhinitis as comorbid status of bronchial asthma. *Asthma and allergy*. 2013;2:62–5. (in Ukrainian)
6. Sevostyanova IV, et al. Effect of gene polymorphism of endothelial nitric oxide synthase in vascular status of endothelium in patients with bronchial asthma. *Astrahansky medical journal*. 2013;8(3):83–5. (in Russian)
7. Liang S, Akdis C, Jutel M, et al. Beta-2 Adrenergic Receptor (ADRB2) Gene Polymorphisms and the Risk of Asthma: A Meta-Analysis of Case-Control Studies. *PLoS ONE*. 2014;9(8):e104488.
8. Khaki-Khatibi F. Association between T-786C polymorphism of endothelial nitric oxide synthase gene and level of the vessel dilation factor in patients with coronary artery disease. *Molecular Biology Research Communications*. 2012;1:1–7.
9. Hasanzad M. Geneticheskyy polimorfizm endotelial'noy sintazy oksida azota pri ishemicheskoy bolezni serdtsa. *Mezhdunarodnyy zhurnal serdtsa i sosudistyykh zabolevaniy*. 2014;2(2):32–6. (in Russian)
10. Aminuddin F, Enelund A.-C, Eriksson B., et al. Nitric oxide synthase polymorphisms, gene expression and lung function in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulmonary Medicine*. 2013;13:64.
11. Hesselmar B, Enelund A.-C, Eriksson B, et al. The Heterogeneity of Asthma Phenotypes in Children and Young Adults. *Journal of Allergy*. 2012;1–6.
12. Aganche I, Akdis C, Jutel M, et al. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy*. 2012;67(7):835–46.

УДК 616.248-092.4/9-092:612.015.113

РОЛЬ НАРУШЕНИЙ МЕТАБОЛИЗМА ОКСИДА АЗОТА ДЛЯ ПАТОГЕНЕЗА РАЗВИТИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Колишецкая М. А., Регеда М. С.

Резюме. В эксперименте на морских свинках показано, что бронхиальная астма (БА) сопровождается существенным изменением активности аргиназы-NO-синтазного системы лимфоцитов крови (повышение аргиназной активности лимфоцитов и возрастание индуцибельной NO-синтазы сопровождается компенсаторным ингибированием активности эндотелиальной изоформы NOS). Интенсивность аргиназной активности и индуцибельной NO-синтазы постепенно растут прямо пропорционально степени поражения и достигают максимума в поздний период эксперимента (на 33-е сутки БА). Параллельно фиксируем снижение активности эндотелиальной NOS.

Ключевые слова: бронхиальная астма; оксид азота; лимфоциты; аргиназа; NO-синтазы.

UDC 616.248-092.4/9-092:612.015.113

THE ROLE OF DISORDERS OF METABOLISM OF NITRIC OXIDE FOR PATHOGENESIS OF EXPERIMENTAL BRONCHIAL ASTHMA

Kolishetska M. A., Regeda M. S.

Abstract. The aim is to study the activity of nitric oxide synthase (endothelial and inducible), arginase activity of peripheral blood lymphocytes of Guinea pigs with experimental asthma.

Materials and methods. All experiments on laboratory animals carried out with following the European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes (Strasbourg, 1986), Council Directive 2010/63 / EU, the Law of Ukraine 3447 – IV «protection animals from the cruelty» the general ethics of animal experimentation adopted by the first national Congress on bioethics in Ukraine (2001). The researches were carried out on 72 Guinea-pigs (category: *Cavia porcellus*, males). The weight of each one was 180–220 g. They were divided into 5 groups for 15 animals in each of them. Among the first group (control) there were intact Guinea-pigs. Among the second group there were animals with an experimental BA (on 5th day of experiment). Among the third group there were Guinea-pigs on the 19th day of the experiment. The fourth group consisted of animals with an experimental BA (on 26th day of the experiment) and the fifth group included Guinea-pigs with an experimental BA (33rd day). Two periods of experimental asthma were separated in order to make detailed analysis and interpretation of indicators of endogenous intoxication in different days of the experiment: early period and late one. The early period included a group of animals with BA on the 5th and 19th days of the experiment. Late period included Guinea pigs on 26th and 33rd day of asthma.

The experimental asthma model reproduced in Guinea pigs by Babich method (1979). Animals were sensitized by a normal horse serum (0.1 ml intraperitoneally). Next three days they were entered subcutaneously 0.1 ml of normal horse serum (NKS) with a setting in an autoclave BCG (1 mg BCG 1.0 ml NKS). The next 14 days the animals were exposed to inhalation (using a spray) NKS to 1.0 ml of serum for each Guinea pig daily for 30 minutes in a sealed chamber. After this period every 7 days, Guinea pigs had these NKS inhalation. Then the animals were decapitated under the influence of ether anesthesia. In all groups of Guinea pigs there were determined NO synthase activity by specific cleavage NADPH (H⁺), arginase lymphocyte activity by the formation of urea. Numerical results were adapted with static method using Student's criteria.

Results of the research. The dynamics of formation of asthma found that arginase activity of blood lymphocytes increases almost linearly at an early period and reaches a maximum term experiment at the latest. Since the 5-day study of BA formation rate increased by 8.8% ($r \leq 0,05$) and after 19 days the activity of arginase is much progress relative to the control group (an increase of 46.8% ($r \leq 0,05$)). In the later period of asthma continues increasing arginase activity, namely 65% ($r \leq 0,05$) and 87.8% ($r \leq 0,05$) respectively 26th and 33rd day modeling process when compared with intact animals.

To assess the activity of endothelial NO-synthase (eNOS) it was recorded its reduction in the dynamics of the formation of experimental asthma. Thus, the level of eNOS on the 5th day was reduced by 12.4% ($r \leq 0,05$) compared with control values. Later, on the 19th day of the experiment it was observed gradual regression of the studied index by 23.9% ($r \leq 0,05$) compared with the first group of animals and 32.2% ($r \leq 0,05$) on the 26th day experimental model against the first group of animals. In the latest period on the 33rd day eNOS activity by 44.1% ($r \leq 0,05$) was lower compared to intact animals.

Studying inducible NO-synthase (iNOS) activity in peripheral blood lymphocytes of Guinea pigs in experimental asthma the following picture was observed: on 5th day iNOS was increased by 22.4% ($p \leq 0,05$) compared with control values. Next, a 19 day process model was found and this figure has increased by 40.7% ($p \leq 0,05$) the relative of groups of animals, and later, on the 26th and 33rd day of the experiment, it was found that it was even harder progression respectively 56.5% ($p \leq 0,05$) and 93% ($r \leq 0,05$) compared with the control group.

Conclusions. As a result of studies there were changes in the activity of arginase-NO-synthase system of blood lymphocytes, which improve arginase activity of lymphocytes and increased activity of inducible NO-synthase and they were accompanied by compensatory inhibition activity of endothelial isoforms of NOS.

Keywords: bronchial asthma; nitric oxide; lymphocytes; arginase; NO-synthases.

Стаття надійшла 07.04.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 611.716.1-018.46-053.7:612.014.47

Кухлевський Ю. І.

ВПЛИВ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО НАВАНТАЖЕННЯ НА СТРУКТУРУ ТА ЯКІСТЬ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ КОМІРКОВИХ ВІДРОСТКІВ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ У МОЛОДИХ ОСІБ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

yuliank126@gmail.com

У цьому дослідженні вивчалися зміни розмірів коміркового відростка нижньої щелепи у осіб без та з адентією з використанням клінічної тривимірної (3D) комп'ютерної томографії (КТ).

Проаналізовано 3D КТ зображення щелепно-лицевої ділянки 40 пацієнтів (22–35 рр.), у яких відсутні метаболічні захворювання, що можуть вплинути на стан кісткової тканини. Для оцінювання стану кісткової тканини визначили щільність компактних і губчастого шарів (КШ і ГШ, відповідно) оральної та базальної частин коміркового відростка нижньої щелепи на рівні сегментів різців, малих і великих кутніх зубів з обох сторін в усіх обстежених осіб. Локальні відмінності у щільності кісткової тканини в межах кожного зображення, а також відмінності у відсотках (%) між ділянкою адентії та відповідною симетричною ділянкою були визначені для кожного пацієнта.

За даними проведеного дослідження було встановлено, що сучасні діагностичні радіологічні засоби 3D візуалізації дозволяють встановлювати ранні прояви структурно-функціональної перебудови коміркового відростка верхньої щелепи, що вже розпочинається після адентії одного зуба і характерні для осіб обох статей. За адентії 3-х та більше зубів трапляються зміни товщини усіх шарів, причому простежується зменшення зовнішньої компактної пластинки, тоді як зміни внутрішньої компактної пластинки є обернено пропорційні до товщини шару губчастої речовини.

Ключові слова: анатомія; верхня щелепа; альвеолярний відросток; адентія; щільність кістки; трьохвимірне відображення; комп'ютерна томографія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Представлені дослідження є фрагментом планової наукової роботи кафедри нормальної анатомії та кафедри оперативної хірургії з топографічною анатомією «Структурна організація, ангиоархитектоніка та антропометричні особливості органів у внутрішньо- та поза утробному періодах розвитку, за умов екзо- та ендогенних факторів», № держ. реєстрації 0115U000041 (2015–2019 рр).

Вступ. Асиметрія лиця і зубощелепної ділянки – відомий феномен індивідуально-типологічних характеристик анатомічних структур, що виникає унаслідок багатofакторного впливів, які мають виразне генетично-метаболічне підґрунтя [2, 7, 9], та характеризується змінами просторових і лінійних розмірів, їх співвідношень або є наслідком моделювання кісткової тканини [3, 10, 14, 15]. До нещодавна вважали, що такі процеси характерні для осіб похилого та старечого віку. Розвиток новітніх діагностичних 3-вимірних (3-D) радіологічних методів дозволяє виявляти ранні прояви асиметрії лиця і зубощелепної ділянки ще на етапі функціональної асиметрії, яка не діагностується клінічними дослідженнями [5, 12, 14]. Науковцями всього світу визнано, що вивчення структурно-функціональних взаємовідношень різних структур є основою для індивідуальної анатомічної мінливості і прогнозу трансформації функціональних порушень у органічні та/або розробки тактики лікування чи профілактичних заходів [1, 6, 8, 9]. Проте у клінічній практиці часто не враховується, що за умов адентії відбувається частковий перерозподіл жуваального тиску, який ініціює пружну деформацію кістки, процеси резорбції, які можуть сприяти дистрофічним процесам стінок комірок окремих зубів та, навіть, аппозиції кістки у всі вікові періоди онтогенезу. Існує також потреба доповнити загальновідомі індекси деструкції кісткової тканини зубощелепної ділянки [4, 16], оскільки сучасні радіологічні методи комп'ютерної томографії з новітнім програмним забезпеченням дозволяють ретельно оцінити її кількісно-якісні зміни шляхом лінійних вимірів та змін щільності структур у пошаровому аспекті [8, 11, 12].

Враховуючи дані, що згідно сучасного погляду ключовим чинником, який визначає загальне здоров'я та розвиток загальносоматичних захворювань (атеросклероз, ішемічну хворобу серця, неплідність, метаплазії тощо) є стан зубощелепної ділянки [2, 10], кісткова тканина якої впродовж усіх періодів життя характеризується динамічною перебудовою і визначається механічним та функціональним навантаженням, що в умовах сьогодення

різко змінилось (домінування урбаністичного стилю життя, «швидкої їжі» в раціоні тощо) [4, 7, 8, 9], проте особливості такої структурно-функціональної перебудови у ранні терміни, які характеризуються субклінічним періодом, у осіб молодого працездатного віку ще не вивчені.

Як відомо структура і функціонування верхньої щелепи залежить від функціонального навантаження і впливає на стан всього організму, проте на сьогодні не знайшлося робіт, в яких було б з'ясовано кількісно-якісні зміни кісткової тканини коміркового відростка верхньої щелепи у осіб зрілого віку (до 35 років) за умов адентії, що і стало **метою** даного дослідження.

Матеріал і методи дослідження. Об'єктами проведених проспективних досліджень стали 40 осіб, з них 19 жінок і 21 чоловік у віці 22–35 рр. без захворювань в анамнезі, які могли б вплинути на стан кісткової тканини. Критеріями виключення зі спостереження були хронічні системні патології, ендокринопатії, пов'язані з обміном кальцію. Всі

обстежувані були пацієнтами «Центру Медичної 3D Діагностики» (м. Львів), методологія досліджень відповідала дозволу комітету біоетики ЛНМУ №3 від 16.03.2015 р.

Комп'ютерно-томографічне обстеження пацієнтам проводили лише за медичними показами (дозвіл біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, №3 від 16.03.15). Рандомізацію пацієнтів проводили наступним чином, виділивши 2 групи: осіб, в яких адентія була відсутня та тих, хто мав адентію. У групі осіб з адентією, виділяли дві підгрупи: у першу відносили пацієнтів, в яких були відсутні 1–2 зуби; у другу – відсутні 3 або більше зубів. Осіб з адентією 18/28/38/48 вважали такими, що не мають адентії. Для оцінювання стану кісткової тканини визначили щільність компактних і губчастого шару оральної та базальної частин коміркового відростка верхньої щелепи на рівні різцевих сегментів, сегментів малих і великих кутніх зубів з лівої та правої сторони в усіх осіб групи спостереження (рис. 1, а, б).

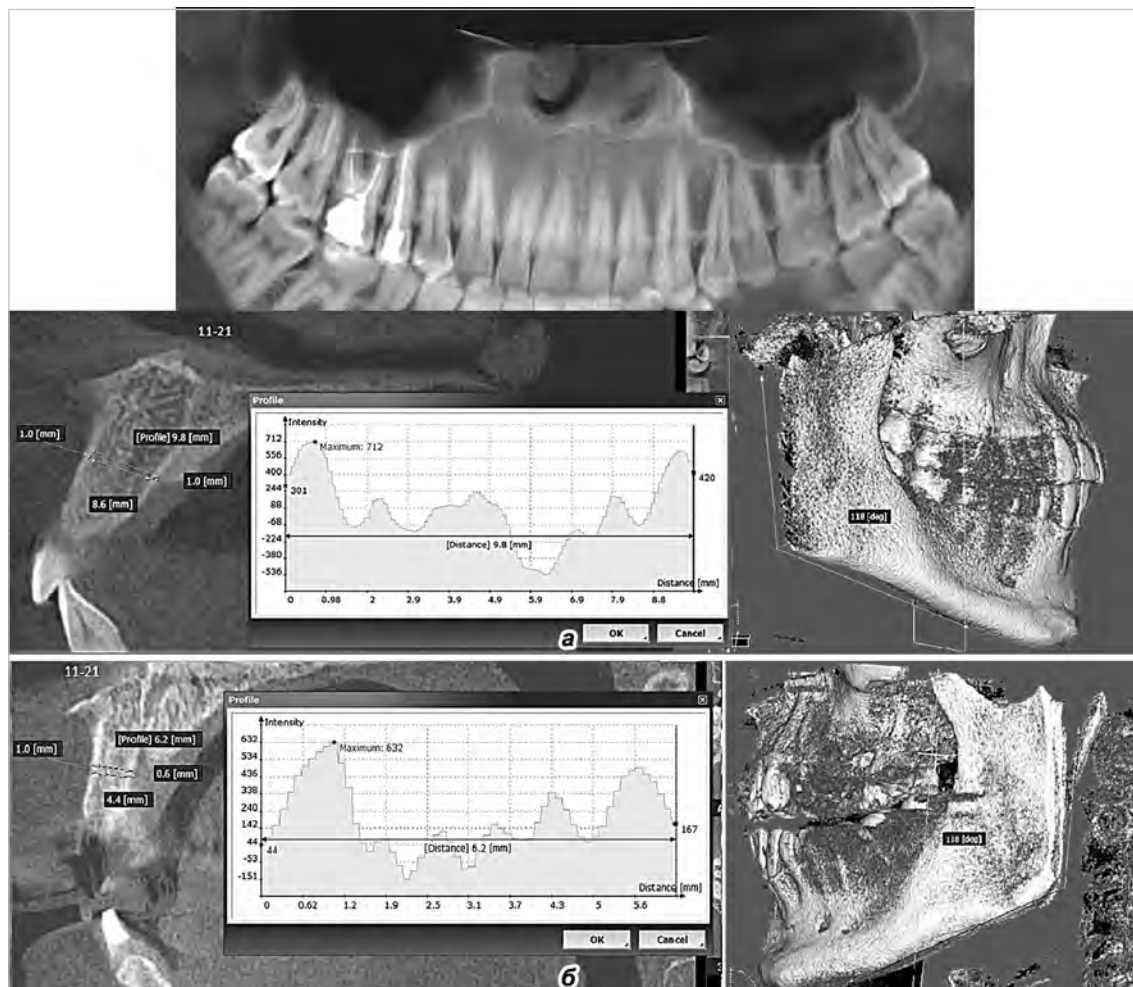


Рис. 1. Панорамний реформат верхньої щелепи, визначення кута щелепи, лінійних розмірів коміркового відростку та шарів його кісткової тканини на рівні 11–21 зубів (КТ-зображення чоловіка 26 років без адентії (а) та жінки 34 років з адентією 18, 26, 28, 36 зубів (б)).

Дослідження проводили на цифровому конусно-променевому томографі Point 3DCombi (PointNix, Південна Корея), з площинним кремнієвим сенсором та зоною сканування 9x12 см. Отримані дані, у форматі DICOM, опрацьовували в графічній комп'ютерній програмі RealScan з можливістю зміни векторних ліній площинних вікон для репозиціонування зображення та виводу досліджуваних анатомічних утворів у правильне площинне положення, що дозволило проводити точні заміри для морфометричних досліджень – визначали показники товщини шарів кісткової тканини коміркового відростка верхньої щелепи на рівні ротової/оральної та базальної частин у осіб зрілого віку чоловічої і жіночої статі та досліджували особливості їх співвідношення.

Щільність кістки визначали за допомогою функції «Profile» RealScan за шкалою Hounsfield N. D. в діапазоні від -1023 (повітря) до +2170 (емаль).

Статистичне опрацювання результатів проводили за допомогою програми Statistica 7.0 (StatSoft, USA).

Результати дослідження та їх обговорення.

У групу дослідження було залучено 29 осіб (48%) жіночої статі, віком 23–33 роки, і 31 особа (52%) чоловічої статі, віком 24–34. Серед жінок було 9 осіб без адентії, у групі жінок з адентією до першої підгрупи належали 10, до другої – 4 пацієнтки. Серед чоловіків групу без адентії склали 7 осіб, ранжування чоловіків з адентією на підгрупи було наступним чином: до першої – 16, до другої – 5 осіб.

Аналіз морфометричних даних у групі осіб без адентії, що стосувалися показників товщини шарів кісткової тканини коміркового відростка верхньої щелепи на рівні оральної та базальної частин за комп'ютерними томограмами, виконаними у горизонтальній площині виявив, що для осіб як чоловічої статі, так і жіночої було характерна найбільша товщина губчастого шару кісткової тканини в ділянках сегментів великих кутніх зубів, а найменша – в ділянках різцевих сегментів симетрично з обох сторін (рис. 2, а, 3, а, 4, а, 5, а).

У жінок з адентією у 1-й підгрупі товщина зовнішньої компактної пластинки ротової частини коміркового відростка верхньої щелепи у місцях адентії була звужена на 20% порівняно до симетричних ділянок (рис. 4, а, проміжок 36–37 vs 46–47) і мала практично однакові показники упродовж інших ділянок зубощелепних сегментів, натомість товщина внутрішньої компактної пластинки змінювалася обернено пропорційно до товщини губчастого шару кісткової тканини.

Максимальні показники товщини внутрішньої компактної пластинки встановлено на рівні лівих різцевих сегментів, а мінімальні – на рівні сегментів великих кутніх зубів симетрично з обох сторін.

При цьому встановлено, що у всіх чоловіків та жінок у підгрупах з 1-м типом адентії встановлено чітко виражену асиметрію на всьому протязі коміркового відростка – шар губчастої кісткової тканини на рівні всіх сегментів з адентією є тоншим порів-

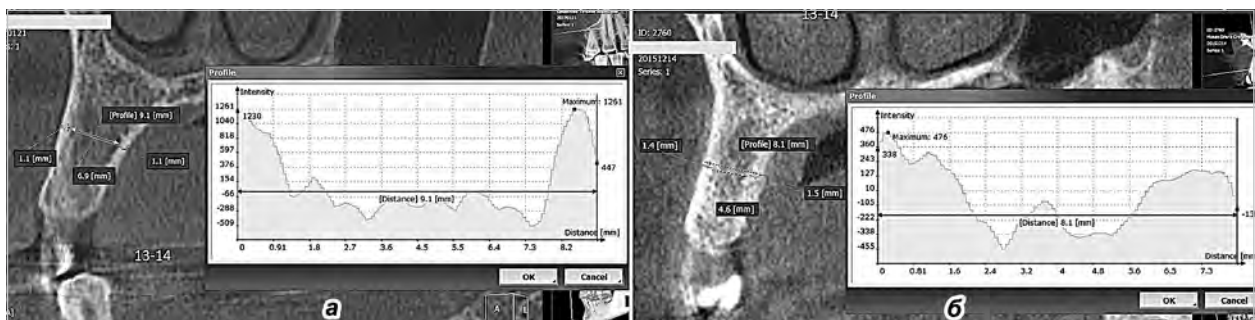


Рис. 2. Панорамний реформат нижньої щелепи, визначення кута лінійних розмірів коміркового відростку та шарів його кісткової тканини на рівні 13–14 зубів (КТ-зображення жінки 63 років з адентією (а) та жінки 38 років без адентії (б)).

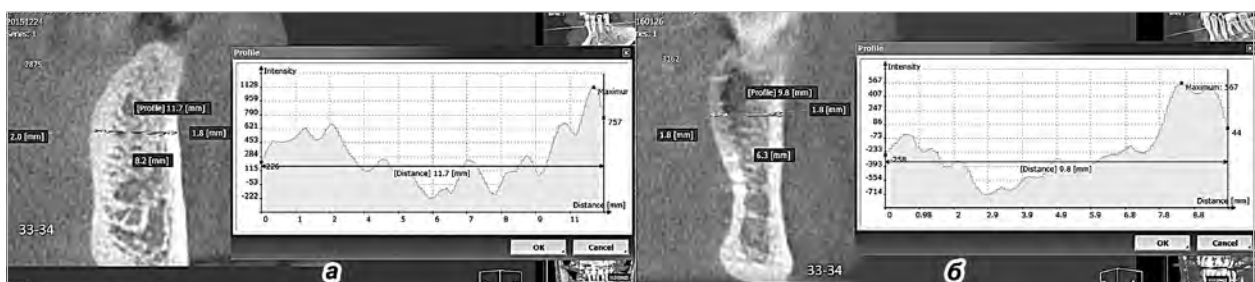


Рис. 3. Дослідження лінійних розмірів коміркового відростка та шарів його кісткової тканини і щільності кістки чоловіків на рівні 33–34 зубів (КТ-зображення) віком 57 р. з адентією (а) і 44 р. без адентії (б).

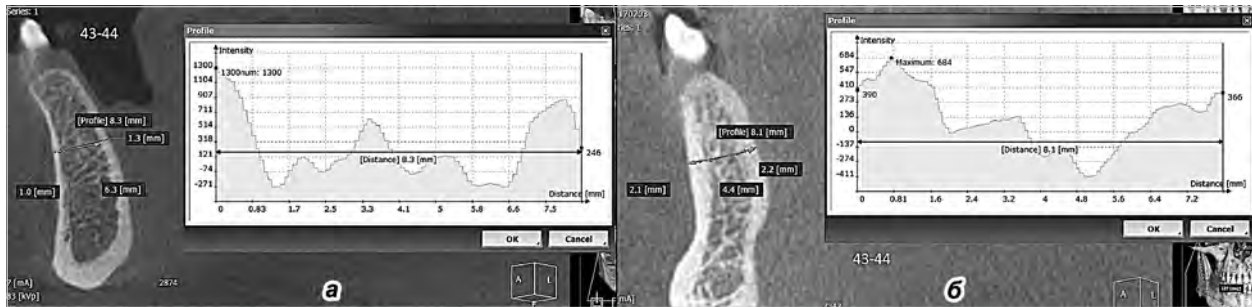


Рис. 4. Дослідження лінійних розмірів коміркового відростку та шарів його кісткової тканини і щільності кістки на рівні 43–44 зубів (КТ-зображення) у жінок, віком 55 р. (а) і 43 р. (б).

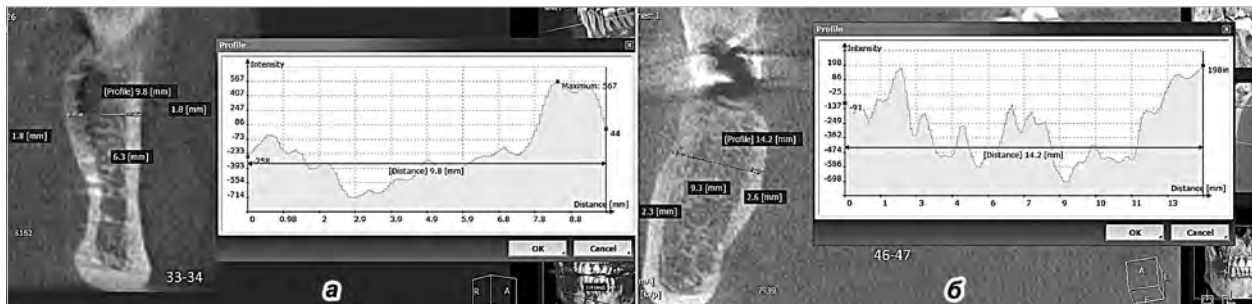


Рис. 5. Дослідження лінійних розмірів коміркового відростку та шарів його кісткової тканини і щільності кістки у чоловіків, обидва 45 р. на рівні 33–34 (а) з адентією (16/18/26/46) і 46/47 (б) з адентією 45–46 зубів (КТ-зображення).

няно до симетричного проміжку з протилежної сторони (рис. 3, б, 4, б), що можна пояснити також змінами і жувального тиску, що виникає унаслідок порушень цілісності зубного ряду.

У жінок та чоловіків з 2-м типом адентії товщина зовнішньої компактної пластинки ротової частини коміркового відростка верхньої щелепи є меншою в середньому на 1/3 порівняно до симетричних проміжків без адентії практично у всіх випадках. Натомість товщина внутрішньої компактної пластинки у жінок змінювалася обернено пропорційно до товщини губчастого шару кісткової тканини (рис. 2, б), тоді як у чоловіків такої тенденції не спостерігали, щоб можна трактувати як гендерні особливості у будові коміркового відростка верхньої щелепи.

У разі порівняння товщини кісткової тканини коміркового відростка зубного проміжку 46–47 у жінок одного віку (31 р.) без адентії та з адентією 46 зуба (рис. 5, а, б) спостерігали зміни – витончення внутрішньої компактної пластинки порівняно до симетричних ділянок верхньої щелепи.

Висновки. Сучасні діагностичні радіологічні засоби 3D візуалізації дозволяють встановлювати ранні прояви структурно-функціональної перебудови

ви коміркового відростка верхньої щелепи, що вже розпочинається після адентії одного зуба і характерні для обох статей. За адентії 3 та більше зубів трапляються зміни товщини усіх шарів, причому простежується зменшення зовнішньої компактної пластинки, тоді як зміни внутрішньої компактної пластинки є обернено пропорційні до товщини шару губчастої речовини. Такі зміни, на нашу думку, можна пояснити порушенням жувального тиску, що розвивається при втраті зубів. Результати досліджень свідчать також про наявність гендерних особливостей вікової динаміки у будові коміркового відростка верхньої щелепи та його структурних змін після втрати зубів.

Перспективи подальших досліджень спрямовані на розробки інтегративних діагностичних індексів, які б враховували стан аналогічних зубних проміжків у нижній щелепі, а також порівняння з симетричними ділянками з протилежного боку. Отримані результати дозволяють розширити знання з анатомії про ранні прояви перебудови кісткової тканини коміркового відростка та матимуть практичне значення для формування комплексної стратегії лікувальних заходів.

Література

1. Біда О. В. Особливості ортопедичного лікування хворих із частковою втратою зубів із застосуванням дентальної імплантації залежно від показників щільності кісткової тканини щелеп / О. В. Біда // Укр. стомат. альманах. – 2016. – № 1 (2). – С. 60–63.
2. Білозерський І. І. Сучасні уявлення про взаємозв'язки генералізованого пародонтиту, ревматоїдного артриту й остеопорозу / І. І. Білозерський // Проблеми остеології. – 2015. – № 18 (2). – С. 51–60.

3. Костишин Н. М. Структурно-функціональні особливості ремоделювання кісткової тканини в залежності від віку та статі у жителів Львівської області / Н. М. Костишин, Л. П. Костишин // *Biol. Med.* – 2015. – № 2 (26). – С. 34–40.
4. Леоненко П. В. Особливості фізико-механічних властивостей кісткової тканини в ділянках імплантації у пацієнтів з генералізованим пародонтитом та метаболічними остеопатіями / П. В. Леоненко // *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шурика.* – 2015. – № 24 (2). – С. 70–76.
5. Леоненко П. В. Особливості фізико-механічних властивостей кісткової тканини в ділянках імплантації у пацієнтів з генералізованим пародонтитом та метаболічними остеопатіями / П. В. Леоненко // *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шурика.* – 2015. – № 24 (3). – С. 34–43.
6. Пасечко Н. В. Порушення мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на цукровий діабет / Н. В. Пасечко, А. М. Швед, Л. П. Мартинюк [та ін.] // *Вісник наукових досліджень.* – 2004. – № 4. – С. 71–73.
7. Nackaerts O. Osteoporosis detection using intraoral densitometry / O. Nackaerts, R. Jacobs, H. Devlin [et al.] // *Dentomaxillofacial Radiology.* – 2007. – Vol. 37. – P. 282–287.
8. Lagravère M. O. Density conversion factor determined using a cone-beam computed tomography unit NewTom QR-DVT 9000 / M. O. Lagravère, Y. Fang, J. Carey, R. W. Toogood [et al.] // *Dentomaxillofacial Radiology.* – 2006. – Vol. 35. – P. 407–410.
9. Sulistyani L. D. Mandibular Cortex Correlates to Alveolar Bone Density in Indonesian Women Aged 40 to 75 Years / L. D. Sulistyani, M. Priaminiarti, E. I. Auerkari [et al.] // *Journal of International Dental & Medical Research.* – 2016. – Vol. 9 (3). – P. 215–220.
10. Cakur B. Reliability of mandibular cortical index and mandibular bone mineral density in the detection of osteoporotic women / B. Cakur, S. Dagistan, A. Şahin [et al.] // *Dentomaxillofacial Radiology.* – 2009;38:255–61.
11. Sugiura T. Influence of bone parameters on peri-implant bone strain distribution in the posterior mandible / T. Sugiura, K. Yamamoto, M. Kawakami [et al.] // *Medicina oral, patologia oral Cir. Bucal.* – 2015. – Vol. 20 (1). – P. e66.
12. Ozdemir F. Quantitative evaluation of alveolar cortical bone density in adults with different vertical facial types using cone-beam computed tomography / F. Ozdemir, M. Tozlu, D. GermecCakan // *The Korean Journal of Orthodontics.* – 2014. – Vol. 44 (1). – P. 36–43.
13. Kim S. The association between the low muscle mass and osteoporosis in elderly Korean people / S. Kim, C. W. Won, B. S. Kim [et al.] // *Journal of Korean medical science.* – 2014. – Vol. 29 (7). – P. 995–1000.
14. Park S. E. Association of osteoporosis susceptibility genes with bone mineral density and bone metabolism related markers in Koreans: The Chungju Metabolic Disease Cohort (CMC) study / S. E. Park, K. W. Oh, W. Y. Lee [et al.] // *Endocrine journal.* – 2014. – Vol. 61 (11). – P. 1069–1078.
15. Popat V. B. Bone mineral density in young women with primary ovarian insufficiency: results of a three-year randomized controlled trial of physiological transdermal estradiol and testosterone replacement / Popat V. B., Calis K. A., Kalantaridou [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 2014. – Vol. 99 (9). – P. 3418–3426.
16. Moutsopoulos N. M. Defective neutrophil recruitment in leukocyte adhesion deficiency type I disease causes local IL-17-driven inflammatory bone loss / N. M. Moutsopoulos, J. Konkell, M. Sarmadi [et al.] // *Science translational medicine.* – 2014. – Vol. 6 229. – P. 229ra40-229ra40.

References

1. Біда ОВ. Особливості ортопедичного лікування хворих із частковим втратам зубів із застосуванням дентальних імплантатів залежно від показників шхильності кісткової тканини шелепу. *Укр. стомат. ал'манак.* 2016;1(2):60–3.
2. Білозерський ІІ. Сучасні уявлення про взаємозв'язки генералізованого пародонтиту, ревматоїдного артриту та остеопорозу. *Проблеми остеології.* 2015;18(2):51–60.
3. Костишин НМ, Костишин ЛП. Структурно-функціональні особливості ремоделювання кісткової тканини в залежності від віку та статі у жителів Львівської області. *Biol. Med.* 2015;2(26):34–40.
4. Леоненко ПВ. Особливості фізико-механічних властивостей кісткової тканини в ділянках імплантатів у пацієнтів з генералізованим пародонтитом та метаболічними остеопатіями. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. ПЛ Шчупика.* 2015;24(2):70–6.
5. Леоненко ПВ. Особливості фізико-механічних властивостей кісткової тканини в ділянках імплантатів у пацієнтів з генералізованим пародонтитом та метаболічними остеопатіями. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. ПЛ Шчупика.* 2015;24(3):34–43.
6. Пасечко НВ, Швед АМ, Мартинюк ЛП, Мазур ЛП, Отченашенко ВА. Порушення мінеральної шхильності кісткової тканини у хворих на цукровий діабет. *Вісник наукових досліджень.* 2004;4:71–3.
7. Nackaerts O, Jacobs R, Devlin H, Pavitt S, Bleyen E, Yan B, Marjanovic E. Osteoporosis detection using intraoral densitometry. *Dentomaxillofacial Radiology* 2007;37:282–7.
8. Lagravère MO, Fang Y, Carey J, Toogood RW, Packota GV, Major PW. Density conversion factor determined using a cone-beam computed tomography unit NewTom QR-DVT 9000. *Dentomaxillofacial Radiology.* 2006;35:407–10.
9. Sulistyani LD, Priaminiarti M, Auerkari EI, Kusdhany LS, Latief BS. Mandibular Cortex Correlates to Alveolar Bone Density in Indonesian Women Aged 40 to 75 Years. *Journal of International Dental & Medical Research.* 2016; 9(3):215–20.

10. Cakur B, Dagistan S, Şahin A, Harorli A, Yilmaz AB. Reliability of mandibular cortical index and mandibular bone mineral density in the detection of osteoporotic women. *Dentomaxillofacial Radiology*. 2009;38:255–61.
11. Sugiura T, Yamamoto K, Kawakami M, Horita S, Murakami K, Kirita T. Influence of bone parameters on peri-implant bone strain distribution in the posterior mandible. *Medicina oral, patologia oral Cir Bucal*. 2015;20(1):e66.
12. Ozdemir F, Tozlu M, GermecCakan D. Quantitative evaluation of alveolar cortical bone density in adults with different vertical facial types using cone-beam computed tomography. *The Korean Journal of Orthodontics*. 2014;44(1):36–43.
13. Kim S, Won CW, Kim BS, Choi HR, Moon MY. The association between the low muscle mass and osteoporosis in elderly Korean people. *Journal of Korean medical science*. 2014;29(7):995–1000.
14. Park SE, Oh KW, Lee WY, Baek KH, Yoon KH, Son HY, Kang MI. Association of osteoporosis susceptibility genes with bone mineral density and bone metabolism related markers in Koreans: The Chungju Metabolic Disease Cohort (CMC) study. *Endocrine journal*. 2014;61(11):1069–78.
15. Popat VB, Calis KA, Kalantaridou SN, Vanderhoof VH, Koziol D, Troendle JF, Nelson LM. Bone mineral density in young women with primary ovarian insufficiency: results of a three-year randomized controlled trial of physiological transdermal estradiol and testosterone replacement. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(9):3418–26.
16. Moutsopoulos NM, Konkel J, Sarmadi M, Eskan MA, Wild T, Dutzan N, Uzel G. Defective neutrophil recruitment in leukocyte adhesion deficiency type I disease causes local IL-17–driven inflammatory bone loss. *Science translational medicine*. 2014;6(229):229ra40–229ra40.

УДК 611.716.1-018.46-053.7:612.014.47

ВЛИЯНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ НАГРУЗКИ НА СТРУКТУРУ И КАЧЕСТВО КОСТНОЙ ТКАНИ АЛЬВЕОЛЯРНОГО ОТРОСТКА НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ У МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ

Кухлевский Ю. И.

Резюме. Данное исследование посвящено изучению изменения размеров альвеолярного отростка нижней челюсти у лиц без и с адентией с использованием клинической трехмерной (3D) компьютерной томографии (КТ).

Проанализированы 3D КТ изображения челюстно-лицевой области 40 пациентов (22–35 лет), у которых отсутствуют метаболические заболевания, могущие повлиять на состояние костной ткани. Для оценки состояния костной ткани была определена плотность компактных и губчатого слоев (КС и ГС соответственно) оральной и базальной частей альвеолярного отростка нижней челюсти на уровне сегментов резцов, малых и больших коренных зубов с обеих сторон у всех обследованных лиц. Локальные различия в плотности костной ткани в пределах каждого изображения, а также различия в процентах (%) между участком адентии и соответствующим симметричным участком были определены для каждого пациента.

По данным проведенного исследования было установлено, что современные диагностические радиологические средства 3D визуализации позволяют устанавливать ранние проявления структурно-функциональной перестройки альвеолярного отростка верхней челюсти, которые определяются уже после адентии одного зуба, и характерны для лиц обоего пола. При адентии 3-х и более зубов отмечаются изменения толщины всех слоев, причем прослеживается уменьшение наружной компактной пластинки, тогда как изменения внутренней компактной пластинки обратно пропорциональны толщине слоя губчатого вещества.

Ключевые слова: анатомия; верхняя челюсть; альвеолярный отросток; адентия; плотность кости; трехмерное отображение; компьютерная томография.

UDC 611.716.1-018.46-053.7:612.014.47

EFFECT OF FUNCTIONAL EXERTION ON MANDIBULAR ALVEOLAR BONE STRUCTURE AND QUALITY OF YOUNG PEOPLE

Kukhlevskiy Yu. I.

Abstract. Functional asymmetry of bone remodeling level causes increased variability of bone density degree (BD). This study examined the changes of the variability of mandibular alveolar trabecular and cortical DBM during edentulism using clinical three-dimensional (3D) computer tomography (CT) imaging.

Methods: 3D CT images were taken from 40 patients of 22–35 years old. They were without any metabolic diseases related to the bone disorders. Randomization of patients was carried out for control group (patients without edentulism) and group of patients with edentia. This group was subdivided into two subgroups: the 1st one was attributed to the patients who didn't have 1–2 teeth; the 2nd–3 or more teeth. The state of bone density was defined by investigation of compact and sponger layers in oral and basal parts (CO, SL, CB, respectively) of the alveolar bone of the mandible at the segments of incisive small and large molar teeth on the left and the

right of all persons observations by digital cone-beam tomography Point 3D Combi (PointNix, South Korea). The regional variations within each image, as well as percentage (%) differences of the bone density by CT attenuation parameters between target regions (with edentia) and related symmetric regions for each patient were computed and compared.

Results: CO, SL, and CB had higher variability in 2nd edentulism subgroup for both sexes than patients in the 1st group. In women of the 1st subgroup with edentulism C thickness decreased on 20% compared to the symmetric spaces while the thickness of the BL varied to the thickness of SL. The maximum thickness of the OC was at left incisive segments, and the minimum – at the level of large molar segments symmetrically on both sides.

Conclusions: Modern 3D radiological visualization allows determining early signs of structural changes of the mandibular alveolar bone that already starts after edentulism with one tooth in both sexes. For edentia with 3 or more teeth associated with changes in the thickness of all layers, and can be traced by reduction of external compact plate, while changing internal compact plate is inversely proportional to the thickness of the layer of spongy layer.

Keywords: Anatomy; Maxilla; Alveolar process; Edentia; Bone density; Three-dimensional imaging; Computer Tomography.

Стаття надійшла 05.04.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 611.817.1

Мар'єнко Н. І., Степаненко О. Ю.

ФРАКТАЛЬНИЙ АНАЛІЗ БІЛОЇ РЕЧОВИНИ ПІВКУЛЬ МОЗОЧКА ЛЮДИНИ

Харківський національний медичний університет

stepanenko@3g.ua

Мета дослідження – вивчити фрактальну розмірність білої речовини I–IX часточок півкуль мозочка людини на серійних парасагітальних зрізах.

Дослідження проведено на базі Харківського обласного бюро судово-медичної експертизи на 100 об'єктах – мозочках трупів людей обох статей, які померли від причин, не пов'язаних з патологією мозку, у віці 20–95 років. Фрактальний аналіз проводився за допомогою методу розбиття на квадрати (box-counting) за оригінальною методикою. Фрактальний індекс білої речовини часточок півкуль мозочка в цілому варіює від 1,202 до 1,629. Найвищий фрактальний індекс мають VI–VII часточки півкуль, які пов'язані із неocerebellарними часточками черв'яка. Найменше значення ФІ мають мигдалики мозочка (часточка IX). Міжпівкульна різниця фрактального індексу часточок варіює від 0,016% до 4,92%. Фрактальний індекс часточок I–VI, VIIAt, VIII та IX зменшується в латеральних ділянках півкуль мозочка; фрактальний індекс часточки VIIAf найменший в паравермальній ділянці та зростає в медіо-латеральному напрямку. Особливості будови часточок та різниця значень фрактального індексу пояснюється масштабною інваріантністю та закономірностями просторової організації квазіфрактальних структур: при зростанні розмірів (масштабу) структури зростає складність її організації.

Застосування фрактального аналізу може бути використано як об'єктивний морфометричний критерій для діагностики різних захворювань мозочка і інших структур центральної нервової системи.

Ключові слова: мозочок; біла речовина; фрактальний аналіз.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами. Дана робота є фрагментом науково-дослідницької роботи кафедри гістології, цитології та ембріології Харківського національного медичного університету «Будова та закономірності індивідуальної анатомічної мінливості головного мозку людини», № державної реєстрації 0115U000231.

Вступ. В основі просторової конфігурації мозочка лежить «дерево життя» (arbor vitae cerebelli) –

складно розгалужена біла речовина мозочка, яка є структурною основою кори мозочка. Морфологічна оцінка часточок мозочка в більшості випадків проводиться за допомогою загальноприйнятих методів морфометрії, що включають вимір об'ємів сірої і білої речовини часточок мозочка, визначення лінійних розмірів мозочка. Такі методи дозволяють визначити певні морфометричні параметри часточок мозочка, однак не дають можливості комплексно оцінити особливості будови мозочка, які не піддаються чіткому опису в рамках традиційної морфометрії.

Складні деревовидні анатомічні структури, такі як біла речовина мозочка, судинна мережа органів, дендритне дерево нейронів, мають властивості фракталів і можуть бути кількісно і об'єктивно охарактеризовані за допомогою фрактального аналізу [1, 2, 6, 10–12].

Фрактальний аналіз застосовується для комплексного морфометричного дослідження об'єктів, що мають властивості фракталів – самоподібність і масштабну інваріантність: фрактал в цілому в точності або наближено збігається з частиною себе самого; збільшення масштабу зображення фрактала не веде до спрощення його структури [1, 8, 9]. Природні об'єкти, що мають фрактальні властивості, як правило, не мають математично точною закономірності, що характеризує властивості їх форми, тобто не є істинними фракталами, тому їх називають квазіфрактальними [1]. Дослідження мозочка як фрактального об'єкта до теперішнього часу поодинокі [4, 5, 7].

Фрактальні структури можуть бути описані за допомогою фрактального індексу (ФІ) – міри складності просторової організації фрактальної структури, показника заповнення нею простору. Для визначення фрактального індексу використовується кілька методів. Найбільш простим у застосуванні і зручним для дослідження анатомічних об'єктів є метод розбиття на квадрати, або box-counting [11, 13].

Мета дослідження – вивчити фрактальну розмірність білої речовини I–IX часточок півкуль мозочка людини на серійних парасагітальних зрізах.

Матеріал і методи дослідження. Дослідження проведено на базі Харківського обласного бюро

судово-медичної експертизи на 100 об'єктах – мозочках трупів людей обох статей, які померли від причин, не пов'язаних з патологією мозку, у віці 20–95 років. Дослідження проведено з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.), а також наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

В ході судово-медичного розтину мозочок виділяли з черепної коробки, потім фіксували протягом місяця в 10% розчині формаліну, після чого проводили серійні парасагітальні зрізи півкуль мозочка у площинах, паралельних серединній сагітальній із покрововим інтервалом 5 мм. Вид мозочка на розрізі фотографували за допомогою дзеркального цифрового фотоапарата, після чого проводили фрактальний аналіз цифрових зображень.

Фрактальний аналіз проводився за допомогою методу розбиття на квадрати (box-counting) за оригінальною методикою, описаною раніше [3]. Визначався фрактальний індекс білої речовини часточок мозочка на парасагітальних зрізах. Окремо підраховувався ФІ для передньої частки мозочка (часточка I (frenulum lingulae), часточки II та III (ala lobuli centralis), часточки IV та V (lobulus quadrangularis, pars anterior)), часточки VI (lobulus quadrangularis, pars posterior), часточки VII Af (lobulus semilunaris superior), часточок VII At та VII B (lobulus semilunaris inferior та lobulus gracilis), часточки VIII (lobulus biventer) та часточки IX (Tonsilla) (рис. 1). Підраховувався фрактальний індекс на зрізах, розташованих на відстані 5–40 мм від серединної сагітальної площини. Обчислювався середній фрактальний індекс як середнє арифметичне ФІ часточки на всіх зрізах мозочка, на яких ця часточка присутня.

Отримані дані оброблялися за допомогою загальноприйнятих статистичних методів.

Результати дослідження та їх обговорення. Фрактальний індекс (ФІ) в цілому коливається від 1,0 до 2,0. Об'єкт з фрактальним індексом, рівним 1,0, є простою прямою або кривою лінією, що практично не заповнює простір. Об'єкт з

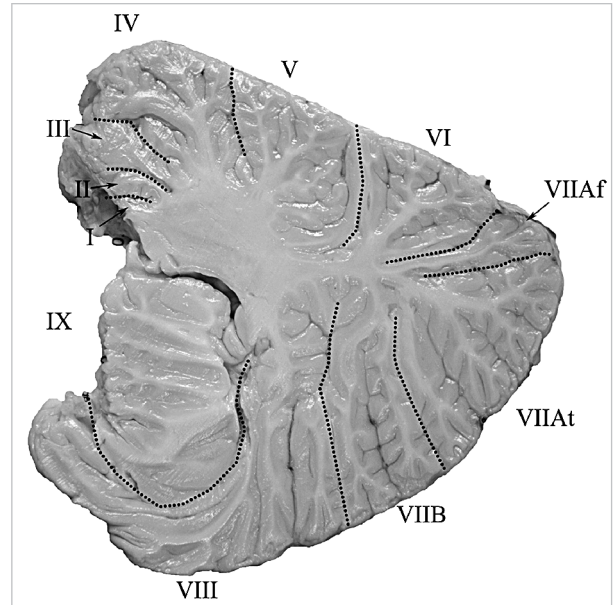


Рис. 1. Парасагітальний зріз мозочка людини, 5 мм вправо від серединної сагітальної площини.

фрактальним індексом, рівним 2,0, заповнює весь доступний простір.

Значення середнього фрактального індексу білої речовини часточок півкуль мозочка наведені в таблиці 1.

Як видно із даних табл. 1, фрактальний індекс білої речовини в цілому варіює від 1,202 до 1,629. Фрактальний індекс відповідних зрізів правої та лівої півкуль порівнювався за допомогою критерія

Таблиця 1 – Статистична оцінка середнього фрактального індексу білої речовини часточок півкуль мозочка людини

Часточки	Півкуля мозочка	<i>M</i>	<i>m_m</i>	σ	<i>Cv</i>	<i>min</i>	<i>max</i>
I-V	Ліва півкуля	1,339	0,021	0,208	15,53	1,204	1,612
	Права півкуля	1,342	0,020	0,198	14,75	1,202	1,619
	середній ФІ	1,341	0,014	0,203	15,14	1,203	1,616
VI	Ліва півкуля	1,435	0,033	0,331	23,07	1,209	1,629
	Права півкуля	1,468	0,032	0,324	22,07	1,223	1,623
	середній ФІ	1,452	0,023	0,3275	22,56	1,216	1,626
VII Af	Ліва півкуля	1,392	0,019	0,191	13,72	1,207	1,429
	Права півкуля	1,397	0,019	0,193	13,82	1,211	1,433
	середній ФІ	1,395	0,014	0,192	13,77	1,209	1,431
VII At та VII B	Ліва півкуля	1,328	0,024	0,242	18,22	1,212	1,598
	Права півкуля	1,326	0,024	0,239	18,02	1,209	1,589
	середній ФІ	1,327	0,017	0,2405	18,12	1,211	1,594
VIII	Ліва півкуля	1,314	0,020	0,197	14,99	1,211	1,507
	Права півкуля	1,308	0,020	0,199	15,21	1,313	1,501
	середній ФІ	1,311	0,014	0,198	15,10	1,262	1,504
IX	Ліва півкуля	1,212	0,012	0,117	9,65	1,104	1,332
	Права півкуля	1,217	0,011	0,112	9,20	1,102	1,337
	середній ФІ	1,215	0,008	0,1145	9,43	1,103	1,335

Ст'юдента, різниця між симетричними зрізами статистично не значима.

Найвищий фрактальний індекс мають VI–VII часточки півкуль, які пов'язані із неocereбелярними часточками черв'яка. Найменше значення ФІ мають мигдалики мозочка (часточка IX).

Також досліджувалась міжпівкульна асиметрія фрактального індексу: підраховувалась різниця середнього ФІ симетричних часточок півкуль, обчислювався модуль отриманого значення та його відношення до середнього фрактального індексу у відсотках (табл. 2).

Таблиця 2 – Статистична оцінка міжпівкульної асиметрії фрактального індексу білої речовини часточок півкуль мозочка людини (відношення модуля різниці між півклями до середнього ФІ, %)

Часточка	<i>M</i>	<i>m_m</i>	<i>σ</i>	<i>Cv, %</i>	<i>min</i>	<i>max</i>
I–V	1,24	0,021	0,21	16,94	0,016	4,41
VI	1,43	0,023	0,23	16,08	0,028	3,25
VII Af	1,54	0,027	0,27	17,53	0,033	4,92
VII At та VII B	1,19	0,019	0,19	15,97	0,019	3,98
VIII	1,12	0,022	0,22	19,64	0,032	3,76
IX	1,08	0,017	0,17	15,74	0,065	4,74

Як видно із даних табл. 2, міжпівкульна різниця фрактального індексу часточок варіює від 0,016% до 4,92%.

Таким чином, фрактальний індекс симетричних часточок півкуль має дуже малий діапазон мінливості та асиметрії; ФІ, обчислений в симетричних часточках одного мозочка, відрізняється не більше, ніж на 5%.

Значення ФІ часточок відрізняються на парасагітальних зрізах мозочка, що пов'язано із особливостями

будови часточок в медіальних та латеральних ділянках півкуль (рис. 2).

Як видно із даних рис. 2–4, фрактальний індекс часточок I–VI, VIIAt, VIII та IX зменшується в латеральних ділянках півкуль мозочка; фрактальний індекс часточки VIIAf найменший в паравермальній ділянці та зростає в медіо-латеральному напрямку. Така динаміка змін ФІ в різних ділянках півкуль пов'язана із особливостями будови білої речовини та часточок в цілому. Більшість часточок (крім часточки VIIAf) мають найбільш розгалужену білу речовину в паравермальних та медіальних ділянках. В латеральних ділянках півкуль зменшується площа зрізу часточки, кількість та товщина гілок білої речовини, зменшується ступінь розгалуженості білої речовини. Звивини та основні гілки білої речовини в медіальних ділянках часточок в медіальних ділянках півкуль розташовані перпендикулярно до парасагітальних зрізів. В латеральних ділянках півкуль мозочка звивини та гілки білої речовини спрямовуються назад, у зв'язку із цим парасагітальні зрізи проходять під гострим кутом відносно основних гілок білої речовини. Ці особливості будови часточок мозочка в різних ділянках півкуль відображаються на динаміці змін фрактального індексу в медіо-латеральному напрямку.

Верхня півмісяцева часточка (VIIAf), на відміну від решти, має найменші розміри та найменш розгалужену білу речовину в паравермальних та медіальних ділянках, де представлена в вигляді складного листка або мало розгалуженої гілки. Площа зрізу та ступінь розгалуженості часточки зростають в медіо-латеральному напрямку та досягають максимуму на відстані 25–35 мм від серединної сагітальної площини.

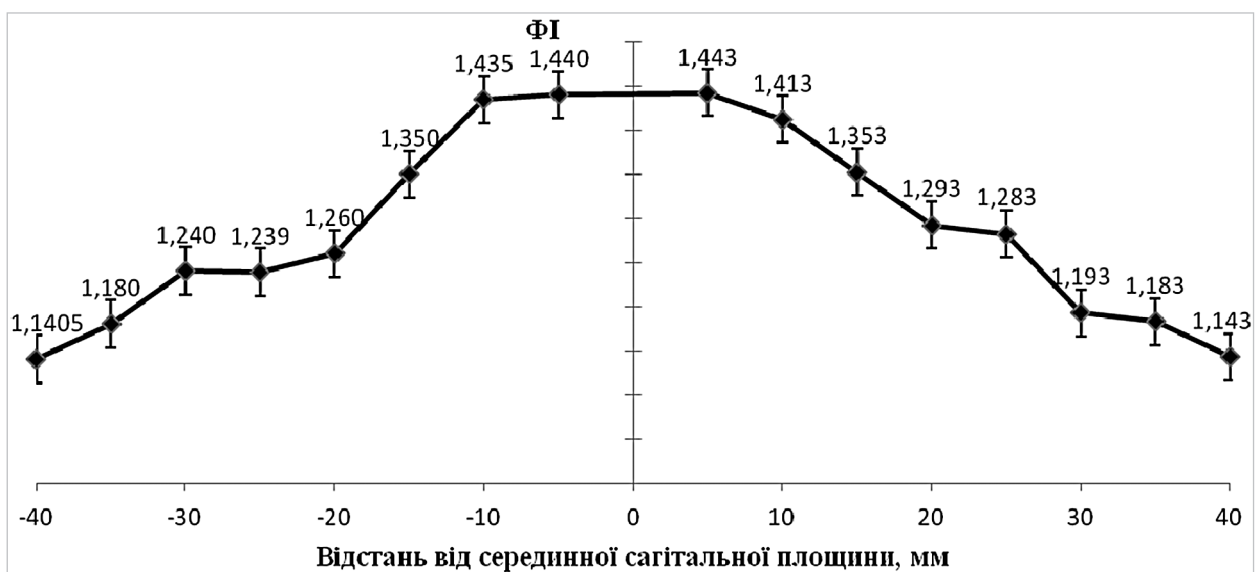


Рис. 2. Середні значення ($M \pm m$) фрактального індексу часточок I–V півкуль мозочка; від'ємні значення осі абсцис – ліва півкуля, позитивні значення – права півкуля.

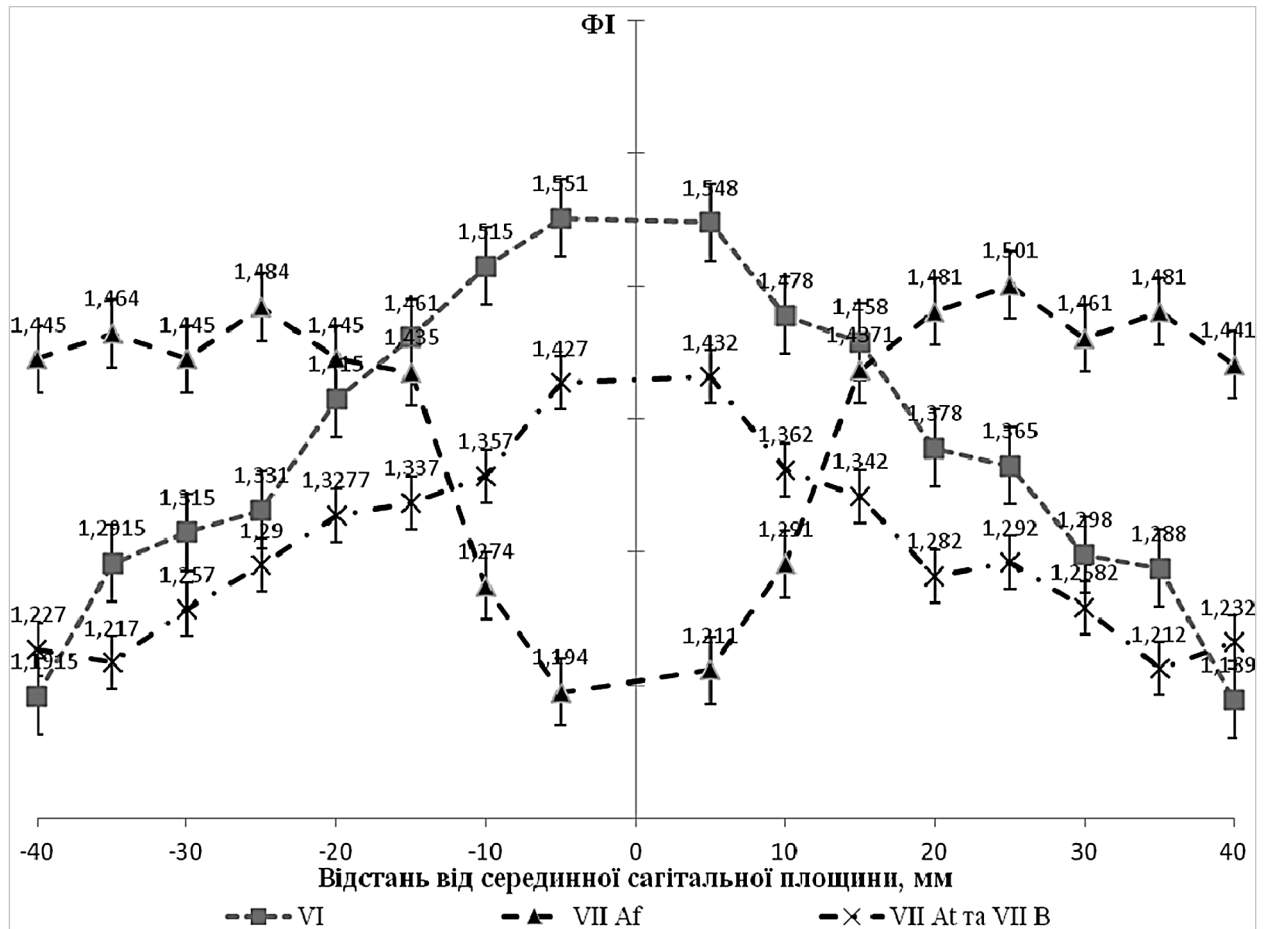


Рис. 3. Середні значення ($M \pm m$) фрактального індексу часточок VI та VII півкуль мозочка; від'ємні значення осі абсцис – ліва півкуля, позитивні значення – права півкуля.

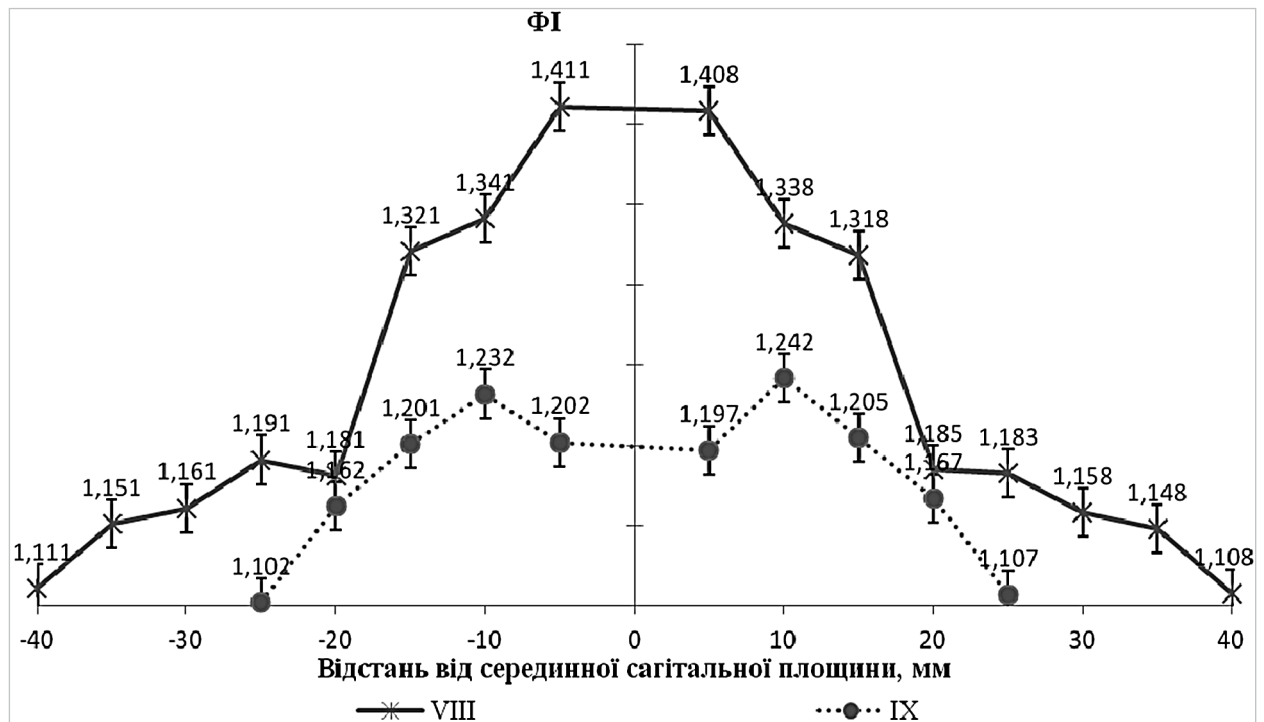


Рис. 4. Середні значення ($M \pm m$) фрактального індексу часточок VIII та IX півкуль мозочка; від'ємні значення осі абсцис – ліва півкуля, позитивні значення – права півкуля.

Особливості будови часточок та різниця значень фрактального індексу пояснюються масштабною інваріантністю та закономірностями просторової організації квазифрактальних структур: при зростанні розмірів (масштабу) структури зростає складність її організації.

Висновки та перспективи подальших досліджень. В дослідженні встановлені значення фрактального індексу білої речовини часточок півкуль мозочка людини. Фрактальний індекс характеризує ступінь складності просторової організації структу-

ри та міру заповнення простору структурою. Біла речовина мозочка є типовою квазифрактальною структурою, яка може бути кількісно об'єктивно охарактеризована за допомогою фрактального індексу. Застосування фрактального аналізу може бути використано як об'єктивний морфометричний критерій для діагностики різних захворювань мозочка і інших структур центральної нервової системи. Фрактальний аналіз може використовуватись для морфометричного дослідження інших біологічних структур зі складною просторовою організацією.

Література

1. Исаева В.В. Фракталы и хаос в биологическом морфогенезе / В. В.Исаева, Ю. А. Каретин, А. В. Чернышев, Д. Ю. Шкуратов. – Владивосток : Институт биологии моря ДВО РАН, 2004. – 128 с.
2. Молчатский С. Л. Фрактальный анализ структуры вентромедиального ядра гипоталамуса мозга человека в пре- и постнатальном онтогенезе / С. Л. Молчатский, В. Ф. Молчатская // Новые исследования. – 2010. – № 24. – С. 60–67.
3. Степаненко А. Ю. Фрактальный анализ как метод морфометрического исследования белого вещества мозжечка человека / А. Ю. Степаненко, Н. И. Марьенко // Світ медицини та біології. – 2016. – № 4 (58). – С. 127–130.
4. Akar E. Fractal analysis of MR images in patients with Chiari malformation: The importance of preprocessing / E. Akar, S. Kara, H. Akdemir, A. Kiris // Biomedical Signal Processing and Control. – 2017. – № 31. – P. 63–70.
5. Akar E. Fractal dimension analysis of cerebellum in Chiari Malformation type I / E. Akar, S. Kara, H. Akdemir, A. Kiris // Computers in Biology and Medicine. – 2015. – № 64. – P. 179–186.
6. Jiang C. Fractal-based image texture analysis of trabecular bone architecture / C. Jiang, R. E. Pitt, J.E. Bertram, D. J. Aneshansley // Med. Biol. Eng. Comput. – 1999 Jul. – Vol. 37 (4). – P. 413–418.
7. Liu J. Z. Fractal dimension in human cerebellum measured by magnetic resonance imaging / J. Z. Liu, L. D. Zhang, G. H. Yue // Biophys. J. – 2003 Dec. – Vol 85 (6). – P. 4041–4046.
8. Mandelbrot B. B. Form, chance and dimension / B. B. Mandelbrot. – San Francisco : W. H. Freeman, 1977. – 365 p.
9. Mandelbrot B. B. The fractal geometry of nature / B. B. Mandelbrot. – N.Y. : Freeman, 1983. – 468 c.
10. Puskas N. Fractal dimension of apical dendritic arborization differs in the superficial and the deep pyramidal neurons of the rat cerebral neocortex / N. Puskas, I. Zaletel, B. D. Stefanovic, D. Ristanovic // Neurosci. Lett. – 2015 Mar 4. – Vol. 589. – P. 88–91.
11. Ristanovic D. Fractal analysis of dendrite morphology using modified box-counting method / D. Ristanovic, B. D. Stefanovic, N. Puskas // Neurosci Res. – 2014 Jul. – Vol. 84. – P. 64–67.
12. Talu S. Fractal analysis of normal retinal vascular network / S. Talu // Oftalmologia. – 2011. – Vol. 55 (4). – P. 11–16.
13. Zaletel I. Modified Richardson's method versus the box-counting method in neuroscience / I. Zaletel, D. Ristanovic, B. D. Stefanovic, N. Puskas // J. Neurosci Methods. – 2015 Mar 15. – Vol. 242. – P. 93–96.

References

1. Isayeva VV, Karetin YuA, Chernyshev AV, Shkuratov DYU. Fraktaly i khaos v biologicheskoy morfogeneze. Vladivostok: Institut biologii morya DVO RAN; 2004. 128 s.
2. Molchatskiy SL, Molchatskaya VF. Fraktal'nyy analiz struktury ventromedial'nogo yadra gipotalamusa mozga cheloveka v pre- i postnatal'nom ontogeneze. Novyye issledovaniya. 2010;24:60–7.
3. Stepanenko AYU, Mar'yenko NI. Fraktal'nyy analiz kak metod morfometricheskogo issledovaniya belogo veshchestva mozghechka cheloveka. Svit meditsini ta biologii. 2016;4(58):127–30.
4. Akar E, Kara S, Akdemir H, Kiris A. Fractal analysis of MR images in patients with Chiari malformation: The importance of preprocessing. Biomedical Signal Processing and Control. 2017;31:63–70.
5. Akar E, Kara S, Akdemir H, Kiris A. Fractal dimension analysis of cerebellum in Chiari Malformation type I. Computers in Biology and Medicine. 2015;64:179–86.
6. Jiang C, Pitt RE, Bertram JE, Aneshansley DJ. Fractal-based image texture analysis of trabecular bone architecture. Med Biol Eng Comput. 1999 Jul;37(4):413–8.
7. Liu JZ, Zhang LD, Yue GH. Fractal dimension in human cerebellum measured by magnetic resonance imaging. Biophys J. 2003 Dec;85(6):4041–6.
8. Mandelbrot BB. Form, chance and dimension. San Francisco: WH Freeman; 1977. 365 p.
9. Mandelbrot BB. The fractal geometry of nature. NY: Freeman, 1983. 468 c.
10. Puskas N, Zaletel I, Stefanovic BD, Ristanovic D. Fractal dimension of apical dendritic arborization differs in the superficial and the deep pyramidal neurons of the rat cerebral neocortex. Neurosci Lett. 2015 Mar 4;589:88–91.
11. Ristanovic D, Stefanovic BD, Puskas N. Fractal analysis of dendrite morphology using modified box-counting method. Neurosci Res. 2014 Jul;84:64–7.

12. Talu S. Fractal analysis of normal retinal vascular network. *Oftalmologia*. 2011;55(4):11–6.
13. Zaletel I, Ristanovic J, Stefanovic BD, Puskas N. Modified Richardson's method versus the box-counting method in neuroscience. *Neurosci Methods*. 2015 Mar 15;242:93–6.

УДК 611.817.1

ФРАКТАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ БЕЛОГО ВЕЩЕСТВА ПОЛУШАРИЙ МОЗЖЕЧКА ЧЕЛОВЕКА

Марьенко Н. И., Степаненко А. Ю.

Резюме. Цель исследования – изучить фрактальную размерность белого вещества I–IX долек полушарий мозжечка человека на серийных парасагитальных срезах.

Исследование проведено на базе Харьковского областного бюро судебно-медицинской экспертизы на 100 объектах – мозжечках трупов людей обоего пола, умерших от причин, не связанных с патологией мозга, в возрасте 20–95 лет. Фрактальный анализ проводился с помощью метода разбиения на квадраты (box-counting) по оригинальной методике. Фрактальный индекс белого вещества долек полушарий мозжечка в целом варьирует от 1,202 до 1,629. Самый высокий фрактальный индекс имеют VI–VII дольки полушарий, связанные с неocerebellарными долями червя. Наименьшее значение ФИ имеют миндалины мозжечка (долька IX). Межполушарная разница фрактального индекса долек варьирует от 0,016% до 4,92%. Фрактальный индекс долек I–VI, VIIAt, VIII и IX уменьшается в латеральных участках полушарий мозжечка; фрактальный индекс дольки VIIAf наименьший в паравермальной области и возрастает в медиолатеральном направлении. Особенности строения долек и разница значений фрактального индекса объясняется масштабной инвариантностью и закономерностями пространственной организации квазифрактальных структур: при возрастании размеров (масштаба) структуры возрастает сложность ее организации.

Применение фрактального анализа может быть использовано как объективный морфометрический критерий для диагностики различных заболеваний мозжечка и других структур центральной нервной системы.

Ключевые слова: мозжечок; белое вещество; фрактальный анализ.

UDC 611.817.1

FRactal ANALYSIS OF WHITE MATTER OF THE HUMAN CEREBELLUM HEMISPHERES

Maryenko N. I., Stepanenko A. Yu.

Abstract. Morphological investigations of cerebellar lobules are usually performed using standard methods of morphometry such as: measurement of volumes of the gray and white matters of the cerebellar lobules, which determine linear dimensions of the cerebellum. Fractal analysis is used for morphometric study of complex objects with properties of fractals such as self-similarity and scale invariance.

The *aim* of the paper is to study the fractal dimension of white matter of the human cerebellar hemispheric lobules I–IX on serial parasagittal sections.

Research was conducted in Kharkiv regional bureau of forensic medicine. The study involved 100 cerebella of people of both sexes who died without causes with pathology of brain who were 20–95 years old. Parasagittal sections of the human cerebellar hemispheres were investigated. Fractal analysis was conducted using the original box-counting method. Fractal index of white matter of the cerebellar hemispheric lobules varies from 1.202 to 1.629. The highest fractal index was found in hemispheric lobules VI–VII that are associated with neocerebellar vermal lobules. The lowest fractal index was found in cerebellar tonsils (lobule IX). The average fractal dimension of the lobules I–V was indicated as 1.341 ± 0.014 (1.339 ± 0.021 in the left hemisphere, and 1.342 ± 0.020 in the right hemisphere correspondingly). The average fractal dimension of the lobule VI is 1.452 ± 0.023 (1.435 ± 0.033 was in the left hemisphere, 1.468 ± 0.032 was in the right hemisphere). The average fractal dimension of the lobule VII Af is 1.395 ± 0.014 (1.392 ± 0.019 in the left hemisphere, 1.397 ± 0.019 – in the right hemisphere). The average fractal dimension of the lobules VII At and VII B is 1.327 ± 0.017 (1.328 ± 0.024 in the left hemisphere, 1.326 ± 0.024 in the right hemisphere). The average fractal dimension of the lobule VIII is 1.311 ± 0.014 (1.314 ± 0.020 in the left hemisphere, 1.308 ± 0.020 in the right hemisphere). The average fractal dimension of the lobule IX is 1.215 ± 0.008 (1.212 ± 0.012 in the left hemisphere, 1.217 ± 0.011 in the right hemisphere). Interhemispheric difference of fractal index of the particles varies from 0.016% to 4.92%. Fractal index of the lobules I–VI, VIIAt, VIII and IX decreases in the lateral cerebellar hemispheres areas; fractal index of the lobule VIIAf is the lowest in paravermal areas and increases in media-lateral direction. Peculiarities of the structure of the cerebellar lobules and difference of the fractal index are associated with scale invariance and patterns of spatial organization of the quasi-fractal structures. The increase of the structure size (scale) increases the complexity of its organization.

The fractal analysis can be used as an objective morphometric criterion for the diagnosis of various diseases of the cerebellum and other structures of the central nervous system.

Keywords: cerebellum; white matter; fractal analysis.

Стаття надійшла 15.04.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.98:578.828.6+616.114

Похил С. І., Торяник І. І., Тимченко О. М., Чигиринська Н. А.,
Костиря І. А., Круглова Т. А., *Данильченко С. І.

ЗАСТОСУВАННЯ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ ШКІРНИХ ПРОЯВІВ БАРТОНЕЛЬОЗУ (ПЕРУАНСЬКОЇ БОРОДАВКИ) У СУЧАСНІЙ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІЙ ПРАКТИЦІ

ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова НАМН України», м. Харків

*Чорноморський національний університет ім. Петра Могили, м. Миколаїв

kamysh_in@ukr.net

Останнім часом гемопаразитарні захворювання людини відіграють важливу роль у диференційно-діагностичній та клініко-лабораторній практиці сучасної медицини. Вони визначаються складністю життєвого циклу збудника, який є паразитом, як в організмі членистоногих, так і хребетних хазяїнів.

Складність цього процесу обумовлена факторами різноманітності хребетних хазяїнів, що мешкають у різних біотопах, відновленням колишніх промислових об'єктів, які призводять до розвитку нових біотопів, та залежить від життєвого циклу рослин, клімату, та/або антропогенного впливу. Природою, таким чином, власноруч створюються нові місця існування для рослин і тварин, в тому числі москітів – переносників небезпечних хвороб, однією із яких є емерджентне трансмісивне захворювання бартонельоз. Перше повідомлення про випадок захворювання було зареєстроване у минулому сторіччі на північному сході Перу, пізніше – півночі Еквадору, у Болівії та Бразилії. Згодом в цьому регіоні протягом кожного сезону реєструвалось до кількох сотень випадків. Захворювання характеризувалось двома типами перебігу: лихоманкою Оройя та перуанською бородавкою. Іншими провідними симптомами були слабкість, головний біль, гострі болі в одному суглобі, поява бородавок в місцях розташування укусів москітів (*Phlebotomus verrucarum* і *Phlebotomus noguchii*), порушення та хронічні симптоми, які здатні зберігатися протягом тривалого періоду часу. Морфологічно утворення перуанських бородавок пов'язане з ушкодженнями ендотеліального шару кровоносних судин та первинної репродукцією в них *Bartonella*. Цей факт сприяє організації багряно-червоних висипів, що здатні перетворюватись в судинну пухлину. Вони дуже схожі один на одного та типові для бородавок, що є вкрай важливим для об'єктивної диференціальної діагностики цієї недуги із вірусними захворюваннями (вірус папіломи людини). Таким чином, стає зрозумілим необхідність застосування у клініко-лабораторній практиці допоміжних

вірусологічних методів для ефективної етіологічної діагностики бартонельозу людини.

Ключові слова: диференційна діагностика; бартонельоз; шкірні прояви/симптоми; перуанська бородавка; клініко-лабораторні дослідження.

Актуальність дослідження. Вражаючий поліморфізм шкірних проявів бартонельозу (перуанська бородавка), їх дивна структурна схожість із папіломовірусом людини спричиняють фатальні помилки та фальсифікації у діагностиці хвороби. Останнє спонукає фахівців до запровадження термінальних схем агресивної терапії (опромінення, хіміотерапія), що неминуче призводить не лише до глибокої інвалідізації хворих, але й блискавичного летального фіналу, зрозуміле пояснення якому надають існуючі експертні клініко-лабораторні заходи. З метою оптимізації диференційно-діагностичного потенціалу клініко-лабораторної діагностики шкірних проявів бартонельозу (перуанська бородавка) як небезпечного емерджентного інфекційного захворювання було започатковане представлення дослідження.

Метою започаткованого дослідження стало вивчення клініко-морфологічних домінант шкірних проявів бартонельозу (зокрема, однієї із його маловідомих форм – перуанської бородавки).

Сутність проблематики і стан вивчення питання. Бартонельоз являє собою трансмісійне, сезонне, природно-осередковане інфекційне захворювання з доволі тривалим перебігом та проявами, що втілюються у вигляді двох клінічних форм: лихоманки Оройя та перуанської бородавки [5, 6]. На тепер це захворювання вважають емерджентною інфекцією, що характеризується як стертим, безсимптомним перебігом (власне перуанська бородавка), так і яскравою клінікою та високим рівнем летальності (лихоманка Оройя). Перші повідомлення щодо цієї хвороби надійшли саме із Латинської Америки, де у глибоких долинах перуанських Анд та прилеглих до них географічних районах

Еквадору, Бразилії, Болівії були зареєстровані перші випадки цієї недуги. Перуанська бородавка – друга форма бартонельозу розвивається після лихоманки (у разі відносно сприятливого перебігу останньої), видається довготривалою хворобою майже без летальних наслідків [11]. Іноді вона здатна симулювати самостійну інфекцію, що призводить іноді до казуїстичних висновків навіть досвідчених експертів [12]. Збудники бартонельозу відомі кровепаразити, які в еритроцитах крові накопичуються у вигляді поліморфних тілець, розмірами 0,2–1,0 мкм до 1,5–2,5 мкм.

Застосовуване матеріальне підґрунтя. У фаховій літературі за для детального вивчення шкірних проявів бартонелльозу рекомендують використовувати найбільш демонстративні та доказові гістологічні методи, що справджено не лише особливостями перебігу згаданої хвороби, структурно-функціональної специфікою таргетної тканини – дерми, але й продиктовано доступністю останніх, як з економічної, так практичної точок зору [2, 6, 10]. Гістологічні дослідження прості для освоєння, відносно дешеві, доволі мало тривалі у отриманні результатів, приємливі у інтерпретаціях. Вони знайшли широке застосування у експериментальному моделюванні, зручні для екстраполяцій [9]. Найбільш застосовуваним є виготовлення зрізів із фрагментів біологічного матеріалу шкірних наростів. Із зазначеною метою зразки традиційним чином фіксують у водному розчині 12 % формаліну на сульфатно-сольовому буфері (pH = 7,0–7,2), за чим здійснюють постфіксацію, зневоднення у спиртах від 30° до 96°, заливають у парафінові/целоїдинові блоки. Отримані блоки ріжуть (у трьох взаємно перпендикулярних напрямках), застосовуючи ротаційний мікротом. Отримані зрізи забарвлюють гематоксиліном та еозином, за Ван-Гізеном, Браше, суданом III–IV. Для дослідження морфологічних змін у мікроіннервації шкірних новоутворень у якості додаткового методу верифікації рекомендується забарвлення за Рассказовою, срібленням за Крутсай. Аналіз змін проводять у світлооптичному мікроскопі зі збільшеннями від $\times 140$; $\times 200$; $\times 400$; $\times 600$ до $\times 1350$. Окремі дослідники вважають за доцільне застосування традиційних ультрамікроскопічних методів дослідження (як правило, трансмісійна мікроскопія). Тоді виготовляють напівтонкі чи ультратонкі зрізи з отриманого біологічного матеріалу. Проводка та контрастування здійснюється у відповідності до стандартних алгоритмів (фіксатор – глутаровий альдегід, стабілізатор контрасту Os (IV), власне, контрастування відбувається за рахунок безпосередньої участі йонів колоїдного срібла, золота чи платини. Робоче збільшення для аналізу зрізів може варіювати від $\times 3600$ до $\times 32000$). У дос-

тупній нам літературі не було знайдено свідчень щодо застосування у діагностиці перуанських бородавок люмінесцентної мікроскопії. Хоча на наш погляд зазначений метод видається не менш візуальним, ніж два попередніх. З метою верифікації результатів є доцільним використання стандартних вірусологічних методів (конкретизація вірусу папіломи) Безсумнівною також залишається адекватність застосування культуральних, імуноферментних методів дослідження, що сприяють виявленню збудника та його етіологічній ідентифікації [2, 3, 4]. Однак їх застосування унеможлиблює повноцінну об'єктивізацію морфологічної діагностики ушкоджень, спричинених власне бартонелюю, як паразитарним збудником хвороби.

Патогенез та клініка шкірного бартонельозу.

Дебют хвороби невід'ємним чином пов'язаний із первинним розмноженням бартонел, що потрапляють до ендотеліального шару судин через дефекти у шкірі. Збудник може спостерігатись у клітинах бородавок (папіломах), судинних пухлинах, що є характерним маркером перуанської бородавки. Бартонели не лише виявляються засобами молекулярно-біологічної діагностики (полімеразно-ланцюгова реакція) [8], але й класичним методом культивування на середовищі Ногучи (що застосовують також для вирощування збудників лептоспірозу) [6]. Зараження людини відбувається через москітів *Phlebotomus verrucarum*. Роль інших переносників, в тому числі *Phlebotomus noguchii*, скоріш над усе, обмежується окремими випадками зараження).

Інкубаційний період розвитку лихоманки Оройя триває 2–3 тижня. Температура стрімко добігає показника у 40 °C, носить інтермітуючий характер, досягаючи максимуму о півдні, після чого через 12 годин спадає майже до нормальних цифр. Характерним для клінічної симптоматики лихоманки Оройя слабкість, головний біль та гострий біль, що локалізований у одному суглобі (поруч із зоною укусу москітом). Після критичного зниження температури стан здоров'я хворих суттєво покращується, біль у суглобі послаблюється або й проходить зовсім. Кожен приступ лихоманки супроводжується еритропенією та розвитком прогресуючої анемії [13]. У подальшій симптоматичі та сценарії клінічної картини поява ознак гепато-спленомегалії, болісні відчуття під час пальпації органів, висока гіпертермія, слабкість. За відсутності відповідної терапії пацієнтів чекає летальний фінал. У разі перебігу середньої тяжкості через 1–2 місяці проходить самостійно, за чим ініціюється друга стадія бартонельозу – саме перуанська бородавка. На тлі високої температури на шкірі обличчя, слизових оболонках з'являється висипи, які часом замінюються вираз-

ками або перетворюються у багряно-червоні су-
динні пухлини, діаметром 3–4 см. Одужання настає
спонтанно. Вузлики підсихають, зменшуються у
розмірах та відпадають, не залишаючи жодних
наслідків. Шкірні висипи при бартонельозі дуже
схожі на бородавки [1]. Вони мають ребристу пове-
рхню, видаються над ділянками шкіри та виклика-
ють низку питань щодо власної ідентифікації.
Складнощі диференційної діагностики спонукають
до залучення поряд із згаданими вище клініко-
лабораторними (в тому числі, мікроскопія мазків
крові) методами вірусологічних досліджень (за для
остаточного відхилення підозр щодо вірусу папіло-
ми людини). Застосування ресурсів імунофермент-
ного аналізу дає змогу визначитись з етіологічним

фактором хвороби та не вдаватись помилки на
користь онковірусного генезу (особливо, якщо мо-
ва йде про летальний фінал) зазначеного явища.
Необхідно пам'ятати, що імунітет до перуанської
бородавки доволі стійкий. Повторних випадків за-
хворювання не реєструється.

Заключення. Диференційна діагностика шкір-
них проявів бартонельозу (перуанська бородавка)
повинна носити комплексний характер. Клініко-
лабораторний алгоритм необхідно орієнтувати на
залучення як етіопатогенетичних методів дослі-
дження (РНІФ, культуральні, молекулярно-
біологічні), так і способів визначення симптоматич-
них змін у таргетних органах і тканинах цілісного
організму.

Література

1. Атлас патологии Роббинса и Котрана / Э. К. Клатт; пер. с англ.; под ред. О. Д. Мишнева, А. И. Щеголева. – М. : Логосфера, 2010. – 544 с.: ил.
2. Бондаренко А. В. Сeroиммунологический мониторинг уровня специфических антител против микроорганизмов рода *Bartonella* [Текст] / А. В. Бондаренко, С. И. Похил, Е. Н. Тимченко // Междунар. медиц. журн. – 2011. – № 2. – С. 82–84.
3. Бондаренко А. В. Результати випробування експериментальної РНІФ-тест-системи для виявлення бартонельозного антигену [Текст] / А. В. Бондаренко, С. І. Похил, О. В. Бондаренко, О. М. Тимченко // Проблеми безперервної медичної освіти та науки. – 2011. – № 1. – С. 51–53.
4. Бондаренко А. В. Дослідження культуральних і антагоністичних властивостей *Bartonella* spp. [Text] / А. В. Бондаренко, С. І. Похил, О. В. Бондаренко [та ін.] // Інфекційні хвороби. – 2011. – № 2 (51). – С. 126–129.
5. Возіанова Ж. І. Інфекційні і паразитарні хвороби [Текст] / Ж. І. Возіанова // Київ – Здоров'я. – 2001. – Т. 2. – С. 656.
6. Медяников О. Ю. Бартонеллы и бартонеллезы – новые и возвращающиеся. Таксономия, бактериология, патогенез и генетика [Текст] / О. Ю. Медяников, Л. Я. Лихоед, Г. А. Пенкина // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. – 2004. – № 4. – С. 113–121.
7. Назаренко Г. И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований / Г. И. Назаренко, А. А. Крикун. – 2-е изд. стереотип. – М. : Медицина, 2002. – 544 с.
8. Похил, С. І. Спосіб виявлення збудників бартонельозної інфекції (БІ) за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) [Текст] / С. І. Похил, В. М. Козько, О. М. Тимченко // Інформаційний бюлетень (Додаток до «Журналу Академії медичних наук України»). – Київ, 2008. – Вип. 25. – С. 56–57.
9. Похил С. І. Використання білих нелінійних мишей із штучно сформованим імунокомпрометованим станом для біологічного методу виявлення збудників трансмісивних бактеріальних інфекцій (анаплазмозу, бартонельозу, ерліхіозу) [Текст] / С. І. Похил, О. М. Тимченко, І. І. Торяник [та ін.] // Лабораторна діагностика. – 2012. – № 4 (62). – С. 20–26.
10. Похил С. І. Структурно-функціональні зміни у тканинах печінки імунокомпрометованих нелінійних лабораторних мишей з бартонельозною інфекцією [Текст] / С. І. Похил, І. І. Торяник, О. М. Тимченко [та ін.] // Харківська хірургічна школа. – 2012. – № 5. – С. 27–33.
11. Chomel B. B. *Bartonella* spp. in pets and effect on human health [Text] / B. B. Chomel, H. J. Boulouis // Emerging Infections Diseases. – 2006. – Vol. 12, № 3. – P. 389–394.
12. Chomel B. B. Ecological fitness and strategies of adaptation of *Bartonella* species to their hosts and vectors [Text] / B. B. Chomel, H. J. Boulouis, E. B. Breitschwerdt // Vet. Res. – 2009. – Vol. 40, № 9. – P. 1–22.
13. Dati F. New Aspects of Laboratory Testing for Hemostasis Disorders [Text] / F. Dati // Journal of Laboratory and Clinic Medicine. – 2006. – Vol. 8, № 3. – P. 9–11.

References

1. Atlas patologii Robbinsa i Kotrana / EK Klatt; per. s angl.; pod red. OD Mishneva, AI Shchegoleva. M.: Logosfera; 2010. 544 s.: il.
2. Bondarenko AV, Pokhil SI, Timchenko EN. Seroimmunologicheskii monitoring urovnya spetsificheskikh antitel protiv mikroorganizmov roda Bartonella. Mezhdunar. medits. zhurn. 2011;2:82–4.
3. Bondarenko AV, Pokhil SI, Bondarenko OV, Timchenko OM. Rezul'tati viprobuvannya yeksperimental'noʹ RNIF-test-sistemi dlya viyavlennya bartonel'oznogo antigenu. Problemi bezperervnoʹi medichnoʹi osviti ta nauki. 2011;1:51–3.

4. Bondarenko AV, Pokhil SÍ, Bondarenko OV, ta ín. Doslídzheniya kul'tural'nikh í antagonístichnikh vlastivostey Bartonella spp. Ínfektsíyní khvorobi. 2011;2(51):126–9.
5. Vozíanova ZhÍ. Ínfektsíyní í parazitarní khvorobi. Kiïv-Zdorov'ya. 2001;2:656.
6. Medyannikov OYu, Likhoyed LYa, Penkina GA. Bartonelly i bartonellezy – novyye i vozvrashchayushchiesya. Taksonomiya, bakteriologiya, patogenez i genetika. Zhurn. mikrobiol., epidemiol. i immunobiol. 2004;4:113–21.
7. Nazarenko GI, Krikun AA. Klinicheskaya otsenka rezul'tatov laboratornykh issledovaniy. 2-ye izd. stereotip. M.: Meditsina; 2002. 544 s.
8. Pokhil SÍ, Koz'ko VM, Timchenko OM. Sposíb viyavleniya zbudnikív bartonel'oznoï ínfektsiï (BÍ) za dopomogoyu polímeraznoï lantsyugovoï reaktsiï (PLR). Ínformatsíyniy byuletén' (Dodatok do «Zhurnalu Akademii medichnikh nauk Ukraïni»). Kiïv, 2008;25:56–7.
9. Pokhil SÍ, Timchenko OM, Toryanik ÍÍ, ta ín. Viktoranniya bílikh nelíniynikh mishey íz shtuchno sformovanim ímunokomprometovanim stanom dlya bíologíchnogo metodu viyavleniya zbudnikív transmísivnikh bakteríal'nikh ínfektsiy (anaplazmoz, bartonel'ozu, yerlíkhíozu). Laboratorna díagnostika. 2012;4(62):20–6.
10. Pokhil SÍ, Toryanik ÍÍ, Timchenko OM, ta ín. Strukturno-funktsíonal'ní zmíni u tkaninakh pechínki ímunokomprometovanih nelíniynikh laboratornikh mishey z bartonel'oznoy ínfektsíeyu. Kharkívs'ka khírurgíchna shkola. 2012;5:27–33.
11. Chomel BB, Boulouis HJ. *Bartonella spp.* in pets and effect on human health. Emerging Infections Diseases. 2006;12(3):389–94.
12. Chomel BB, Boulouis HJ, Breitschwerdt EB. Ecological fitness and strategies of adaptation of Bartonella species to their hosts and vectors. Vet Res. 2009;40(9):1–22.
13. Dati F. New Aspects of Laboratory Testing for Hemostasis Disorders. Journal of Laboratory and Clinic Medicine. 2006;8(3):9–11.

УДК 616.98:578.828.6+616.114

ПРИМЕНЕНИЕ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ КОЖНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ БАРТОНЕЛЛЕЗА (ПЕРУАНСКОЙ БОРОДАВКИ) В СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ

Похил С. И., Торьяник И. И., Тимченко Е. Н., Чигиринская Н. А., Костыря И. А., Круглова Т. А., Данильченко С. И.

Резюме. В последнее время гемопаразитарные заболевания человека играют важную роль в дифференциально-диагностической и клинико-лабораторной практике современной медицины. Они определяются сложностью жизненного цикла возбудителя, который является паразитом, как в организме членистоногих, так и позвоночных хозяев.

Сложность этого процесса обусловлена факторами разнообразия позвоночных хозяев, проживающих в различных биотопах, восстановлением бывших промышленных объектов, которые приводят к развитию новых биотопов, и зависит от жизненного цикла растений, климата и/или антропогенного воздействия. Природой, таким образом, собственноручно создаются новые места обитания для растений и животных, в том числе москитов – переносчиков опасных болезней, одной из которых является эмерджентное трансмиссивное заболевание бартонеллез. Первое сообщение о случае заболевания было зарегистрировано в прошлом веке на северо-востоке Перу, позже – севера Эквадора, в Боливии и Бразилии. Впоследствии в этом регионе в течение каждого сезона регистрировалось до нескольких сотен случаев. Заболевание характеризовалось двумя типами течения: лихорадкой Оройя и перуанской бородавкой. Другими ведущими симптомами были слабость, головная боль, острые боли в одном суставе, появление бородавок в местах расположения укусов москитов (*Phlebotomus verrucarum* и *Phlebotomus noguchii*), нарушения и хронические симптомы, которые способны сохраняться в течение длительного периода времени. Морфологически образование перуанских бородавок связано с повреждениями эндотелиального слоя кровеносных сосудов и первичной репродукцией в них *Bartonella*. Этот факт способствует организации багрово-красных высыпаний, которые способны превращаться в сосудистую опухоль. Они очень похожи друг на друга и типичны для бородавок, что является крайне важным для объективной дифференциальной диагностики этой болезни с вирусными заболеваниями (вирус папилломы человека). Таким образом, становится понятной необходимость применения в клинико-лабораторной практике вспомогательных вирусологических методов для эффективной этиологической диагностики бартонеллеза человека.

Ключевые слова: дифференциальная диагностика; бартонеллез; кожные проявления/симптомы; перуанская бородавка; клинико-лабораторные исследования.

UDC 616.98:578.828.6+616.114

THE USE OF DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF SKIN DEVELOPMENT
OF BARTONELLOSIS (PERU WART) IN MODERN CLINICAL AND LAB PRACTICE

*Pokhyl S. I., Torianyk I. I., Tymchenko O. M., Chyhyrinska N. A.,
Kostyria I. A., Kruhlova T. A., Danylchenko S. I.*

Abstract. Polymorphism of skin manifestations of bartonellosis (*Bartonella anemia*), their strange and mixed structural similarity with Human papilloma virus cause fatal mistakes and falsification in disease diagnostics. The last fact initiates to develop final schemes of aggressive therapy (radiation, chemotherapy), that cause not only deep disability of patients but also lethal end. Expert clinical and lab measures explain this fact. In order to optimize differential and diagnostic potential of clinical and lab diagnostics of skin manifestations of bartonellosis (*Bartonella anemia*) as dangerous emergent infectious disease such kind of examination was done.

In last time haemoparasite human disease have a very important role in differential diagnostics casualty of modern medicine. They are determined by the complexity of the life cycle of the pathogen, which parasite as in organism of arthropods such as in vertebrates hosts. The complexity is enhanced by the diversity of hosts in different biotopes, which depends on factors life type of vegetation, climate and/or human influence, such as restoration of former industrial sites, which leads to the development of new biotopes. So, on the one hand, new habitats for plants and animals including mosquito, and nature are created. One of them is an appearance of transmission disease- bartonellosis, that first reported as a cause of human sickness was in last century in northeastern of Peru, later in the north of Ecuador, Bolivia, Brazilia. Several hundred cases are now reported from this region each season. The disease is characterized by two type: Oroya fever and Peru wart. Other consequential symptoms are weakness, headaches, acute pain in one joint, wart appearance in place of location mosquito (*Phlebotomus verrucarum* and *Phlebotomus noguchii*) damages and chronic sings, which may persist for long-lasting period. Morphologically Peru wart formation is connected by the injury of the blood vessels endothelium stratum and primary reproduction of *Bartonella*. This fact helps to organize purple and red eruption, which may reduce vascular tumor. They are very much alike and typical wart, that it is important for the objective differential diagnostic with the viral diseases (*Human papilloma virus*). That is why it is necessary to apply low medical examination of accessory virus methods for the effective causal diagnostics of human bartonellosis.

Differential diagnostics of skin manifestations of bartonellosis (*Bartonella anemia* (fever)) must be considered as complex character. Clinical and lab algorithm should be oriented on connection both etiopathogenetic methods of examination and ways of definition of symptomatic changes in target organs and tissues of an organism (IFT, cultural, molecular and biological).

Keywords: differential diagnostic; bartonellosis; skin sings/symptoms; Peru wart; clinical and laboratory practice.

Стаття надійшла 10.04.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК [616.24-099:547.533]-073.175-092.9:612.661.

Рыкова Ю. А., Шупер В. А.

ХАРАКТЕРИСТИКА МАССЫ ЛЁГКИХ КРЫС НЕПОЛОВОЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА ПОД ИНГАЛЯЦИОННЫМ ВОЗДЕЙСТВИЕМ НА ДЫХАТЕЛЬНУЮ СИСТЕМУ ТОЛУОЛА

Харьковский национальный медицинский университет

rikovajuliya@ukr.net

Экспериментальное исследование проведено на 60 белых беспородных крысах-самцах, возрастом 1 месяц от рождения и исходной массой тела $40,83 \pm 3,58$ г. Животные были разделены на две группы. Первую составили интактные животные. Во вторую группу вошли животные, которые ежедневно на протяжении двух месяцев в установке для ингаляционного введения веществ получали ингаляции толуола с единоразовой экспозицией. Ингаляционное введение толуола моделировали с 8 часов утра до 13.00 (по 5 часов ежедневно) на протяжении 60 дней. После сеансов ингаляционного воздействия паров эпоксидных смол на 1, 7, 15, 30 и 60 сутки животных декапитировали из эксперимента под эфирным наркозом. Непосредственно после декапитации лёгкие извлекали единым комплексом с трахеей, бронхами, медиастинальной клетчаткой, осуществляли препаровку, после чего взвешивали на аналитических весах ВЛА-200 с точностью до 1 мг. Анализ цифровых данных проводили с помощью компьютерной программы для органо- и морфометрических исследований «Morpholog» («Свідोцтво про реєстрацію авторського права №9604», авторы: В. В. Овчаренко, В. В. Маврич, 2004). Результаты параметров массы лёгких обрабатывали с помощью статистических программ, достоверной считали вероятность ошибки менее 5% ($p < 0,05$).

Отмечено достоверное снижение массы органов в соответствии с контрольными животными. В следствии эксперимента нами было установлено, что после 60-дневного ингаляционного воздействия на организм толуола масса лёгких снижается в сравнении с контролем во все сроки периода адаптации. Снижение массы в правом лёгком более выражено чем в левом. Максимальное снижение приходится на первые сутки, к 60 суткам снижение отмечается менее значительное.

Ключевые слова: легкие; масса; толуол; крысы.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Данная работа выполнена в соответствии с планом научных исследований Харьковского национального медицинского уни-

верситета МОЗ Украины (ХНМУ), и является составной частью научно-исследовательской темы кафедры анатомии человека «Морфологические особенности органов и систем тела человека на этапах онтогенеза», № государственной регистрации 0114U004149.

Введение. В связи с развитием новых технологий прогресс науки и техники сопровождается появлением новых синтетических материалов. В окружающую среду происходит выброс промышленных отходов, в состав которых входят токсические летучие компоненты, что является экологической проблемой [1, 2]. Об этом свидетельствуют показатели анализа проб атмосферного воздуха, почвы и воды промышленных районов в котором обнаружено повышенное содержание ароматических углеводородов, в том числе толуола являющийся по химической структуре метилбензолом [3]. В данных условиях экологии происходит реакция организма, а в первую очередь реагируют дыхательная, эндокринная, иммунная, и центральная нервная системы, появляются нарушения обмена веществ и запускаются механизмы формирования экзозависимого патологического процесса. Происходят нарушения на молекулярном, тканевом, клеточном и системном уровнях [4, 7]. Нарушения зависят от концентрации и длительности экспозиции токсического вещества, комбинации его с другими факторами. Основными источниками поступления толуола в окружающую среду являются: эпоксидные смолы, переработка нефтепродуктов, выхлопные газы, табачный дым. Контакт людей с толуолом происходит, как правило, на производстве, связанном с эпоксидными смолами.

Актуальным остаётся вопрос о влиянии толуола на органы респираторной системы, поскольку органы дыхательной системы являются наиболее чувствительными к действию химических факторов [5, 6].

Цель исследования заключалась в определении динамики массы лёгких в разные периоды адаптации после ингаляционного воздействия толуола на организм подопытных животных в сравнении с контрольной группой.

Материалы и методы исследования. Экспериментальное исследование проведено на 60 белых беспородных крысах-самцах, возрастом 1 месяц от рождения и исходной массой тела $40,83 \pm 3,58$ г, полученных из вивария Луганского государственного медицинского университета. Во время эксперимента лабораторные животные содержались в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для эксперимента и научных целей (Страсбург, 1986 г.), в соответствии с принципами Хельсинской декларации, принятой Генеральной ассамблеей Всемирной медицинской ассоциации (1964–2000 гг.); «Общими этическими принципами экспериментов над животными», утвержденными I Национальным конгрессом по биоэтике (Киев 2001) [11]. Комиссией по этическим вопросам ГЗ «Луганский государственный медицинский университет» (протокол № 5 от 10.05.2011) установлено, что содержание животных и манипуляции, которые с ними проводили, отвечали Закону Украины № 3447-IV от 21.02.06 г.

Животные были разделены на две группы. Первую составили интактные животные. Во вторую группу вошли животные, которые ежедневно на протяжении двух месяцев в установке для ингаляционного введения веществ получали ингаляции толуола с единоразовой экспозицией 4 часа в 10 ПДК (ГОСТ 12.1.005-88); Ингаляционное введение толуола моделировали с 8 часов утра до 13.00 (по 5 часов ежедневно) на протяжении 60 дней. Ингаляционное введение толуола осуществлялось в смонтированной по методу А. П. Яворовского и усовершенствованной сотрудниками кафедры установке рац. предложения № 3748 на имя Белик И. А. [9, 10]. После сеансов ингаляционного воздействия паров эпоксидных смол на 1, 7, 15, 30 и 60 сутки животных декапитировали из эксперимента под эфирным наркозом. Непосредственно после декапитации лёгкие извлекали единым комплексом с трахеей, бронхами, медиастинальной клетчаткой, осуществляли препаровку, после чего взвешивали на аналитических весах ВЛА-200 с точностью до 1 мг. Анализ цифровых данных проводили с помощью компьютерной программы для органо- и морфометрических исследований «Morpholog» («Свідство про реєстрацію авторського права №9604», авторы: В. В. Овчаренко, В. В. Маврич, 2004) [8]. Результаты параметров массы лёгких обрабатывали с помощью статистических программ, достоверной считали вероятность ошибки менее 5% ($p < 0,05$) [11, 12].

Результаты исследований и их обсуждение. Масса левого лёгкого в сравнении с контрольными значениями снижалась. Максимальное снижение

наблюдается на первые сутки реадaptационного периода и составляет $0,42 \pm 0,01$ мг что на 17,97% ниже контроля, на 7 сутки также наблюдается снижение массы на 16,92%, на 15 сутки изменения составили 14,11%, к 30 суткам масса составляет $0,51 \pm 0,02$ что ниже от массы интактных животных на 12,5%. К 60 суткам $0,56 \pm 0,02$ мг что меньше контрольных показателей на 10,34% (рис. 1).

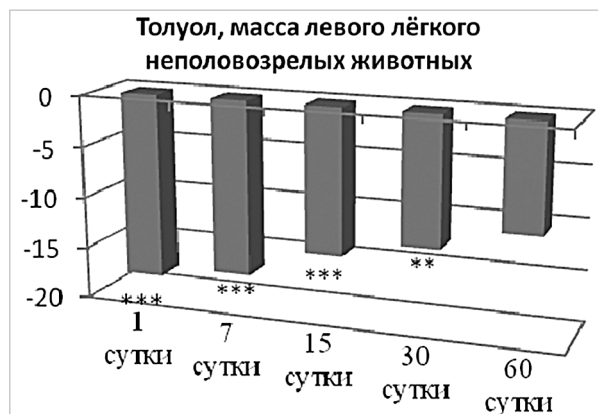


Рис. 1. Показатели массы правого лёгкого неполовозрелых крыс под воздействием ингаляционного влияния толуола на организм (в % соотношении в сравнении с контрольной группой). * – обозначает достоверное отличие от контрольной группы ($p < 0,05$).

Масса правого лёгкого также снижается во все периоды исследования, причём снижение более выраженное чем в левом лёгком. И так на 1 сутки снижение составляет 20,25% от контрольной группы, к 7 суткам масса равна $0,69 \pm 0,03^{**}$ мг, на 15 сутки масса лёгкого $0,75 \pm 0,03^{*}$ мг к 30 дню реадaptации масса составляет $0,85 \pm 0,02^{*}$ к 60 суткам масса также снижена, но выше показателей массы лёгких животных в первые сутки реадaptационного периода $0,95 \pm 0,02^{*}$ (рис. 2).

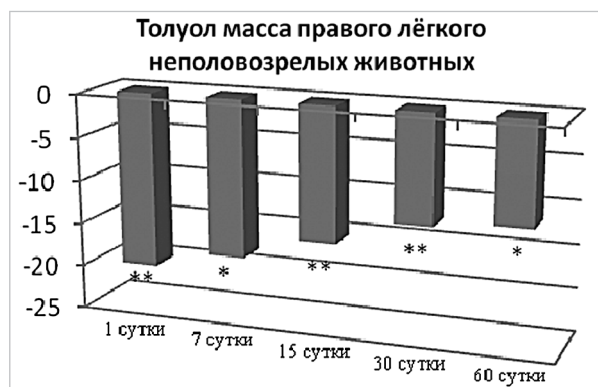


Рис. 2. Показатели массы левого лёгкого неполовозрелых крыс под воздействием ингаляционного влияния толуола на организм (в % соотношении в сравнении с контрольной группой). * – обозначает достоверное отличие от контрольной группы ($p < 0,05$).

Относительная масса обоих лёгких подопытных животных значительно меньше контрольной группы максимальное снижение приходится на первые сутки 15,23%, к 7 суткам снижение составляет 13,79%, к 15 суткам на 11,89%. На 30 день снижение составляет 9,64%, и к 60 суткам снижение менее выражено, однако составляет 7,65% ниже интактной группы животных (рис. 3).

Выводы. В результате проведенного эксперимента нами было установлено, что после 60-дневного ингаляционного воздействия на организм толуола масса лёгких снижается в сравнении с контролем во все сроки периода реадaptации. Снижение массы в правом лёгком более выражено чем в левом. Максимальное снижение приходится на первые сутки, к 60 суткам снижение отмечается менее значительное.

Перспективы дальнейших исследований.

Следующим этапом исследований будет изучение линейных размеров лёгких подопытных животных,

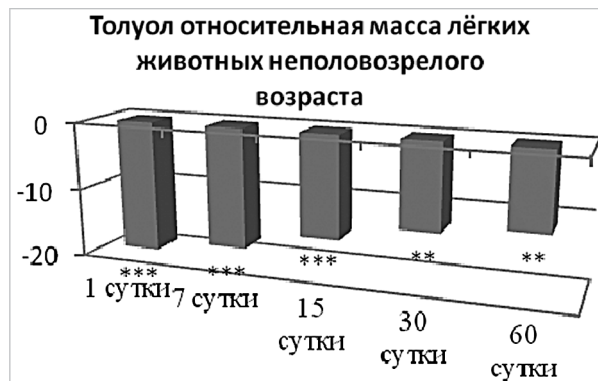


Рис. 3. Показатели массы лёгких крыс не половозрелого возраста под воздействием ингаляционного влияния толуола на организм (в % соотношении в сравнении с контрольной группой). * – обозначает достоверное отличие от контрольной группы ($p < 0,05$).

подвергнувшихся ингаляционному воздействию на организм паров толуола.

Литература

1. Васильева И. А. Состояние специфических функций у работниц, подвергающихся воздействию эпоксидных смол и полимерных материалов на их основе в процессе трудовой деятельности / И. А. Васильева, А. П. Яворовский // Лікарська справа. – 1999. – № 5. – С. 142–146.
2. Черных А. В. Комплексная оценка условий труда и состояния здоровья рабочих, занятых производством эпоксидных смол / А. В. Черных // Гигиена труда и профессиональные заболевания. – 1990. – № 3. – С. 51–52.
3. Толуол: перевод с англ. / Прогр. ООН по окруж. среде, Междунар. орг. труда и ВОЗ. – М. : Медицина; Женева : ВОЗ, 1990. – 128 с.
4. Высоцкий И. Ю. Токсичность и метаболизм эпоксидных соединений / И. Ю. Высоцкий // Український медичний альманах. – 2000. – Т. 3, № 2. – С. 43–46.
5. Baelum J. Human solvent exposure. Factors influencing the pharmacokinetics and acute toxicity / J. Baelum // Pharmacol. Toxicol. – 1991. – Vol. 68, Suppl. 1. – P. 1–36.
6. Waldron H. A. The effects of ethanol on blood toluene concentrations / H. A. Waldron, N. Cherry, J. D. Johnston // Int. Arch. occup. environm. Hlth. – 1983. – Vol. 51, № 4. – P. 365–369.
7. Канцыпко Е. В. Причины загрязнения атмосферного воздуха в Донбассе [Электронный ресурс] / Е. В. Канцыпко // Донецкий национальный технический университет, 2008. – Доступно: <http://xreferat.ru/112/647-1-prichiny-zagryazneniya-atmosfernogo-vozduha-v-donbasse.html>.
8. Овчаренко В. В. Комп'ютерна програма для морфометричних досліджень «Master of Morphology» / В. В. Овчаренко, В. В. Маврич // Свідectво про реєстрацію автор. права на винахід № 9604, дата реєстрації 19.03.2004.
9. Особенности анатомо-экспериментального исследования ингаляционного воздействия на организм белых крыс эпихлоргидрина / [К. А. Фомина, Е. Н. Скрябина, А. А. Мазанова и др.] // Український медичний альманах. – 2012. – Т. 15, № 2 (додаток). – С. 105–106.
10. Белік І. А. Установка для інгаляційного введення речовин дрібним лабораторним тваринам / І. А. Белік // 36. винаходів, корисних моделей та рацпропозицій співробітників ДЗ «Луганський державний медичний університет» за період 2009–2010 р. – Луганськ, 2011. – Вип. 1. – С. 83.
11. Общие этические принципы экспериментов на животных: мат. I Национального конгресса по биоэтике. – К. : НАНУ. – 2001. – 16 с.
12. Минцер О. П. Методы обработки медицинской информации / О. П. Минцер, Б. Н. Угаров, В. В. Власов. – Киев : Вища школа, 1982. – 160 с.

References

1. Vasylyeva YA, Yavorovskyy AP. Sostoyanye spetsyficheskyykh funktsyy u robotnyts, podverhayushchykhysya vozdeystviyu époksydnykh smol y polymernykh materyalov na ykh osnove v protsesse trudovoy deyatelnosti. Likars'ka sprava. 1999;5:142–6.
2. Chernykh AV. Kompleksnaya otsenka uslovyu truda y sostoyaniya zdorov'ya robochykh, zanyatykh proyvodstvom époksydnykh smol. Hyhyena truda y professyonal'nye zabolevaniya. 1990;3:51–2.

3. Toluol: perevod s anhl. / Prohr. OON po okruzh. srede, Mezhdunar. orh. truda y VOZ. M.: Medytsyna; Zheneva: VOZ; 1990. 128 s.
4. Vysotsky Y.Yu. Toksychnost' y metabolism époksydnykh soedynenyy. Ukrayins'kyy medychnyy almanakh. 2000; 3 (2):43–6.
5. Baelum J. Human solvent exposure. Factors influencing the pharmacokinetics and acute toxicity. Pharmacol Toxicol. 1991;68(1):1–36.
6. Waldron HA, Cherry N, Johnston JD. The effects of ethanol on blood toluene concentrations. Int Arch occup environm Hlth. 1983;51(4):365–9.
7. Kantsypko EV. Prychyny zahryaznenyya atmosfernocho vozdukh v Donbasse. Donetskyy natsional'nyy tekhnicheskyy unyversytet, 2008. Available from: <http://xreferat.ru/112/647-1-prichiny-zagryazneniya-atmosfernogo-vozduha-v-donbasse.html>
8. Ovcharenko VV, Mavrych VV. Komp'yuterna prohrama dlya morfometrychnykh doslidzhen' «Master of Morphology». Svidotstvo pro reyestratsiyu avtor. prava na vynakhid № 9604, data reyestratsiyi 19.03.2004.
9. Fomyna KA, Skryabyna EN, Mazanova AA, y dr. Osobennosti anatomo-éksperymental'noho yssledovanyya ynhalyatsyonnoho vozdeystviya na orhanyzm belykh krys épykhlorhydryna. Ukraïns'kyy medychnyy almanakh. 2012;15(2, dodatok):105–6.
10. Byelik IA. Ustanovka dlya inhalyatsionnoho vvedennya rechovyh dribnym laboratornym tvarynam. Zb. vynakhodiv, korysnykh modeley ta ratsprozytsiy spivrobotnykiv DZ «Luhans'kyy derzhavnyy medychnyy unyversytet» za period 2009–2010 r. Luhans'k, 2011;1:83.
11. Obshchye étycheskiye pryntsypy éksperymentov na zhyvotnykh: mat. I Natsional'noho konhressa po byoétyke. K.: NANU; 2001. 16 s.
12. Myntser OP, Uharov BN, Vlasov VV. Metody obrabotky medytsynskoy ynformatsyy. Kyev: Vyshcha shkola; 1982. 160 s.

УДК [616.24-099:547.533]-073.175-092.9:612.661.

ХАРАКТЕРИСТИКА МАСИ ЛЕГЕНЬ СТАТЕВОНЕЗРІЛИХ ЩУРІВ ПІД ІНГАЛЯЦІЙНИМ ВПЛИВОМ НА ОРГАНІЗМ ТОЛУОЛУ

Рикова Ю. О., Шупер В. О.

Резюме. Експериментальне дослідження проведено на 60 білих безпородних щурах-самцях, віком 1 місяць від народження і вихідної масою тіла $40,83 \pm 3,58$ г. Тварини були розділені на дві групи. Першу склали інтактні тварини. До другої групи увійшли тварини, які щодня протягом двох місяців в установці для інгаляційного введення речовин отримували інгаляції толуолу з одноразовою експозицією. Інгаляційне введення толуолу моделювали з 8 години ранку до 13.00 (по 5 годин щодня) протягом 60 днів. Після сеансів інгаляційного впливу парів епоксидних смол на 1, 7, 15, 30 і 60 добу тварин декапітували з експерименту під ефірним наркозом. Безпосередньо після декапітації легені витягували єдиним комплексом з трахеєю, бронхами, медіастинальною клітковиною, здійснювали препаровку, після чого зважували на аналітичних вагах ВЛА-200 з точністю до 1 мг. Аналіз цифрових даних проводили за допомогою комп'ютерної програми для органно- і морфометричних досліджень «Morpholog» («Свідоцтво про реєстрацію авторським правом №9604», автори: В.В. Овчаренко, В.В. Маврич, 2004). Результати параметрів маси легень обробляли за допомогою статистичних програм, достовірної вважали ймовірність помилки менше 5% ($p < 0,05$).

Відзначено достовірне зниження маси органів відповідно до контрольних тварин. У слідстві експерименту нами було встановлено, що після 60-денного інгаляційного впливу на організм толуолу маса легень знижується в порівнянні з контролем в усі терміни періоду реадaptaції. Зниження маси в правій легені більш виражено ніж у лівому. Максимальне зниження доводиться на першу добу, до 60 діб зниження відзначається менш значне.

Ключові слова: легені; маса; толуол; щури.

UDC [616.24-099:547.533]-073.175-092.9:612.661.

PECULIARITIES OF LUNGS MASS OF IMMATURE RATS BY INHALATION OF TOLUENE

Rykova Yu. A., Shuper V. A.

Abstract. In connection with the development of new technologies, the progress of science and technology is accompanied by the emergence of new synthetic materials. In the environment there is an emission of industrial wastes, which contain toxic volatile components, which is an environmental problem. This is evidenced by the analysis of samples of atmospheric air, soil and water in industrial areas in which an increased content of aromatic hydrocarbons was detected, including toluene in chemical structure. In these environmental conditions, the body reacts, and the respiratory reaction reacts first of all. Endocrine, immune, and central nervous system,

there are metabolic disorders and the mechanisms of formation of an eco-dependent pathological process are launched. Infringements depend on concentration and duration of exposure of a toxic substance, a combination of it with other factors. The main sources of toluene in the environment are: epoxy resins, refining of petroleum products, exhaust gases, tobacco smoke. The contact of people with toluene occurs, as a rule, in the production associated with epoxy resins.

The question of the effect of toluene on respiratory system organs remains topical, since the organs of the respiratory system are the most sensitive to the action of chemical factors.

The experimental study was carried out on 60 white mongrel male rats aged 1 month from birth and the initial body weight was 40.83 ± 3.58 g. The animals were divided into two groups. The first group included intact animals. The second group included animals that received daily inhalations of toluene with a single exposure for two months in an inhalation unit. Inhaled injection of toluene was simulated from 8 to 13.00 pm (5 hours daily) for 60 days. After sessions of inhalation exposure to epoxy vapor at 1, 7, 15, 30 and 60 days, the animals were decapitated from the experiment under ether anesthesia. Immediately after decapitation, the lungs were removed with a single complex with trachea, bronchi, mediastinal fiber, dissection was performed, and then weighed on an analytical balance of VLA-200 to within 1 mg. The analysis of digital data was carried out with the help of a computer program for organ and morphometric studies «Morpholog» («Certificate of copyright registration « No. 9604 », authors: VV Ovcharenko, VV Mavrich, 2004). The results of lung mass parameters were processed using statistical programs, the probability of error was less than 5% ($p < 0.05$).

There was a significant decrease in the weight of organs in accordance with control animals. As a consequence of the experiment, we found that after 60 days of inhalation exposure to the organism of toluene, the weight of the lungs decreases in comparison with the control during all periods of the readaptation period. The weight reduction in the right lung is more pronounced than in the left one. The maximum decrease occurs on the first day, by 60 days the decrease is less significant.

Keywords: lungs; mass; toluene; rats.

Стаття надійшла 05.04.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 612.79-015-092.18-092.9:615.916'175

Хміль Д. О., Міщенко А. В., Костенко В. О.

РОЛЬ NO-СИНТАЗИ І АРГІНАЗИ У МЕХАНІЗМАХ ОКИСНО-НІТРАТИВНОГО СТРЕСУ В ШКІРІ ЩУРІВ ЗА УМОВ НАДЛИШКОВОГО НАДХОДЖЕННЯ В ОРГАНІЗМ НІТРАТУ НАТРІЮ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

mededition@rambler.ru

У експерименті на 35 білих щурах досліджено вплив інгібіторів NO-синтази (NOS) і аргінази на стан окисних процесів у шкірі щурів за умов 30-денної інтоксикації нітратом натрію. Виявлено відмінності у дії селективних інгібіторів NOS. Пригнічення нейрональної ізоформи (nNOS) за умов експерименту збільшує у тканинах шкіри активність орнітиндекарбоксилази, підвищує у них генерацію супероксидного аніон-радикала (CAP) НАДН-залежним (мітохондріальним) і НАДФН-залежними (мікросомальним і NOS) електронно-транспортними ланцюгами (ЕТЛ), що підтверджує участь цієї ізоформи NOS у регуляції активності ферментів аргіназного шляху метаболізму L-аргініну та обмеженні окисного стресу. Пригнічення індукційної ізоформи (iNOS) за умов експерименту обмежує рівень утворення пероксинітриту в тканинах шкіри, підвищує у них активність ферментів аргіназного шляху метаболізму L-аргініну (аргінази, орнітиндекарбоксилази), зменшує продукцію CAP НАДФН- і НАДН-залежними ЕТЛ, обмежує пероксидне окиснення ліпідів, збільшує антиоксидантний потенціал, що вказує на роль активації iNOS як на найважливіший механізм індукції окисно-нітративного стресу в шкірі. Неселективне інгібування аргінази L-норваліном істотно збільшує активність NOS у тканинах шкіри, що підтверджує наявність реципрокних стосунків між аргіназним і NO-синтазним шляхами метаболізму L-аргініну. За цих умов збільшується генерація CAP НАДФН- і НАДН-залежними ЕТЛ, зменшується активність орнітиндекарбоксилази та супероксиддисмутази, що вказує на участь ферментів аргіназного шляху метаболізму L-аргініну у обмеженні розвитку окисно-нітративного стресу в шкірі.

Ключові слова: інтоксикація нітратами; NO-синтаза; аргіназа; окисно-нітративний стрес; шкіра.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом НДР «Роль активних форм кисню, системи оксиду азоту та транскрипційних факторів у механізмах патоло-

гічного системогенезу», № держ. реєстрації 0114U004941.

Вступ. Оксид азоту (NO) називають ключовим медіатором у фізіології шкіри, який бере участь у підтримці її бар'єрно-захисних функцій, опосередковує процес ацетилхолін-індукованої вазодилатації, забезпечує норадренергічну трансмісію і електричну провідність [10, 12].

Виявлення протективних ефектів NO щодо шкіри обумовлює створення різних NO-вмісних мазей, кремів, гелів та інших лікарських форм і косметичних засобів [10].

Проте накопичилася достатня кількість даних щодо неоднозначного дії цієї молекули на метаболізм і функції цього органа [3, 7]. Особливо важко прогнозувати ефекти NO на організм при дії на людину і тварин несприятливих екзогенних екологічних чинників.

Показано, що надлишкове утворення NO з екзогенних попередників (нітратів, нітритів) істотно змінює спрямованість фізіологічних ефектів цієї молекули, може призводити до негативних наслідків, що реалізуються через розвиток окисно-нітративного стресу [3, 8]. Так, у динаміці хронічної інтоксикації нітратом натрію в шкірі поряд зі збільшенням утворення NO відмічається гіперпродукція супероксидного аніон-радикала (CAP), що супроводжується активацією процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) і виснаженням антиоксидантного (АО) потенціалу вже на 30 добу експерименту [7].

Нещодавно виявлено, що розвиток окисно-нітративного стресу може бути пов'язаний з порушенням механізму авторегуляції рівня NO в тканинах («цикл оксиду азоту»), що призводить до надмірної активації індукційної NOS (iNOS) і дисфункції аргіназного метаболічного шляху, який конує з NO-синтазним за субстрат – L-аргінін [2, 11].

Проте механізми розвитку окисно-нітративного стресу у тканинах шкіри ссавців, залежні від функціональної активності NOS і аргінази, залишаються нез'ясованими.

Метою роботи було вивчення впливу інгібіторів NOS і аргінази на маркери окисно-нітративного стресу в шкірі щурів за умов 30-денної інтоксикації нітратом натрію.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження були проведені на 35 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 180–220 г у 5-ти серіях дослідів: у першій необхідні показники вивчали у інтактних тварин (контрольна серія), у другій – після відтворення 30-денної інтоксикації нітратом натрію, у третій, четвертій і п'ятій – тваринам поряд з призначенням нітрату натрію вводили відповідно селективний інгібітор нейрональної NOS (nNOS) – 7-нітроіндазол (7-NI), селективний інгібітор iNOS – аміногуанідин, та неселективний інгібітор аргінази – L-норвалін.

Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 2005), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

Нітрат натрію призначали внутрішньошлунково за допомогою зонда в дозі 200 мг/кг маси тіла у вигляді водного розчину. Використання цієї методики дозволяє відтворити надмірне утворення і депонування NO в шкірі у вигляді парамагнітних комплексів з гемовим і негемовим залізом [3, 7]. Інгібітори NOS і аргінази (всі виробництва фірми «Sigma-Aldrich, Inc.», США) вводили, починаючи з 15-ї доби інтоксикації, у таких дозах: 7-NI – 30 мг/кг (2 рази на тиждень) [1], аміногуанідин – 20 мг/кг (2 рази на тиждень) [1], L-норвалін – 10 мг/кг (через день) [6]. Тварин декапітували під ефірним нарко-

зом. Стандартні зразки шкіри вирізали з області спини.

Оцінювали активність нітрат- та нітритредуктаз [11], а також ферментів окисного (NOS) та неокисного (аргінази, орнітиндекарбоксилази – ОДК) шляхів метаболізму L-аргініну [9, 11]. Концентрацію пероксинітриту в гомогенаті визначали спектрофотометрично за поглинанням на довжині хвилі 355 нм [11].

Утворення CAP у гомогенаті шкіри оцінювали спектрофотометрично при проведенні тесту з нітросинім тетразолієм з індукторами у вигляді НАДН і НАДФН для оцінки продукції CAP відповідно НАДН-залежним (мітохондріальним) і НАДФН-залежними (мікросомальним і NOS) електронно-транспортними ланцюгами (ЕТЛ) [4].

Рівень ПОЛ у тканинах оцінювали за утворенням у реакції тіобарбітурової кислоти (ТБК) з ТБК-активними продуктами забарвленого триметінового комплексу [5]. Стан антиоксидантної (АО) системи оцінювали за приростом концентрації ТБК-активних продуктів за час інкубації, а також за активністю АО ферментів – супероксиддисмутази (СОД) та каталази [5].

Отримані дані обробляли варіаційно-статистичним методом з використанням критерію Ст'юдента.

Результати дослідження та їх обговорення.

Призначення інгібіторів NOS та аргінази за умов надлишкового надходження нітрату натрію у організм щурів істотно не впливає на активність нітрат- і нітратредуктаз у тканинах шкіри (табл. 1).

При цьому закономірно зменшується сумарна активність NOS: при введенні 7-NI – на 45,9% ($p < 0,001$), при введенні аміногуанідину – на 72,0% ($p < 0,001$) у порівнянні з даними другої серії. Вве-

Таблиця 1 – Вплив інгібіторів NOS і аргінази на показники системи NO та аргіназного шляху метаболізму L-аргініну в тканинах шкіри за умов надлишкового надходження нітрату натрію у організм щурів ($M \pm m$, $n=35$)

Показники	Серії дослідів				
	Інтактні тварини	Введення нітрату натрію (30 діб)			
		Контроль	+ 7-NI	+ аміногуанідин	+ L-норвалін
Активність нітратредуктази, мкмоль /хв. х г білка	12,78±0,65	21,73±0,58*	21,26±0,38*	21,86±0,18 *	21,07±0,54*
Активність нітритредуктази, мкмоль /хв. х г білка	9,56±0,53	16,44±0,60*	16,25±0,30*	16,63±0,27 *	14,53±0,87*
Активність NOS, мкмоль NO ₂ /г·хв.	4,67±0,16	9,38±0,54*	5,07±0,26**	2,63±0,73 */**	12,83±0,41 */**
Пероксинітрит, мкмоль/г	0,98±0,03	1,39±0,13*	1,49±0,10*	0,85±0,06 **	1,67±0,05*
Активність аргінази, мкмоль/г·білка	1,94±0,17	1,60±0,13	1,79±0,05	2,16±0,06 **	0,76±0,05 */**
Активність ОДК, нмоль/г·хв.	235,3±11,9	157,4±9,1*	246,2±8,0**	294,7±9,4 */**	102,8±10,1 */**

Примітки: * – $p < 0,05$ у порівнянні з даними інтактних щурів; ** – $p < 0,05$ у порівнянні з даними другої серії.

дення L-норваліну, навпаки, підвищує сумарну активність NOS – на 36,8% ($p < 0,001$).

Відомо, що аргіназа конкурує з NOS за субстрат. Пригнічення аргінази закономірно збільшує активність NOS. Афіність останньої для L-аргініну приблизно у 1000 разів більше, ніж значення цього показнику для аргінази [14].

Застосування 7-NI і L-норваліну за умов експерименту достовірно не позначається на величині концентрації пероксинітриту в тканинах шкіри, введення аміногуанідину – обмежує вміст цієї сполуки – на 38,8% ($p < 0,01$) у порівнянні з даними другої серії.

При цьому введення 7-NI істотно не впливає на активність аргінази у тканинах шкіри щурів, проте збільшує активність ОДК – на 56,4% ($p < 0,001$) у порівнянні з даними другої серії. Застосування аміногуанідину підвищує активність аргінази та ОДК – відповідно на 35,0% ($p < 0,01$) та 87,2% ($p < 0,001$) у порівнянні з даними другої серії.

Призначення L-норваліну за умов експерименту закономірно зменшує активність аргінази та ОДК у тканинах шкіри – відповідно на 52,5% ($p < 0,001$) та 34,7% ($p < 0,01$) у порівнянні з даними другої серії.

Пригнічення ОДК супроводжується порушеннями синтезу поліамінів, які регулюють процеси реплікації та транскрипції ДНК, біосинтезу білків і проліферації клітин [13].

Введення 7-NI за умов експерименту збільшує у тканинах шкіри генерацію САР НАДФН-залежними ЕТЛ – на 21,5% ($p < 0,001$), а мітохондріальним ЕТЛ – на 18,6% ($p < 0,001$) у порівнянні з даними другої серії (табл. 2).

Застосування аміногуанідину, навпаки, зменшує у тканинах шкіри продукцію САР НАДФН-залежними ЕТЛ – на 14,2% ($p < 0,01$) та мітохондріальним ЕТЛ – на 24,0% ($p < 0,001$) у порівнянні з даними другої серії.

Введення L-норваліну збільшує у тканинах шкіри генерацію САР НАДФН-залежними ЕТЛ – на 32,6% ($p < 0,001$), мітохондріальним ЕТЛ – на 22,8% ($p < 0,001$) у порівнянні з даними другої серії.

Введення 7-NI та L-норваліну за умов експерименту не позначається на змінах концентрації ТБК-активних сполук та їхньому прирості за час 1,5-годинної інкубації гомогенату шкіри у прооксидантному буферному розчині у порівнянні з даними другої серії.

Застосування аміногуанідину зменшує у шкірі концентрацію ТБК-активних сполук – відповідно на 37,6% ($p < 0,001$) у порівнянні з даними другої серії. При цьому на 63,4% ($p < 0,001$) зменшується приріст концентрації ТБК-реактивних за час інкубації, що підкреслює роль iNOS за умов 30-денної нітратної інтоксикації у активації ПОЛ та зниженні АО потенціалу.

Введення 7-NI за умов експерименту істотно не позначається на активності СОД і каталази у тканинах шкіри. Застосування аміногуанідину також істотно не впливає на величину активності СОД, але супроводжується збільшенням активності каталази у тканинах шкіри – у 2,14 рази ($p < 0,001$) у порівнянні з даними другої серії.

Введення L-норваліну супроводжується зменшенням активності СОД – на 35,7% ($p < 0,01$) у порівнянні з даними другої серії. При цьому активність каталази достовірно не змінюється.

Отримані результати підтверджують конкурентні стосунки між ферментами NO-синтазного й аргіназного шляхів метаболізму L-аргініну [14]. Проте спрямованість останнього пов'язана з обмеженням ознак окисно-нітративного стресу в тканинах шкіри.

Таблиця 2 – Вплив інгібіторів NOS і аргінази на показники вільнорадикального окиснення у тканинах шкіри за умов надлишкового надходження нітрату натрію у організм щурів ($M \pm m$, $n=35$)

Показники	Серії дослідів				
	Інтактні тварини	Введення нітрату натрію (30 діб)			
		Контроль	+ 7-NI	+ аміногуанідин	+ L-норвалін
Продукція САР, нмоль/г·с					
НАДФН-залежними ЕТЛ	20,18±0,71	28,75±0,75*	34,92±0,54*/**	24,68±0,62 */**	38,11±1,24 */**
НАДН-залежним (мітохондріальним) ЕТЛ	21,61±0,34	33,92±0,71*	40,23±0,37*/**	25,78±0,76 */**	41,66±0,19 */**
Концентрація ТБК-реактивних, мкмоль/кг	20,88±2,73	46,05±1,81*	48,56±4,07*	28,74±3,38 **	48,28±1,73*
Приріст концентрації ТБК-реактивних, мкмоль/кг	14,53±2,24	30,8±2,37*	23,76±5,80	11,26±2,41 **	34,24±2,11*
Активність СОД, од. акт.	0,28±0,03	0,14±0,01*	0,14±0,02*	0,10±0,01*	0,09±0,01 */**
Активність каталази, мккатал/г	0,14±0,01	0,07±0,01*	0,10±0,01*	0,15±0,01**	0,08±0,01*

Примітки: * – $p < 0,05$ у порівнянні з даними інтактних щурів; ** – $p < 0,05$ у порівнянні з даними другої серії.

Висновки.

1. Селективне пригнічення nNOS за умов надлишкового надходження нітрату натрію у організм щурів істотно збільшує активність ОДК у тканинах шкіри, підвищує у них генерацію CAP НАДФН- і НАДН-залежними ЕТЛ, що підтверджує участь цієї ізоформи NOS у регуляції активності ферментів аргіназного шляху метаболізму L-аргініну та обмеженні окисного стресу.
2. Селективне пригнічення iNOS за умов експерименту обмежує рівень утворення пероксинітриду в тканинах шкіри, підвищує у них активність ферментів аргіназного шляху метаболізму L-аргініну (аргінази, ОДК), зменшує у тканинах шкіри продукцію CAP НАДФН- і НАДН-залежними ЕТЛ, обмежує ПОЛ, збільшує АО потенціал, що вказує на роль активації цього ізоферменту NOS як на найважливіший механізм індукції окисно-нітративного стресу в шкірі.
3. Неселективне інгібування аргінази L-норваліном за умов надлишкового надходження нітрату на-

трію у організм щурів істотно збільшує активність NOS у тканинах шкіри, що підтверджує наявність реципрокних стосунків між аргіназним і NO-синтазним шляхами метаболізму L-аргініну. За цих умов збільшується генерація CAP НАДФН- і НАДН-залежними ЕТЛ, зменшується активність ОДК та СОД, що вказує на участь ферментів аргіназного шляху метаболізму L-аргініну у обмеженні розвитку окисно-нітративного стресу в шкірі.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати вказують на розвиток окисно-нітративного стресу при надлишковому надходженні в організм екзогенного джерела NO. Перспективним є дослідження ризику негативних наслідків при застосуванні NO-вмісних лікарських і косметичних засобів у осіб, що зазнають тривалої дії неорганічних нітросполук (через забруднення довкілля або професійну діяльність).

Література

1. Богданов А. В. Механизмы дизрегуляции нитрооксидергичной системы в тканях пародонта крыс при избыточном поступлении нитрата и фторида натрия / А. В. Богданов, Ю. М. Гришко, В. А. Костенко // *Wiad Lek.* – 2016. – Vol. 69, № 3 (Pt. 2). – Р. 457–461.
2. Костенко В. О. Механізми ауторегуляції утворення оксиду азоту в організмі ссавців та їх порушення при розвитку патологічних процесів / В. О. Костенко, Н. В. Соловйова, О. В. Коваленко [та ін.] // *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії.* – 2011. – Т. 11, № 3. – С. 150–154.
3. Костенко В. О. Механізми порушення окисних процесів у тканинах при надлишковому утворенні оксиду азоту з екзогенних попередників / В. О. Костенко, А. Г. Костенко, С. В. Денисенко [та ін.] // *Клін. та експ. патол.* – 2004. – Т. 3, № 2 (Ч.1). – С. 202–204.
4. Костенко В. О. Продукція супероксидного аніон-радикала та оксиду азоту у тканині нирок після хірургічного втручання / В. О. Костенко, О. І. Цебржинський // *Фізіол. журн.* – 2000. – Т. 46, № 5. – С. 56–62.
5. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині / [Л. В. Беркало, О. В. Бобович, Н. О. Боброва та ін.]; За ред. І. П. Кайдашева. – Полтава, 2003. – 320 с.
6. Нагорняк І. В. Роль аргінази у механізмах порушень вільнорадикальних процесів та функції слинних залоз щурів за умов дії метилового ефіру метакрилової кислоти / І. В. Нагорняк, В. О. Костенко // *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії.* – 2015. – Т. 15, № 2. – С. 191–194.
7. Оренчук Е. П. Окислительные процессы в коже в условиях длительного поступления нитрата натрия в организм белых крыс / Е. П. Оренчук, В. А. Костенко // *Світ мед. та біол.* – 2008. – № 3. – С. 78–81.
8. Реутов В. П. Механизм антирадикальной защиты клеток и организма в целом заложен в циклической организации тех метаболических процессов, которые сопряжены с образованием свободных радикалов / В. П. Реутов // *Патофізіологія і фармація: шляхи інтеграції: тези доповідей VII Національного конгресу патофізіологів України з міжнародною участю (5–7 жовтня 2016 р.).* – Харків: Вид-во НФаУ, 2016. – С. 191.
9. Храмов В. А. Простой метод определения активности орнитиндекарбоксилазы в смешанной слюне человека / В. А. Храмов // *Клин. лаборат. диагн.* – 1997. – № 4. – С. 14–15.
10. Adler B. L. Nitric oxide therapy for dermatologic disease / B. L. Adler, A. J. Friedman // *Future Sci OA.* – 2015. – Vol.1, № 1. – Publ. FSO37.
11. Akimov O. Ye. Functioning of nitric oxide cycle in gastric mucosa of rats under excessive combined intake of sodium nitrate and fluoride / O. Ye. Akimov, V. O. Kostenko // *Ukr. Biochem. J.* – 2016. – Vol. 88, № 6. – P. 70–75.
12. Del Rosso J. Q. Spotlight on the Use of Nitric Oxide in Dermatology: What Is It? What Does It Do? Can It Become an Important Addition to the Therapeutic Armamentarium for Skin Disease? / J. Q. Del Rosso, L. H. Kircik // *J. Drugs Dermatol.* – 2017. – Vol. 16, № 1. – P. S4-S10.
13. Moinard C. Polyamines: metabolism and implications in human diseases / C. Moinard, L. Cynober, J. P. de Bandt // *Clin. Nutr.* – 2005. – Vol. 24, № 2. – P. 184–197.
14. Wu G. Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease / G. Wu, F. W. Bazer, T. A. Davis [et al.] // *Amino Acids.* – 2009. – Vol. 37, № 1. – P. 153–168.

References

1. Bogdanov AV, Grishko YuM, Kostenko VA. Mekhanizmy dizregulyatsii nitroksidergichnoy sistemy v tkanyakh parodonta kryis pri izbytochnom postuplenii nitrata i florida natriya. *Wlad Lek.* 2016;69(3(Pt. 2)):457–61.
2. Kostenko VO, Solovyova NV, Kovalenko OV, ta in. Mekhanizmy autorehulyatsiyi utvorenniya oksydu azotu v orhanizmi ssavtsiv ta yikh porushennya pry rozvytku patolohichnykh protsesiv. Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny: *Visn. Ukrayins'koyi med stomatol akademiyyi.* 2011;11(3):150–4.
3. Kostenko VO, Kostenko AH, Denysenko SV, ta in. Mekhanizmy porushennya okysnykh protsesiv u tkanyakh pry nadlyshkovomu utvorenni oksydu azotu z ekzohennykh poperednykhiv. *Klin ta eksp patol.* 2004;3(2(Ch.1)):202–4.
4. Kostenko VO, Tsebrzhyn's'kyi OI. Produktsiya superoksydnoho anion-radikala ta oksydu azotu u tkanyakh nyrok pislya khirurhichnoho vtruchannya. *Fiziol zhurn.* 2000;46(5):56–62.
5. Berkalo LV, Bobovych OV, Bobrova NO ta in. Metody klinichnykh ta eksperymental'nykh doslidzhen' v medytsyni. Za red IP Kaydasheva. *Poltava;* 2003. 320 s.
6. Nahornyak IV, Kostenko VO. Rol' arhinazy u mekhanizmach porushen' vil'noradykal'nykh protsesiv ta funktsiyi slynykh zaloz shchuriv za umov diy metylovoho efiru metakrylovoyi kysloty. Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny: *Visn. Ukrayins'koyi med. stomatol. akademiyyi.* 2015;15(2):191–4.
7. Orenchuk YeP, Kostenko VO. Okislitel'nyye protsessy v kozhe v usloviyakh dlitel'nogo postupleniya nitrata natriya v organizm belykh kryis. *Svit med ta biol.* 2008;3:78–81.
8. Reutov VP. Mekhanizm antiradikal'noy zashchity kletok i organizma v tselom zalozhen v tsiklicheskoj organizatsii tekh metabolicheskikh protsessov, kotoryye sopryazheny s obrazovaniyem svobodnykh radikalov. *Patofiziologiya i farmatsiya: shlyakhy intehratsiyi : tezy dopovidey VII Natsional'noho konhresu patofiziologiv Ukrayiny z mizhnarodnoyu uchastyu (5–7 zhovtnya 2016 r).* Kharkiv: Vyd-vo NFaU; 2016:191.
9. Khramov VA. Prostoy metod opredeleniya aktivnosti ornitindekarboksylazy v smeshannoy slyune cheloveka. *Klin laborat diagn.* 1997;4:14–5.
10. Adler BL, Friedman AJ. Nitric oxide therapy for dermatologic disease. *Future Sci OA.* 2015;1(1):Publ. FSO37.
11. Akimov OYe, Kostenko VO. Functioning of nitric oxide cycle in gastric mucosa of rats under excessive combined intake of sodium nitrate and fluoride. *Ukr Biochem J.* 2016;88(6):70–5.
12. Del Rosso JQ, Kircik LH. Spotlight on the Use of Nitric Oxide in Dermatology: What Is It? What Does It Do? Can It Become an Important Addition to the Therapeutic Armamentarium for Skin Disease? *J Drugs Dermatol.* 2017;16(1):S4–S10.
13. Moinard C, Cynober L, de Bandt JP. Polyamines: metabolism and implications in human diseases. *Clin Nutr.* 2005;24(2):184–97.
14. Wu G, Bazer FW, Davis TA, et al. Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease. *Amino Acids.* 2009;37(1):153–68.

УДК 612.79-015-092.18-092.9:615.916'175

РОЛЬ NO-СИНТАЗЫ И АРГИНАЗЫ В МЕХАНИЗМЕ ОКИСЛИТЕЛЬНО-НИТРАТИВНОГО СТРЕССА В КОЖЕ КРЫС В УСЛОВИЯХ ИЗБЫТОЧНОГО ПОСТУПЛЕНИЯ В ОРГАНИЗМ НИТРАТА НАТРИЯ

Хмиль Д. А., Мищенко А. В., Костенко В. А.

Резюме. В эксперименте на 35 белых крысах исследовано влияние ингибиторов NO-синтазы (NOS) и аргиназы на маркёры окислительно-нитративного стресса в коже крыс в условиях 30-дневной интоксикации нитратом натрия. Выявлены различия в действии селективных ингибиторов NOS. Угнетение нейрональной изоформы (nNOS) в условиях эксперимента увеличивает в тканях кожи активность орнитиндекарбоксилазы, повышает в них генерацию супероксидного анион-радикала (CAP) НАДН-зависимой (митохондриальной) и НАДФН-зависимыми (микросомальной и NOS) электронно-транспортными цепями (ЭТЦ), что подтверждает участие этой изоформы NOS в регуляции активности ферментов аргиназного пути метаболизма L-аргинина и ограничении окислительного стресса. Подавление индуцибельной изоформы (iNOS) в условиях эксперимента ограничивает уровень образования пероксинитрита в тканях кожи, повышает в них активность ферментов аргиназного пути метаболизма L-аргинина (аргиназы, орнитиндекарбоксилазы), уменьшает продукцию CAP НАДФН- и НАДН-зависимыми ЭТЦ, ограничивает перекисное окисление липидов, увеличивает антиоксидантный потенциал, что указывает на роль активации iNOS как на важнейший механизм индукции окислительно-нитративного стресса в коже. Неселективное ингибирование аргиназы L-норвалином существенно увеличивает активность NOS в тканях кожи, что подтверждает наличие реципрокных отношений между аргиназным и NO-синтазным путями метаболизма L-аргинина. В этих условиях увеличивается генерация CAP НАДФН- и НАДН-зависимыми ЭТЦ, уменьшается активность орнитиндекарбоксилазы и супероксиддисмутазы, что указывает на участие ферментов

аргиназного пути метаболизма L-аргинина в ограничении развития окислительно-нитративного стресса в коже.

Ключевые слова: интоксикация нитратами; NO-синтаза; аргиназа; окислительно-нитративный стресс; кожа.

UDC 612.79-015-092.18-092.9:615.916'175

ROLE OF NO-SYNTASE AND ARGINASE IN MECHANISMS OF OXIDATIVE / NITRATIVE STRESS IN SKIN OF RATS UNDER EXCESSIVE SODIUM NITRATE INTAKE

Khmil' D. O., Mishchenko A. V., Kostenko V. O.

Abstract. Nitric oxide (NO) is called a key mediator in the skin physiology. There have been much data on the controversial action of this molecule on metabolism and functioning of the skin. It has shown that excessive NO formation from exogenous precursor substantially changes direction physiological effects of this molecule may lead to negative consequences, including the development of oxidative / nitrate stress.

However, the mechanisms of oxidative / nitrate stress in the skin tissues of mammals, dependent on functional activity of NOS and arginase are still unclear.

This study was aimed at investigating the influence of arginase and NOS inhibitors on oxidative / nitrate stress in the skin of rats under 30-day sodium nitrate intoxication.

The study was conducted on 35 white male Wistar rats weighing 180–220 g in 5 series of experiments. The first series was designed to identify the necessary parameters in intact animals (control series), the second series was to obtain the parameters after 30-day modeling of sodium nitrate intoxication (200 mg / kg / daily); in the third, fourth and fifth series of the experiment test animals, starting with the 15th day of the intoxication, were administered 7-nitroindazole (7-NI, 30 mg / kg, twice a week), a selective inhibitor of neuronal NOS (nNOS), aminoguanidine (20 mg / kg, twice a week), a selective inhibitor of iNOS, and L-norvaline (10 mg / kg every other day), a nonselective arginase inhibitor. The animals were decapitated under ether anesthesia. Standard skin samples were taken from the back.

Spectrophotometry was used to assessed the activity of nitrate and nitrite reductases, NOS, arginase, ornithine decarboxylase (ODC), peroxynitrite concentration, superoxide anion radical (SAR) production with inducers as NADH and NADPH, the formation of by-products (TBA-reactants) of lipid peroxidation, the activity of antioxidant enzymes, superoxide dismutase (SOD) and catalase in the skin homogenate.

There have been differences in the effects produced by NOS selective inhibitors. The inhibition of neuronal isoform (nNOS) under the experimental conditions increases the activity of ODC in skin tissues, enhances their production of superoxide anion radical (SAR) by NADH-dependent (mitochondrial) and NADPH-dependent (microsomal and NOS) electron transport chains (ETCs), confirming the involvement of NOS isoforms in the regulation of the enzyme activity of arginase pathway of L-arginine metabolism and limiting oxidative stress.

Inhibition of inducible isoform (iNOS) under the experimental conditions limits the formation of peroxynitrite in the skin tissues, increases their enzyme activity of arginase pathway of L-arginine metabolism (arginase, ODC), reduces the production of SAR by NADPH- and NADH-dependent ETCs, limits lipid peroxidation, enhances antioxidant capacity, that points out the role of iNOS activation as a key mechanism for the induction of oxidative / nitrate stress in the skin. Nonselective inhibition of arginase by L-norvaline significantly increases NOS activity in the tissues of the skin, demonstrating the reciprocal relationship between arginase and NO-synthase pathways of L-arginine metabolism. Under these conditions there is an increase in the generation of SAR by NADPH- and NADH-dependent ETCs, and the decrease in ODC and superoxide dismutase activity, that indicates role of the enzymes of arginase pathway of L-arginine metabolism in the restriction of oxidative / nitrate stress in the skin.

Keywords: nitrate intoxication; NO-synthase; arginase; oxidative / nitrate stress; skin.

Стаття надійшла 28.04.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

УДК 612.821:612.017.2:613.867

Баусова О. Б., Власенко О. В., Трач О. О.

МЕЖСИСТЕМНЫЕ ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
В ПРОЦЕССЕ АДАПТАЦИИ К ОБУЧЕНИЮ У СТУДЕНТОВ ХНМУ

Харьковский национальный медицинский университет, кафедра физиологии

bausova@ukr.net

Статья посвящена анализу психологических особенностей в процессе адаптации студентов 2 курса ХНМУ. Представлены результаты анкетирования, психофизиологического тестирования, направленные на изучение особенностей адаптации к обучению студентов 2 курса. В статье представлен анализ самооценки здоровья студентов. Выявлены проблемы со здоровьем у студентов, которые появились с момента поступления в ХНМУ, что связано с низким уровнем адаптации. Также выявлена тенденция к нарушению хода внутренних биологических часов. На основе проведенного исследования предлагается обеспечить адекватность протекания адаптации и сохранение высокого уровня здоровья.

Ключевые слова: психофизиологические особенности; адаптация; психологическая дизадаптация.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Работа выполнена в рамках приоритетных тем МОЗ Украины «Особенности интегративных и вегетативных функций в процессе адаптации к физическим, интеллектуальным и эмоциональным нагрузкам», № государственной регистрации 0115U000239.

Введение. Мышление – это оперирование закодированной в головном мозге информацией с помощью механизмов памяти и процесс приобретения новой информации.

Мышление – ключевое звено познавательной активности, интегральный когнитивный процесс, обеспечивающий на информационной основе отражение параметров окружающего мира и построение многообразия адаптивной деятельности человека. Внешним проявлением мыслительной деятельности являются специфические эмоци-

ональные реакции и поведение, включая произнесение или написание речевой фразы [1–3, 9]. В соответствии с логикой системной организации когнитивного звена жизнеобеспечения в акцепторе результатов действия происходит оценка степени соответствия конкретных параметров полученного результата обобщенным принципам априорно сформированной концептуальной модели. Доминирующая мотивация формирует комплекс (систему) принципов в составе акцептора результатов действия, которым должны соответствовать удовлетворяющий исходную потребность результат, а также способ его достижения и программа действия. Это согласуется с представлениями, в соответствии с которыми обобщенная модель функциональной структуры регуляторных процессов является необходимым концептуальным средством содержательного воплощения идей саморегуляции [5, 11].

С точки зрения системного подхода одна из крайностей континуума: «хаос-детерминизм» – рассматривается как состояние, характеризующееся множеством степеней свободы взаимосвязанных элементов и максимальной неопределенностью их состояния. С позиции наблюдателя хаос характеризуется невозможностью описать или достоверно предсказать положение (состояние) каждого отдельного элемента. Напротив, упорядоченность отражает снижение степеней свободы, ограничение и уменьшение возможных взаимосвязей элементов, образование эффективных фиксированных и обратных связей, организацию системы, появление саморегуляции. Такая упорядоченность дает возможность предсказания и описания взаимодействия и положения отдельных элементов системы [6, 10].

Интерпретация полученных в ходе исследования данных согласуется с идеей К. В. Судакова (1999), заключающейся в том, что одним из глав-

ных практических достижений теории хаоса является получение количественных характеристик процессов, указывающих на наличие патологии, которая не обнаруживается другими методами анализа [4, 7, 8].

Цель исследования – изучение уровней адаптации по итогам психофизиологического исследования студентов 2 курса 2-х учебных лет.

Объект и методы исследования. Для изучения различий уровня адаптации у студентов, обучающихся по специальности «Лечебное дело», был проведен сравнительный анализ результатов комплексного психофизиологического обследования молодых людей, обучающихся на 2 курсе ХНМУ, в осенних семестрах 2015–2016 и 2016–2017 учебного года. Всего было обследовано 128 человек (43 юношей и 85 девушек).

Результаты исследования и их обсуждение. В результате обследования было выявлено, что в текущем году увеличилось количество студентов и студенток, принадлежащих к группе оптимальной адаптации. Однако большее количество юношей, чем при предыдущем обследовании, находятся в состоянии предболезни, а девушек – в состоянии срыва адаптации (табл. 1).

Самооценка здоровья в основном снизилась как у юношей, так и у девушек: если в 2015–2016 учебном году свое здоровье как «хорошее» оценивали 59% девушек и 46% юношей, то в 2016–2017 учебном году 43,9% девушек и 38% юношей; при этом 6,2% девушек и 4% юношей оценивают своё здоровье как «плохое», тогда как в 2015–2016 уч. гг. такую оценку дали только 2,2% девушек. Увеличилось число студентов, оценивающих своё здоровье, как «удовлетворительное»: 36% юношей и 37,4% девушек (в 2015–16 уч. гг. соответственно 20,7% и 24,4%). При этом все студенты отрицательно оценивают динамику своего здоровья: если ранее только 8,1% юношей и 15,6% девушек считали, что их здоровье после поступления в университет ухудшилось, то теперь так считают уже 67,5% девушек и 28% юношей.

Изменилось качество жалоб на состояние здоровья, предъявляемых студентами: в 2015–16 уч. гг. жалобы, относящиеся к разным функциональным системам, предъявляли 24,3% юношей и 40% девушек, а в 2016–17 уч. гг. – соответственно 32% и 35%; по одной жалобе предъявляют в текущем году только 4% юношей.

Субъективные проявления напряженности адаптации также разнились за исследуемые периоды. Так, сниженный уровень активированности был характерен для 25,7% девушек в 2015–16 уч. гг. и 30,4% – в 2016–17 уч. гг., однако, в отличие от предыдущего обследования 2,4% девушек отметили у себя наиболее высокий уровень активированности. У юношей в целом отмечено снижение этого показателя: если ранее преобладали средние и высокие значения, то теперь – оптимальные и средние. При этом увеличилось количество студентов, предъявляющих жалобы на утомляемость (13,5% и 24%) и снижение работоспособности (5,4% и 8%); студентки при прежнем количестве жалоб на утомляемость (15,6% и 16%) также в большей степени отмечают снижение работоспособности (7,8% и 13,7%).

Увеличился процент студентов, которых беспокоит повышение артериального давления (АД): в 2015–16 уч. гг. их было 5,4%, в 2016–17 уч. гг. – 10%; на снижение АД в основном жалуются юноши (6%). Характерно, что юноши стали проявлять большее беспокойство по поводу своего здоровья: в 2015–16 уч. гг. этот показатель составил 24,3%, а в 2016–17 уч. гг. – 32%, тогда как у девушек, напротив, снизился с 40 до 35%.

При этом риск артериальной гипертензии (АГ) выявлен в обеих подгруппах: увеличилось число юношей, у которых отмечен уровень систолического АД (САД) свыше 140 мм рт. ст. – 22,0% по сравнению с 5,4%; у 18% показатели САД составили свыше 130 мм рт. ст. по сравнению с 10,8% в 2015–16 уч. гг. У девушек эти показатели остались на прежнем уровне, составив 16% студенток с уровнем САД >140 мм рт. ст. и 11% – >130 мм рт. ст.

Таблица 1 – Сравнительные данные по группам адаптации студентов 2 курса специальности «Лечебное дело» в 2015–2016 и 2016–2017 учебном году, n=128 (43 юношей и 85 девушек)

Группа адаптации	Юноши (n=19) Осень (2015–16 уч. гг.)		Юноши (n=24) Осень (2016–17 уч. гг.)		Изменения, %	Девушки (n=45) Осень (2015–16 уч. гг.)		Девушки (n=40) Осень (2016–17 уч. гг.)		Изменения, %
	Чел.	%	Чел.	%		Чел.	%	Чел.	%	
З	5	27,0	8	32,0	5	18	40,0	23	58,7	18,7
Ж1	1	8,2	1	6,0	2,2	8	17,8	1	3,7	14,1
Ж2	9	48,6	13	52,0	3,4	18	40,0	13	31,3	8,7
К	4	16,2	2	10,0	6,2	1	2,2	3	6,3	4,1

Примечания: З – зеленая зона, Ж1 – напряженная адаптация (желтая зона), Ж2 – хронический стресс (желтая зона), К – срывы адаптации (красная зона) по Р. М. Баевскому).

Можно отметить, что в текущем году меньшее количество студентов и студенток жаловались на боли в области сердца в покое (у юношей 5,4% и 2,5%; у девушек 11,1% и 2,5%), при физической нагрузке (у юношей 8,1% и 2,0%; у девушек 12,2% и 7,5%), а также на аллергические проявления (девушки не предъявляли ни одной жалобы по сравнению с 8,9% в 2015–16 уч. гг.). Однако молодые люди стали значительно больше жаловаться на боли при мочеиспускании (у юношей 5,4% и 14,0%; у девушек 12,2% и 18,7%), головные боли (16,2% и 20% юношей; 24,4% и 33,7% девушек), плохое зрение (10,8% и 20,0% юношей; 14,4% и 20,0% девушек). Можно найти тенденцию уменьшения длительности задержки дыхания на выдохе у девушек: если ранее это было характерно только для 31,1% студенток, то теперь 35%.

Юношей стали больше беспокоить боли в спине (5,4% и 12,0%), боли в пояснице и проблемы желудочно-кишечного тракта (2,7% и 10,0%). Но при этом они больше удовлетворены качеством своего сна: сон как хороший оценили 8,1% и 54% юношей и 74,5% и 56,3% девушек.

По данным психофизиологического тестирования (табл. 2), показатель избирательности внимания у юношей остался неизменным, а у девушек улучшился: снижение уровня избирательности внимания теперь отмечено у 26,2% по сравнению с 38,9% в 2015–16 уч. гг.

Однако уровень концентрации внимания снизился у всех: рост числа ошибок в корректурной пробе в 2016–17 уч. гг. выявлено у 50% юношей по сравнению с 43,2% при предыдущем обследовании и у 46,2% девушек по сравнению с 41,1%. У юношей увеличилось время выполнения пробы; достоверно большее количество студентов (12% по сравнению с 5,4%) и студенток (7,5% по сравнению с 4,4%) не поняли задания.

У юношей отмечено снижение функции зрительной памяти (37,8% и 42%), снижение функции логического мышления (18,9% и 34%), а у девушек эти показатели улучшились. При этом снижение выносливости нервных процессов (рост числа ошибок в последней трети корректурной пробы) выявлено только у студенток (20% и 26,2%).

Точность отсчета внутреннего времени у юношей обнаружила разнонаправленные тенденции: укорочение индивидуальной минуты (ИМ) выявлено у 46% студентов по сравнению с 48% ранее, однако с 10,8% до 16% увеличилось количество студентов с удлинённой ИМ, что говорит о нарушении хода внутренних биологических часов. У девушек показатель укороченной ИМ не изменился (40,0%), а удлинённой – снизился с 17,8% до 13,7%.

В среднем длительность ИМ оставалась в границах физиологического коридора: в группе юношей она составила $54,8 \pm 2,3$ с по сравнению с $56,6 \pm 2,3$ с в 2015–16 уч. гг., у девушек $56,5 \pm 1,6$ с по сравнению с $55,4 \pm 2,0$ с. Интересно, что у юношей изменилась самооценка циркадного хронотипа в сторону выраженности утренних черт: если раньше к четко выраженному утреннему хронотипу (ХТ) не относил себя ни один студент, то теперь «жаворонками» себя считают 12% юношей. При этом большее количество юношей стали причислять себя к аритмичному (52% по сравнению с 44,3%) и слабо выраженному вечернему ХТ (13,5% по сравнению с 20,0%), тогда как девушки в большей степени отнесли себя к четко выраженному вечернему ХТ (21,2% по сравнению с 16,7%).

Показатели поведенческого и психосоциального здоровья юношей и девушек за различные периоды также различались. Например, увеличился объем и продолжительность курения у юношей: курят 28% по сравнению с 10,8%, из них 10,0% –

Таблица 2 – Показатели психофизиологического тестирования

Показатель	Юноши		Девушки	
	2015–16 уч. гг.	2016–17 уч. гг.	2015–16 уч. гг.	2016–17 уч. гг.
Снижение способности (увеличение числа ошибок в корректурной пробе)	43,2	50,0	41,1	46,2
Снижение выносливости нервных процессов (увеличение числа ошибок в последней трети корректурной пробы)	35,1	26,0	20,0	26,2
Не поняли задания в корректурной пробе	5,4	12,0	4,4	7,5
Увеличено время выполнения пробы	13,5	26,0	20,0	13,7
Снижение функции зрительной памяти	37,8	42,0	44,4	30,0
Снижение функции логического мышления	18,9	34,0	23,3	20,0
Снижение избирательности внимания	29,7	30,0	38,9	26,2
Укорочение ИМ	48,6	46,0	40,0	40,0
Удлинение ИМ	10,8	16,0	17,8	13,7

Таблица 3 – Психосоциальные показатели

Показатель	Юноши		Девушки	
	2015–16 уч. г.	2016–17 уч. г.	2015–16 уч. г.	2016–17 уч. г.
Не имеют желания учиться	16,2	14,0	12,2	18,7
Отмечают трудности в учебе	62,2	72,0	65,6	68,8
Не удовлетворены отношениями в учебной группе	5,4	4,0	3,3	8,7
Не удовлетворены отношениями с преподавателями	16,2	4,0	6,7	13,7

регулярно, 6,0% – больше 5 лет и 8,0% – свыше 10 сигарет в день, используя курение как способ снятия напряжения, хотя 24,0% считают, что могут бросить курить.

Студентки в большей степени отмечают дефицит времени, и для снятия напряжения прибегают к курению (7,5%). Они чаще работают за компьютером в ночные часы, что, возможно, стало причиной снижения зрения у 47,5% девушек по сравнению с 33,3% при предыдущем обследовании.

В 2016–17 уч. г. с 12,2% до 18,7% увеличилось количество студенток, не имеющих желания учиться, и с 62,2% до 72,0% – студентов, отмечающих трудности в учебе. При этом девушки меньше удовлетворены отношениями, как в учебной группе, так и с преподавателями, а у юношей, напротив, произошли позитивные изменения в этих отношениях (табл. 3).

Можно отметить, что несколько изменились предпочитаемые студентами способы коррекции стресса и снятия утомления. Больше студентов теперь выбирают сон (56,8% и 64% юношей; 61,1% и 67,5% девушек) и водные процедуры (2,7% и 20,0% юношей; 22,2% и 33,7% девушек). Традиционно пользуется популярностью метод музыкотерапии (56,8% и 52% юношей; 51,1% и 50,0% девушек). Повысилась заинтересованность в методах массажа и ароматерапии; девушки проявили интерес к медитации, а юноши к физическим тренировкам.

Выводы. Ежегодно растет риск артериальной гипертензии. Снижена самооценка здоровья у юношей и девушек, увеличилось число жалоб на деятельность различных функциональных систем, утомляемость, плохое зрение, головные боли, боли в пояснице. Снижается уровень концентрации внимания, функции зрительной памяти, логического мышления у юношей. У большего числа – состояние психологической дизадаптации. У девушек – снижение выносливости нервных процессов. Выявлена тенденция к нарушению хода внутренних биологических часов. Увеличился объем и длительность курения.

Перспективы дальнейших исследований. К проблемам, требующим дальнейшего исследования, относятся: определение сущности адаптации студентов к обучению в вузе и выделение ее структурные компоненты; разработка технологии эффективной адаптации студентов; организация и методическое обеспечение технологии адаптации студентов к обучению в вузе.

Учитывая важность поиска эффективных путей и условия адаптации студентов к вузовскому обучению, с одной стороны, и недостаточная разработанность проблемы в науке и вузовская практика, с другой стороны, в качестве направления исследования данной статьи избрана тема: Межсистемная психологических особенностей процесса адаптации к обучению у студентов ХНМ.

Литература

1. Андреева Д. А. Влияние адаптации студентов на учебную активность / Д. А. Андреева / В кн. : Проблемы активности студентов. – Ростов Дон : Феникс, 1995. – С. 56–89.
2. Асеев В. Г. Теоретические аспекты проблемы адаптации / В. Г. Асеев. – Иркутск, 1996. – С. 3–17.
3. Баевский Р. М. Методы оценки функционального состояния организма человека / Р. М. Баевский. – М. : Наука, 1984. – 221 с.
4. Вейн А. М. Клинические аспекты эмоционального стресса / Эмоциональный стресс: теоретические и клинические аспекты / А. М. Вейн. – Волгоград, 1997. – С. 138–140.
5. Конопкин О. А. Психическая саморегуляция произвольной активности человека (структурно-функциональный аспект) // Вопросы психологии. – 1995. – № 1. – С. 5–12.
6. Пейсахов Н. М. Психологические и психофизиологические особенности студентов / Н. М. Пейсахов. – Казань, 1977. – 243 с.
7. Судаков К. В. Развитие теории функциональных систем // Тр. Межвед. науч. Совета по эксперим. и приклад. физиологии / Под ред. К.В. Судакова. – М., 1999. – Т. 8. – С. 219–230.

8. Судаков К. В. Теория функциональных систем и вероятностное прогнозирование поведения / К. В. Судаков // Журнал высшей нервн. деятельности им. И. П. Павлова. – 2003. – Т. 53, № 2. – С. 249–252.
9. Умрюхин Е. А. Целенаправленное поведение и самообучение живых организмов / Е. А. Умрюхин // Известия Академии наук. Теория и системы управления. – 2003. – № 3. – С. 114–124.
10. Юматов Е. А. Микропроцессорные информационные системы для объективного контроля за физиологическими функциями человека в реальных бытовых и производственных условиях / Е. А. Юматов / В кн.: Информационные медико-биологические технологии / Под ред. К. В. Судакова. – М.: ГОЭТАРМЕД, 2002. – С. 197–220.
11. Mischel H. N. // Hum. Dev. – 1984. – Vol. 217, № 3–4. – P. 124.

References

1. Andreyeva DA. Vliyaniye adaptatsii studentov na uchebnuyu aktivnost'. V kn.: Problemy aktivnosti studentov. Rostov-Don.: Feniks; 1995. 56–89.
2. Aseyev VG. Teoreticheskiye aspekty problemy adaptatsii. Irkutsk; 1996. 3–17.
3. Bayevskiy RM. Metody otsenki funktsional'nogo sostoyaniya organizma cheloveka. M.: Nauka; 1984. 221 s.
4. Veyn AM. Klinicheskiye aspekty emotsional'nogo stressa. Emotsional'nyy stress: teoreticheskiye i klinicheskiye aspekty. Volgograd; 1997. 138–40.
5. Konopkin OA. Psikhicheskaya samoregulyatsiya proizvol'noy aktivnosti cheloveka (strukturno-funktsional'nyy aspekt). Voprosy psikhologii. 1995;1:5–12.
6. Peysakhov NM. Psikhologicheskiye i psikhofiziologicheskiye osobennosti studentov. Kazan'; 1977. 243 s.
7. Sudakov KV. Razvitiye teorii funktsional'nykh sistem. Tr. Mezhd. nauch. Soveta po eksperim. i priklad. fiziologii. M.; 1999:8. s. 219–30.
8. Sudakov KV. Teoriya funktsional'nykh sistem i veroyatnostnoye prognozirovaniye povedeniya. Zhurnal vysshey nervn. deyatel'nosti im. IP Pavlova. 2003;53(2):249–52.
9. Umryukhin EA. Tselenapavlennoye povedeniye i samoobucheniye zhivyykh organizmov. Izvestiya Akademii nauk. Teoriya i sistemy upravleniya. 2003;3:114–24.
10. Yumatov EA. Mikroprotsessornyye informatsionnyye sistemy dlya obyektivnogo kontrolya za fiziologicheskimi funktsiyami cheloveka v real'nykh bytovykh i proizvodstvennykh usloviyakh. V kn.: Informatsionnyye mediko-biologicheskiye tekhnologii. M.: GOETARMED; 2002. s. 197–220.
11. Mischel HN. Hum. Dev. 1984;217(3–4):124.

УДК 612.821:612.017.2:613.867

МІЖСИСТЕМНІ ПСИХОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ В ПРОЦЕСІ АДАПТАЦІЇ ДО НАВЧАННЯ У СТУДЕНТ ХНМА

Баусова О. Б., Власенко О. В., Трач О. О.

Резюме. Стаття присвячена аналізу психологічних особливостей в процесі адаптації студентів 2 курсу ХНМУ. Представлені результати анкетування, психофізіологічного тестування, спрямовані на вивчення особливостей адаптації до навчання студентів 2 курсу. У статті представлений аналіз самооцінки здоров'я студентів. Виявлено проблеми зі здоров'ям у студентів, які з'явилися з моменту надходження в ХНМУ, що пов'язано з низьким рівнем адаптації. Також виявлено тенденцію до порушення ходу внутрішнього біологічного годинника. На основі проведеного дослідження пропонується забезпечити адекватність протікання адаптації та збереження високого рівня здоров'я.

Ключові слова: психофізіологічні особливості; адаптація; психологічна дизадаптація.

UDC 612.821:612.017.2:613.867

INTERSYSTEMIC PSYCHOLOGICAL PECULIARITIES IN PROCESS OF ADAPTATION TO EDUCATION OF STUDENTS OF KHARKIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

Bausova O. B., Vlasenko O. B., Trach O. O.

Abstract. The article is devoted to the analysis of psychological peculiarities in the process of adaptation of the 2nd year students of KhNMU. The results of questionnaires, psychophysiological studies aimed at studying the peculiarities of adaptation to the teaching of 2nd year students are presented. The article presents an analysis of students' self-assessment. The problems with the health of students are presented, which have arisen from the moment of admission to KhNMU, and have been identified, and it is associated with a low level of adaptation. There is also a tendency to violate the internal biological clock. The risk of hypertension is increasing every year. The self-esteem of the health of young men and girls decreases, the number of complaints about the activity of various functional systems, fatigue, poor eyesight, headaches, low back pains is increased. The level of concentration of attention, functions of visual memory, logical thinking in young people decreases. A

greater number is the state of psychological maladjustment. The tendency to violation of internal biological clocks is revealed. The amount and duration of smoking has increased. In connection with this, the optimization of the educational process at the Kharkov Medical University requires a scientifically based approach to the organization of professional training for future doctors.

Thus, the relevance of the work is determined by:

- the need to establish the physiological patterns of adaptation of university students to the conditions of vocational training; The need for a physiological justification for improving the effectiveness of students' adaptation to the workload and factors of the social and information environment;
- the lack of a scientifically-based system of preventive measures to optimize the functional state and increase the current efficiency of students of the university.

In this regard, it is extremely necessary to clarify the mechanisms and laws governing the adaptation of students to the factors of a complex, rich social and information environment, and on this basis to develop criteria for monitoring the functional status of students, justification of the system of preventive correction. Based on this study, it is proposed to ensure the adequacy of the course of adaptation and maintenance of a high level of health.

Leading in providing adaptive response to simulated conditions of discrepancy between the expected and real evaluation of the performance results are the reactions of the psychological and psychophysiological spheres, manifested by pronounced shifts in the indicators of the subjective state, as well as the dynamics of bioelectrical activity of the brain in the alpha and beta frequency bands, reflecting the degree of expression and The rate of extinction of the activation reaction.

The proposed physiological criteria are recommended to be used to assess and predict the individual current state of adaptation, as well as the adequacy of the inclusion of the psychological, psychophysiological and vegetative components of the integral adaptive response of students' bodies at various stages of vocational training. The obtained results can be used in determining preventive measures aimed at improving the functional state and performance, reduced under the influence of the training load and the factors of the medical and biological and social environment.

Keywords: physiological characteristics; adaptation; psychological dysadaptation.

Стаття надійшла 06.04.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 612.1:612.014.4

Ващук Н. А., Пруденко М. Ю., Глоба Н. С., Курбель А. А.

ИЗМЕНЕНИЕ СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ЛИЦ С РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНЬЮ МЕТЕОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Харьковский национальный медицинский университет

tsarenkons@gmail.com

Физиологическая метеочувствительность характерна для здорового человека с хорошими резервными способностями, а в случае ослабления организма, заболевания, стресса, длительности и интенсивности воздействия фактора возникает болезненная чувствительность. Студенты также входят в группу риска, так как изменения системы обучения от школы к университету, увеличение умственной нагрузки, смена социального окружения способствуют развитию неблагоприятных функциональных состояний, как следствие повышения уровня ситуативной метеореакции. Результаты исследования состояния сердечно-сосудистой системы у лиц с различной степенью метеочувствительности свидетельствуют о развитии у них метеопатических реакций в виде повышения или понижения АД. Разработаны рекомендации по снижению уровня метеозависимости и степени проявлений метеотропных реакций.

Ключевые слова: метеочувствительность; метеопатические реакции сердечно-сосудистой системы; студенты; адаптация организма.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Работа выполнена в рамках НИР «Особенности интегративных и вегетативных функций в процессе адаптации к интеллектуальным, эмоциональным и физическим нагрузкам», № гос. регистрации 0115U000239.

Введение. На сегодняшний день одной из актуальных проблем является изучение воздействия гелиофизических и погодно-климатических факторов на сохранение физического и психического здоровья населения, так как в настоящее время происходят изменения климата и погоды, увеличивается число случаев погодных аномалий, влекущих за собой ряд еще недостаточно изученных явлений. Физиологическая метеочувствительность характерна для здорового человека, с хорошими резервными возможностями. А в случае ослабления организма, заболевания, стресса, длительности и интенсивности воздействия факторов возникает болезненная метеочувствительность. Традиционно к числу факторов, влияющих на развитие болезненной метеочувствительности, относятся

возраст и уровень здоровья. Однако студенты также входят в группу риска, так как изменение системы обучения от школы к вузу, увеличение интеллектуальной нагрузки, смена социального окружения, повышение индивидуальной ответственности за свое будущее способствует развитию неблагоприятных функциональных состояний и, как следствие, повышенного уровня ситуационных метеореакций и срыва механизмов адаптации к физическим, психическим и интеллектуальным нагрузкам. Тема метеочувствительности обсуждалась еще со времен Гиппократов, однако особую актуальность она набрала в 21 веке. Причиной является тот факт, что метеочувствительность «молодеет» с каждым днем [4], что и определило направление наших исследований.

Данные, накопленные многочисленными исследованиями, убедительно доказывают наличие связи между процессами изменения геомагнитной активности и работой сердечно-сосудистой системы. Инфаркты миокарда, возникающие в дни геомагнитных возмущений, отличаются более тяжелым течением, с высоким летальным исходом [1, 3, 5].

Отмечено, что достоверное увеличение частоты нарушений сердечного ритма происходит преимущественно в первый-третий дни развития магнитной бури. По данным Уколовой М. А., нарушения сердечного ритма развиваются в первые сутки от начала магнитной бури и в течение последующих трех суток уровень заболеваемости этим видом патологии достоверно выше, нежели в спокойный период. Изучение влияния параметров солнечной и геомагнитной активности на сердечно-сосудистую систему и психофизиологические показатели, выявление взаимосвязи геомагнитных параметров и состояния организма здорового и больного человека могут быть использованы при разработке рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистой патологии, ускорению процессов адаптации студенческой молодежи к интеллектуальным, психическим и эмоциональным нагрузкам, что имеет важное практическое значение.

Исходя из выше изложенного, **целью** настоящих **исследований** было изучить механизмы динамического реагирования сердечно-сосудистой

системы, являющейся основной мишенью для воздействия геомагнитной активности, у студентов-медиков на окружающую геофизическую обстановку в виде метеочувствительности и разработка рекомендаций по профилактике развития у них метеопатических реакций и ускорение процессов адаптации к различным видам нагрузок.

Материалы и методы исследования. Было проведено анкетирование среди 318 практически здоровых студентов 1–2 курса Харьковского национального медицинского университета в возрасте от 17 до 21 года с последующей оценкой состояния сердечно-сосудистой системы путем измерения частоты сердечных сокращений (ЧСС) пальпаторным методом и измерения системного артериального давления (АД) по методу Короткова. Определение степени метеочувствительности осуществляли по 4-х бальной системе (0, 1, 2 и 3 балла), в основу которой легли показатели дискомфорта организма, возникающие при разных погодных условиях со стороны сердечно-сосудистой системы (головокружение, головная боль, сердцебиение, неприятные ощущения в области сердца, покалывание и боли за грудиной), время их возникновения и исчезновения, продолжительность, механизмы устранения. Оценка состояния сердечно-сосудистой системы проводилась путем измерения системного артериального давления в динамике, то есть в условиях различной активности воздействия факторов и геомагнитной обстановки (накануне изменения погодных условий и геомагнитной обстановки, в течение нескольких дней после изменения факторов).

Исследование проведено с соблюдением основных биоэтических положений Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине (от 04.04.1997 г.), Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения научных медицинских исследований с участием человека (1964–2008 гг.), а также приказа МЗ Украины № 690 от 23.09.2009 г.

Результаты исследования и их обсуждение.

Согласно данным анкетирования, контингент исследуемых студентов был разделен на следующие группы, представленные в **табл. 1**.

Результаты собственных исследований дискомфорта проявлений изменений со стороны сердечной деятельности при различной степени метеочувствительности представлены в **табл. 2**.

Анализируя данные, представленные в **табл. 2**, можно предположить, что наиболее яркими проявлениями изменения со стороны сердечной деятельности являются головокружения и головная боль, обусловленные либо снижением, либо повышением системного артериального давления. Наиболее выражена эта симптоматика у студентов со 2 и 3 степенью метеочувствительности и достигает 60% и 90% соответственно.

Наглядным примером реагирования погодных условий у лиц с разной степенью метеочувствительности является системное артериальное давление, уровень которого колеблется в широких пределах накануне в день метеорологических изменений. Данные о динамике изменения артериального давления представлены в виде следующих диаграмм (**рис. 1–3**).

Таблица 1 – Степени метеочувствительности среди студентов ХНМУ 1–2 курсов

Год №	Отсутствие метеозависимости				1 степень метеозависимости				2 степень метеозависимости				3 степень метеозависимости				Всего
	М		Ж		М		Ж		М		Ж		М		Ж		
1к	26	19	73	32	11	8	21	16	7	5	12	9	5	4	9	7	134
2к	39	21	63	340	13	7	28	15	8	4	19	10	6	3	8	4	184
Всего	65	20	106	33	24	8	49	15	15	5	31	10	11	3	17	5	318
	171 (54%)				73 (23%)				46 (14%)				28 (9%)				

Таблица 2 – Встречаемость различных субъективных проявлений изменений со стороны сердечно-сосудистой системы у студентов 1–2 курсов с различной степенью метеочувствительности

Проявление дискомфортных ощущений	1 степень		2 степень		3 степень	
	Накануне изменения погодных условий	В день изменения погодных условий	Накануне изменения погодных условий	В день изменения погодных условий	Накануне изменения погодных условий	В день изменения погодных условий
Головокружение	4(5%)	11(15%)	26(57%)	32(76%)	17(61%)	23(82%)
Головная боль	7(10%)	12(16%)	29(63%)	39(85%)	13(46%)	25(89%)
Сердцебиение	–	–	4(9%)	7(15%)	19(68%)	24(86%)
Неприятные ощущения за грудиной	–	–	2(4%)	2(4%)	8(29%)	11(39%)

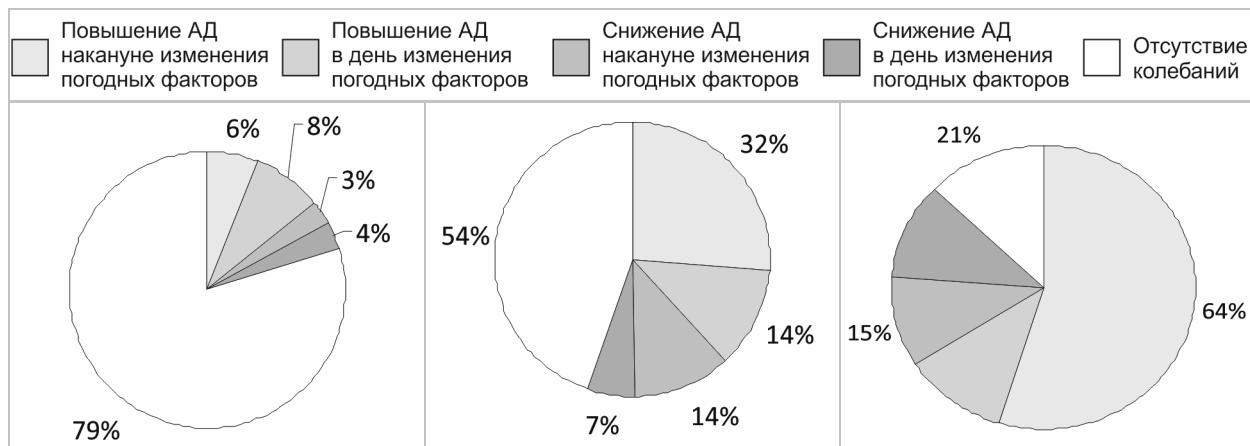


Рис. 1. Распределение уровня АД у лиц с 1 ст. метеочувствительности.

Рис. 2. Распределение уровня АД у лиц со 2 ст. метеочувствительности.

Рис. 3. Распределение уровня АД у лиц с 3 ст. метеочувствительности.

Распределение изменения уровня артериального давления у лиц с 1 степенью метеочувствительности, представленные на рис. 1, показывают, что они отличаются лишь у незначительной части студентов, не превышающих 10%. При этом, накануне изменения погодных условий и геомагнитной ситуации незначительное повышение его (до 130–140 / 70–80 мм. рт.ст.) отмечается лишь у 7%, а снижение у 3%, а непосредственно в дни изменения погоды увеличиваются всего на несколько процентов.

Данные, представленные на рис. 2 и 3, свидетельствуют о более выраженных изменениях со стороны сердечной деятельности. В группе со 2 ст. метеочувствительности отмечалось увеличение артериального давления у 32% обследуемых, снижение у 14% в канун изменения метеорологической обстановки, а в день ее воздействия существенно увеличивалась (до 12% и 7% соответственно). При этом величины системного артериального давления (повышение и снижение) изменялись в пределах 10%.

Как видно из рис. 3, наиболее выраженные изменения со стороны сердечной системы выявлены у студентов с 3 степенью метеочувствительности, проявляющиеся практически у всех студентов (79% накануне изменения погодных условий и достигающие в день погодных аномалий 91%).

Повышение или снижение артериального давления, как правило, сопровождалось тахикардией, ухудшением самочувствия, явлений дискомфорта, снижение уровня работоспособности, мышления, внимания, сосредоточенности, апатии, проявлениями эмоциональной реакции по астеническому либо гипертоническому типу. Степень изменения артериального давления находилось в прямой зависимости от степени метеочувствительности, продолжительности воздействия измененных фак-

торов, а также величины их повышения и снижения. Нормализация метеопатических реакций, как правило, наступала на второй день стабилизации метеорологических факторов.

Выводы и перспективы дальнейших исследований. Метеолабильность, ее общее воздействие на состояние сердечно сосудистой системы и адаптационные механизмы организма являются актуальной проблемой, поскольку врожденное и приобретенное поведение обладает физиологической метеочувствительностью, характерной для практически здоровых людей. Выявленные закономерности указывают на явную прогрессивность метеочувствительности у молодежи на фоне функциональных нагрузок (физических, интеллектуальных, эмоциональных психических и т.д.) в условиях дефицита времени, стрессовых ситуаций, высокой напряженности трудового процесса. Комплекс вышеперечисленных функциональных нагрузок у лиц с повышенными уровнями метеочувствительности могут стать причиной истощения резервных возможностей организма в условиях постоянно изменяющейся интенсивности воздействия факторов природы геомагнитной обстановки и является одной из причин развития дезадапционного синдрома, вплоть до развития патологической метеопатии.

На основании выше изложенного нами были разработаны рекомендации по профилактике и прогрессированию развития метеозависимости для лиц молодого возраста, в частности студентов-медиков.

В основу профилактических мероприятий легли три основных фактора, от которых зависит здоровье человека – климат, движение, питание.

Для лиц с 1 ст. метеочувствительности были рекомендованы занятия физической культурой, утренняя гимнастика, регулярный отдых на приро-

де, отказ от вредных привычек, соблюдение режима труда и отдыха. Важное значение при этом имело соблюдение режима сна и его продолжительности.

Второй группе лиц наряду с вышеперечисленными рекомендациями было рекомендовано закаливание организма, ежедневный контрастный душ, обязательные утренние пробежки. При приближении циклонов с резким потеплением и снижением атмосферного давления рекомендованы физические упражнения, способствующие насыщению организма кислородом: бег трусцой, лыжи, холодные обливания, дыхательная гимнастика, закаливание гипертермией в сауне.

Что касается группы с 3 ст. метеочувствительности, им необходима плановая профилактика. В первую очередь необходимо провести глубокое исследование на предмет уже развивающейся патологии в первую очередь у кардиолога и невропатолога. Время отпуска желательно провести в

другой климатической зоне. Полезно грязелечение, облучение ультрафиолетом, увеличение физических нагрузок. И в любом случае всё это надо делать разумно, осторожно, постепенно.

Сезонную профилактику для лиц со 2 и 3 ст. метеочувствительности желательно проводить в осенний (сентябрь) и зимний (февраль) периоды года. С этой целью рекомендовано к вышеперечисленным мероприятиям принимать адаптогены типа Женьшень, Аралин, лимонник. Желательно в течение года несколько курсов массажа.

При перемене погоды, магнитных бурях соблюдать подходящий двигательный режим, не подвергать себя напряженной интеллектуальной нагрузке, стрессом, эмоциональным воздействиям, ограничить прием пищи, причем легкой, вегетарианской.

Полностью снять метеочувствительность удается не всегда, но значительно облегчить метеопатические реакции возможно.

Литература

1. Валах Ф. Л. О метеочувствительности обучаемости учащихся среднего школьного возраста / Ф. Л. Валах, И. Н. Алеутская, А. В. Пятков // Экология образования : Актуальные проблемы. Вып. 1. Архангельск. Изд-во Поморского гос. Университета им М.В. Ломоносова, 1999. - С. 306–313.
2. Гаркави Л. Х. Адаптационные реакции и резистентность организма / Л. Х. Гаркави, Е. Б. Квакина, М. А. Уколова. – Ростов : Ростовский университет, 1990. – 224 с.
3. Дубровская С. В. Метеочувствительность и здоровье / С. В. Дубровская. – М., 2011. – 78 с.
4. Корнеева Я. А. Психофизиологические и психологические индикаторы метеочувствительности трудоспособного населения Крайнего Севера / Я. А. Корнеева, Н. Н. Симонова, Г. Н. Дегтева [и др.] // Известия Самарского научного центра РАН. – 2013. – Т. 15, № 2 (2). – С. 388–391.
5. Хаснулин В. И. Основы медицинского отбора в высокие широты / В. И. Хаснулин, Л. А. Надгочий, А. В. Хаснулина. – Новосибирск, 1995. – 156 с.

References

1. Valakh FL, Aleutskaya YN, Pyatkov AV. O meteolabyl'nosty obuchaemosty uchashchikhsya sredneho shkol'noho vozrasta. Ékologiya obrazovaniya: Aktual'nye problemy. Vyp 1. Arkhanhel'sk. Yzd-vo Pomorskoho hos. Unyversyteta im M.V. Lomonosova; 1999:306–13.
2. Harkavy LK, Kvakyna EB, Ukolova MA. Adaptatsyonnye reaktsyy y rezystentnost' orhanyzma. Rostov: Rostovskyy unyversytet; 1990. 224 s.
3. Dubrovskaya SV. Meteochuvstvytel'nost' y zdorov'e. M.; 2011. 78 s.
4. Korneeva YA, Symonova NN, Dehteva HN, Dubynyna NY, Fedotov DM. Psykhofyzyolohycheskiye i psykhologhycheskiye undykatory meteochuvstvytel'nosty trudospobnoho naseleniya Krayneho Severa. Yzvestiya Samarskoho nauchnoho tsentra RAN. 2013;15(2-2): 388–91.
5. Khasnulyn VY, Nadhochy LA, Khasnulyna AV. Osnovy medytynskoho otbora v vysokye shyroty. Novosybyrsk; 1995. 156 s.

УДК 612.1:612.014.4

ЗМІНИ СТАНУ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У ОСІБ З РІЗНИМ СТУПЕНЕМ МЕТЕОЧУТЛИВОСТІ

Ващук М. А., Пруденко М. Ю., Глоба Н. С., Курбель А. А.

Резюме. Фізіологічна метеочутливість характерна для здорової людини з гарними резервними здібностями, а в разі ослаблення організму, захворювання, стресу, тривалості та інтенсивності впливу фактора виникає хвороблива чутливість. Студенти також входять до групи ризику, так як зміни системи навчання від школи до університету, збільшення розумового навантаження, зміна соціального оточення сприяють розвитку несприятливих функціональних станів, як наслідок підвищення рівня ситуативної метеореа-

кції. Результати дослідження стану серцево-судинної системи у осіб з різним ступенем метеочутливості свідчать про розвиток у них метеопатичних реакцій у вигляді підвищення або зниження артеріального тиску. Розроблено рекомендації щодо зниження рівня метеозалежності і ступеня проявів метеотропних реакцій.

Ключові слова: метеочутливість; метеопатичні реакції серцево-судинної системи; студенти; адаптація організму.

UDC 612.1:612.014.4

**CHANGES OF STATE OF CARDIO-VASCULAR SYSTEM
IN PEOPLE WITH DIFFERENT LEVELS OF METEOSENSITIVITY**

Vaschuk N. A., Prudenko M. U., Hloba N. S., Kurbel A. A.

Abstract. Physiological meteosensitivity is characteristic for a healthy person with good reserve abilities, and in case of weakening of the body, disease, stress, duration and intensity of the factor, pain sensitivity arises. Students are also at risk, since changes in the system of education from school to university, increasing mental exertion, changing the social environment contribution to the development of unfavorable functional states, as a consequence of increasing the level of situational meteorological response.

The *aim* of research was to study the mechanisms of dynamic reaction of cardio-vascular system in medical students to geophysical surroundings in form of meteosensitivity and to invent the recommendations for prevention of meteopathic reactions development and improvement of adaptation to different exertions.

Materials and methods. The examination was done among 318 students of 1–2 course of Kharkiv National Medical University aged 17–21. Heart rate was determined by palpation method, arterial blood pressure. It was measured using method of Korotkov. Meteosensitivity level was determined based on examination results using 4-points scale. Evaluation of cardiovascular system state was made by measurement of blood pressure in dynamics in conditions of different activity of weather factors and geomagnetic surroundings.

Results. The study revealed that 54% of students do not have meteorological dependence, 23% of students have the 1st degree of meteorological dependence, the 2nd and the 3rd degrees respectively – 14 and 9%. The most characteristic signs of the manifestation of meteopathic reactions were changes in the state of the cardiovascular system, manifested by a decrease or increase in systemic arterial pressure, accompanied by uncomfortable sensations (headache, dizziness, palpitations and unpleasant tingling in the heart), the level of which is directly related to the degree of meteosensitivity. Recommendations were developed to reduce the level of meteorological dependence and the degree of manifestation of meteotropic reactions.

Keywords: meteosensitivity; meteopathic reactions of the cardiovascular system; students; adaptation of the organism.

Стаття надійшла 06.04.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.31-008.12-055.25

Исаева И. Н., *Макарова Е. М., Литовченко Е. В., Воронова Д. И.

РАССТРОЙСТВА ПРИЕМА ПИЩИ У ДЕВУШЕК МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Харьковский национальный медицинский университет
*КУОЗ «ОКБ – ЦЭМП и МК», г. Харьков

inisaeva@ukr.net

Статья посвящена теме расстройств пищевого поведения, а именно нервной анорексии и булимии. Данная проблема представляет интерес ввиду весьма немалой распространенности этих заболеваний, а также тяжести последствий и сложности лечения. Авторы провели исследование пищевого поведения и индекса массы тела группы студенток ХНМУ с целью изучения психологической предрасположенности к анорексии и булимии, а также и их влияния друг на друга. В статье имеются статистические данные о заболеваемости расстройствами приема пищи, их причинах и последствиях. Также приведены сведения о параметрах индекса массы тела в корреляции с вышеописанными данными на примере девушек, попадающих в вероятную группу риска для анорексии и булимии.

Ключевые слова: расстройства пищевого поведения; нервная анорексия; булимия; индекс массы тела; группа риска; анорексия предрасположенность.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Данная работа является фрагментом НИР «Особливості інтегративних та вегетативних функцій організму в процесі адаптації до інтелектуальних, емоційних та фізичних навантажень», № гос. регистрации 0115U000239, 2015–2017 рр.

Актуальность темы. Подростковый возраст имеет свои физиологические и психологические особенности, которые влияют на дальнейшее развитие и существование взрослого человека. При этом, физиологические особенности подросткового возраста характеризуются гормональной перестройкой организма, а также половым созреванием. В то же время, со стороны психики отмечаются повышенная эмоциональная лабильность с характерными изменениями идентификации своего образа, как личностного, так и телесного [3]. Таким образом, в подростковом возрасте пищевое поведение приобретает ещё большую личностную значимость. Подростки устанавливают мотивы и ценности, ориентированные на свой внешний облик. Именно поэтому пик распространенности расстройств пищевого поведения приходится на возраст в интервале от 15 до 20 лет и затрагивает в

основном лиц женского пола, примерно 16 случаев на 100 тыс. При этом следует отметить резкое увеличение частоты нервной анорексии за последние 20–30 лет [1–3].

Расстройства пищевого поведения – это несколько отдельных поведенческих синдромов, чаще всего психогенного характера, связанных с нарушением приема пищи, основные среди них – анорексия и булимия. Указанные выше расстройства приема пищи согласно МКБ-10 относятся к рубрике F50-F59 – поведенческие синдромы, связанные с физиологическими нарушениями и физическими факторами, в частности расстройство приема пищи – F50.0 – нервная анорексия, которая интерпретируется как состояние, характеризующееся преднамеренной потерей массы тела, вызванной и поддерживаемой пациентом. Это расстройство, как правило, чаще встречается у девочек подросткового возраста и молодых женщин и ассоциируется со специфической психопатологической боязнью ожирения и дряблости фигуры, которая становится назойливой идеей, и пациенты устанавливают для себя низкий предел массы тела. Как правило, имеют место различные вторичные эндокринные и обменные нарушения и функциональные расстройства [6].

Также, в рубрике F50.2 описывается нервная булимия, которая характеризуется как синдром с повторными приступами переедания и выраженным беспокойством по поводу контроля массы тела, что приводит к выработке стиля переедания, сопровождаемого вызовом рвоты и использованием слабительных средств [5, 6]. Данное расстройство имеет много общего с нервной анорексией, включая сверхзабоченность своей фигурой и массой тела. Причины возникновения этого расстройства в основном сходны с таковыми при анорексии. Основная опасность при этом заболевании – это то, что у 70% больных без лечения развиваются депрессивные синдромы, которые могут привести к самоубийству [4, 6].

Расположенность к анорексии обусловлена разными факторами, такими как пол, наследственность, перенесенная травма, операция или специфическая медикаментозная терапия (ятрогенные

анорексии), тяжелое эмоциональное потрясение, нарушение гормональной регуляции деятельности ЖКТ, однако чаще всего заболевание провоцируется комплексом неполноценности из-за несоответствия собственного внешнего вида стандартам массовой культуры, низкая самооценка, ощущение одиночества [1, 4].

Анорексия существенно снижает качество жизни больного, что может проявляться аменореей у женщин, исчезновением либидо, снижением температуры тела, деминерализацией костей, отеками, брадикардией, повышением свертываемости крови, что приводит к отягощению и нарушению работы сердца, частые обмороки и прочее [2, 3]. При отсутствии лечения заболевание может приобрести необратимый характер – начинаются вторичные метаболические изменения, влекущие за собой нарушения всех функций организма, что приводит к истощению либо вторичным заболеваниям, остро развивающихся на фоне анорексии – дисбактериозы, вирусные и бактериальные инфекции и т.д. Анорексия и суицид – психические заболевания с самыми высокими показателями смертности, при этом терапия этого заболевания сложна и длительна [3].

По общемировой статистике анорексией страдают 0,25–1,3 % от всего населения, при этом больных мужского пола среди них только около 1 %, хотя в последнее время эта цифра растет среди населения развитых стран. При этом среди всех девочек и женщин в возрасте 10–24 лет число больных этим расстройством достигает 9,1–18 %, т.е. каждая десятая молодая женщина среди всего населения сталкивалась с ним на собственном опыте (и это процентное соотношение тем больше, чем выше уровень жизни в отдельно взятой стране). От 7 до 20% всех случаев заболевания приводят к летальному исходу; в четверти случаев больные остаются с хроническими вторичными заболеваниями на всю жизнь; около 40% прошедших лечение снова возвращаются к анорексическому пищевому поведению; и только четверть из общего числа заболевших полностью излечиваются [4, 5].

Указанные выше факты только подтверждают актуальность раннего выявления групп риска развития любого рода расстройств пищевого поведения среди девушек молодого возраста для предотвращения развития нозологической единицы. А также, отсутствие точных сведений о распространенности расстройств пищевого поведения среди студенческого контингента, особенно девушек молодого возраста подтверждает актуальность и новизну данного научного исследования.

Целью исследования было проанализировать особенности пищевого поведения, а также выявление склонности к анорексии и булимии пу-

тем анализа индекса массы тела и анкетирования на примере студентов ХНМУ.

Материалы и методы исследования. Нами было проведено обследование 160 девушек 2 курса ХНМУ в возрасте 17–25 лет, т.е. вероятной группы риска. От каждого человека получено письменное согласие на проведение исследования, согласно рекомендациям этических комитетов по вопросам биомедицинских исследований, законодательства Украины об охране здоровья и Хельсинкской декларации 2000 г., директивы Европейского общества 86/609 об участии людей в медико-биологических исследованиях.

Анкетирование проводили с помощью теста (Eating Attitudes Test (EAT-26)), который был предложен Дэвидом Гарнером – профессором психиатрии Мичиганского государственного университета (1993 г.). Также проводили расчет индекса массы тела (ИМТ) по стандартной формуле.

Результаты исследования и их обсуждение. Проведенный анализ полученных результатов показал, что у 28 % из общего количества обследуемых выявлен дефицит массы тела, у 65 % ИМТ соответствовал нормальному значению, а у 7 % выявлена избыточная масса тела. Также, среди общего количества обследуемых выявлено 22 % с явной склонностью к анорексии, которая в данном случае требует консультации специалиста, но показатель ИМТ у данной категории не выходил за рамки нормального значения.

У обследуемых с нормальным значением ИМТ анализ результатов анкетирования, в частности, утверждений, характеризующих строгое соблюдение диеты, показал, что среднее значение составило 11,4; а среднее значение утверждений, которые характеризовали наличие булимии и самоконтроля приема пищи – 2,3.

Проведенный анализ результатов анкетирования у лиц с дефицитом массы тела позволил выявить, что среднее значение показателя, который характеризует строгость соблюдения диеты, составил 6,9, что на 40 % меньше, чем у лиц с нормальной массой тела. Среднее значение показателей, характеризующих наличие булимии и самоконтроля приема пищи, у лиц данной группы составили 4,1 и 4,5 соответственно, что практически в 2 раза превышает значения у лиц с нормальным значением ИМТ.

Анализ полученных результатов у лиц с избыточной массой тела показал, что среднее значение показателя, который характеризует строгость соблюдения диеты, составил 11,5, что практически совпадает со значением, полученным у лиц с нормальной массой тела, но почти в 2 раза больше, чем у лиц с дефицитом массы тела. Также, среднее значение показателя, характеризующего склонность к булимии, составило 3,5, что в 1,5

раза больше, чем у лиц с нормальной массой тела и на 15% меньше чем у лиц с дефицитом массы тела. Среднее значение показателей, характеризующих самоконтроль приема пищи, у лиц данной группы составило 4,3, что практически совпадает с показателем у лиц с дефицитом массы тела, но почти в 2 раза превышает показатель у лиц с нормальной массой тела.

У лиц контрольной группы (КГ) выявлено, что нормальные значения ИМТ являются результатом сбалансированного, в лучшем случае, или несбалансированного ограничения питания, при этом у лиц данной группы наблюдается наименьшая склонность к булимии, а также для представителей данной группы характерно редкое применение искусственных методов снижения массы тела, таких как прием мочегонных и слабительных средств, а также искусственный вызов рвоты после приема пищи.

У лиц с дефицитом массы тела показатель, отражающий соблюдение диеты по сравнению с лицами КГ практически в 2 раза меньше, что может быть результатом уже сформировавшегося структурного следа адаптации в условиях недоедания. Как известно, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система участвует в выработке ряда нейромедиаторов. Нарушение их выработки, в частности серотонина, норадреналина и дофамина, играет важную роль в расстройствах пищевого поведения. Тем самым дисбаланс серотонина и дофамина может частично объяснить тот факт, что в условиях сформировавшейся анорексии лица не испытывают чувство удовлетворения после приема пищи.

Однако у лиц с дефицитом массы тела более выражена лабильность пищевого поведения, где периоды повышенного самоконтроля приема пищи сменяются периодами переедания, при этом показатель, отражающий степень булимии в 2 раза превышал последний у лиц КГ. Также, необходимо

отметить, что методы искусственного снижения массы тела наиболее часто применялись именно лицами с дефицитом массы тела.

У лиц с избыточной массой тела наблюдалась смешанная динамика по отношению к КГ и лицами с дефицитом массы тела, где было выявлено высокий показатель соблюдения диеты в сочетании с высоким уровнем самоконтроля приема пищи искусственными методами.

Выводы.

1. Результаты исследования показали, что у 28 % обследованных девушек в возрасте 17–25 лет выявлен дефицит массы, у 65 % ИМТ соответствовал нормальному значению, а у 7 % выявлена избыточная масса тела. Также, среди общего количества обследованных лиц выявлено 22 % с явной склонностью к анорексии, которая в данном случае требует консультации специалиста, но показатель ИМТ у данной категории не выходил за рамки нормального значения.
2. У лиц с дефицитом массы выявлена лабильность пищевого поведения, в сочетании с наиболее частым применением искусственных методов снижения массы тела.
3. У лиц с избыточной массой тела наблюдалась смешанная динамика по отношению к КГ и лицами с дефицитом массы тела, где было выявлено высокий показатель соблюдения диеты в сочетании с высоким уровнем самоконтроля приема пищи искусственными методами.
4. Склонность к анорексии, на примере нашего исследования, не зависела от показателя индекса массы тела, при этом, у обследованных со склонностью к расстройствам пищевого поведения, ИМТ находился в пределах нормы.

Перспективы дальнейших исследований. В дальнейшем планируется более детальное исследование особенностей пищевого поведения и рациона питания студентов-медиков в зависимости от гендерных и психологических особенностей.

Литература

1. Вятровська А. Аналіз мета-цінностей у жінок з анорексією і психічною булімією / А. Вятровська // Людинознавчі студії. Серія «Педагогіка». – 2016. – № 3 (35). – С. 64–73.
2. Демешкина Л. В. Нервная анорексия: обзор и клинический случай / Л. В. Демешкина, О. Н. Серюченко, Д. А. Птушкина, О. П. Петешко // Гастроэнтерология. – 2015. – № 3 (57). – С. 59–65.
3. Зинченко С. Н. Клинические и психологические аспекты пищевого поведения у подростков / С. Н. Зинченко, В. Г. Козачук, Л. В. Чурсина // Современная педиатрия. – 2016. – № 7 (79). – С. 125–129.
4. Николаева Н. О. История и современное состояние исследований нарушений пищевого поведения (культурные и психологические аспекты) / Н. О. Николаева // Клиническая и специальная психология. – 2012. – № 1. – С. 23–27.
5. Anorexia nervosa / J. Morris // British Medical Journal. – 2007. – № 334 (7599). – P. 894–898.
6. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD–10). Version for 2010.

References

1. Vyatrovs'ka A. Analiz meta-tsinnostey u zhіnok z anoreksiєю і psikhіchnoyu bulimією. Lyudinoznavchі studії. Seriya «Pedagogika». 2016;3(35):64–73.
2. Demeshkina LV, Seryuchenko ON, Ptushkina DA, Petishko OP. Nervnaya anoreksiya: obzor i klinicheskij sluchay. Gastroenterologiya. 2015;(57):59–65.

3. Zinchenko SN, Kozachuk VG, Chursina LV. Klinicheskiye i psikhologicheskiye aspekty pishchevogo povedeniya u podrostkov. *Sovremennaya pediatriya*. 2016;7(79):125–9.
4. Nikolayeva NO. Istoriya i sovremennoye sostoyaniye issledovaniy narusheniy pishchevogo povedeniya (kul'turnyye i psikhologicheskiye aspekty). *Klinicheskaya i spetsial'naya psikhologiya*. 2012;1:23–7.
5. Morris J. Anorexia nervosa. *British Medical Journal*. 2007;334(7599):894–8.
6. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD–10). Version for 2010.

УДК 616.31-008.12-055.25

РОЗЛАДИ ПРИЙОМУ ЇЖИ У ДІВЧАТ МОЛОДОГО ВІКУ

Ісаєва І. М., Макарова К. М., Літовченко К. В., Воронова Д. І.

Резюме. Стаття присвячена темі розладів харчової поведінки, а саме нервовій анорексії та булімії. Дана проблема представляє інтерес з огляду на потенційну небезпеку і вельми значну поширеність цих захворювань, а також тяжкості наслідків і складності лікування. Автори провели дослідження харчової поведінки та індексів маси тіла групи студенток ХНМУ з метою виявити параметри ІМТ (дефіцит, норма або надлишок) і психологічну схильність до анорексії та булімії, а також їх вплив один на одного. У статті наведені статистичні дані про захворюваність розладами прийому їжі, їх причини та наслідки. Також наведені відомості про параметри індексу маси тіла в кореляції з вищеописаними даними на прикладі дівчат, що потрапляють у ймовірну групу ризику для анорексії і булімії.

Ключова слова: розлади харчової поведінки; нервова анорексія; булімія; індекс маси тіла; група ризику; анорексія схильність.

UDC 616.31-008.12-055.25

EATING DISORDERS IN YOUNG WOMEN

Isaeva I. N., Makarova E. M., Litovchenko K. V., Voronova D. I.

Abstract. The research concerns with the problem of eating disorders, which are called anorexia nervosa and bulimia, their morbidity statistics, causes and consequences. These diseases are of considerable interest from a medical point of view, since they have a quite high prevalence and they cause serious consequences up to a lethal outcome. Anorexia significantly reduces the quality of life of the patient leading to amenorrhea in women, absence of libido, decrease of body temperature, demineralization of bones, which causes their fragility, swelling, bradycardia, thickening of the blood, which leads to complication and disruption of work of the heart, frequent faints, etc., up to irreversible metabolic changes and death. Thus, according to the World Statistics, 0.25–1.3% of the total population suffers from anorexia, while among girls and women in the world who are 10–24 years the number of patients with this disorder reaches 9.1–18%, i.e. every tenth young woman among the whole population came across it on her own experience (and this percentage is the greater, the higher is the standard of living in a single country). From 7 to 20% of all cases of the disease lead to death; in a quarter of cases patients remain with chronic secondary diseases; about 40% of those who took treatment return to anorexic food behavior; and only a quarter of the total number of cases are completely treated. Also, the article demonstrates the lack of information about the prevalence of anorexia nervosa and bulimia among the student's population, especially in young girls in Ukraine. The study of the predisposition to eating disorders and the identification of the number of potential patients is important among the severity of these diseases, as well as their complicated and prolonged therapy. The article also provides the factors that lead to these disorders.

The purpose of the study was to analyze the characteristics of eating behavior, as well as the identification of a tendency for anorexia and bulimia by analyzing the body mass index and questioning on the example of KhNMU students. The authors developed a study of eating behavior and body mass indices of a group of female students of KhNMU in order to reveal the parameters of BMI (deficiency, norm or excess) and a psychological predisposition to anorexia and bulimia, as well as the interrelation of these two indicators with each other.

The analysis of the results of the study demonstrated the percentage of people with body mass index belonging to the probable risk group. Also, the authors identified the number of people with a clear tendency to anorexia, which in this case requires specialist's advice, while the BMI for this category did not go beyond the normal value. The authors traced the dependence of the tendency of the examined girls to anorexia and bulimia in relation to their body mass index. Thus, in persons with a deficiency of weight, lability of eating behavior was revealed, in combination with the most frequent use of artificial methods of reducing body weight. In people who are overweight, mixed dynamics in relation to the control group was present, and in girls with a body weight deficiency, a high rate of diet compliance was found in combination with a high level of self-control of food intake by artificial methods.

Keywords: eating disorders; anorexia nervosa; anorexia, bulimia; cause of anorexia; anorexia effects; body mass index; anorexia risk group; anorexia predisposition.

Стаття надійшла 30.03.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 617.758.1-07

Кочина М. Л., Демин Ю. А., Ковтун Н. М., Каплин И. В.

ОСОБЕННОСТИ ИНТЕРФЕРЕНЦИОННЫХ КАРТИН ГЛАЗ ПРИ ГОРИЗОНТАЛЬНОМ КОСОГЛАЗИИ

Харьковская медицинская академия последипломного образования

kochinam@inbox.ru

Целью работы была оценка особенностей формы интерференционных картин при горизонтальном косоглазии. Были проанализированы значения параметров 100 интерференционных картин глаз больных, у которых был поставлен диагноз горизонтальное косоглазие. Для разделения интерференционных картин на кластеры, в зависимости от значений их параметров, был использован двухступенчатый алгоритм. На первой ступени разделение проведено по углам между диагоналями интерференционного ромба, на второй – по длинам отрезков горизонтальной диагонали. На основании нечеткой кластеризации 100 интерференционных картин глаз больных горизонтальным косоглазием установлено, что отклонения глаз по горизонтали в 45% случаев обусловлены смещением места прикрепления верхней прямой мышцы от линии действия в назальном направлении, из них в 42% случаев наблюдается дисбаланс действия горизонтальных мышц. При нормальном прикреплении верхней прямой мышцы выраженный дисбаланс действия горизонтальных мышц наблюдается в 58 % случаев.

Ключевые слова: горизонтальное косоглазие; интерференционные картины; нечеткая кластеризация; глазодвигательные мышцы.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Данная работа выполнена в рамках реализации Глобальной программы по борьбе со слепотой «3ip 2020: Право на зр».

Введение. Косоглазие является достаточно распространенной патологией, которая по данным разных авторов встречается у 2–7% населения мира [10, 16, 18, 19].

Количество детей в мире с косоглазием в возрасте до 14 лет составляет 182,9 млн, в Европе – 7,58 млн, в странах СНГ – 4,97 млн. В США на 300 млн населения насчитывается 8,8 млн больных косоглазием, из которых оперативному лечению подвергается до 800 тысяч человек в год. В Украине насчитывается более 1,2 млн больных косоглазием, требующих консервативного и хирургического лечения, из которых более 200 тысяч – дети до 14 лет, ежегодно проводится около 10 тысяч операций [11, 16–19].

Косоглазие является не только косметическим дефектом, весьма тягостным в психологическом плане, но и приводит к нарушению бинокулярных функций, снижению остроты зрения, в некоторых случаях вызывает вынужденное положение головы [9, 12–14]. Косоглазие, обычно, имеет ярко выраженные проявления в виде отклонения одного или двух глаз от ортофорического положения. Однако диагностика причин, вызвавших эти отклонения, может быть затруднена, что обусловлено сложными биомеханическими взаимоотношениями глазодвигательных мышц (ГДМ). Внешне одинаковые проявления косоглазия могут быть обусловлены разными причинами. Так, действие внутренней и наружной прямых ГДМ вызывают горизонтальные отклонения глаз, а вот верхняя и нижняя прямые ГДМ кроме вертикального, имеют еще и некоторое горизонтальное действие, что обусловлено особенностями их прикрепления к склере. Установлено, что патология мышц вертикального действия встречается у 30–72 % больных косоглазием [3]. Еще более сложным действием обладают косые ГДМ. Кроме того, если имеет место аномалия прикрепления любой из мышц, то диагностика причин косоглазия еще более затруднена.

Выявление роли структурно-функционального состояния ГДМ в появлении косоглазия представляет собой достаточно сложную задачу, но без решения ее невозможно правильно определить объем и тактику лечения. В этом плане достаточно перспективным является поляризационно-оптический (или интерференционный) метод, основанный на свойстве оптической анизотропии роговицы глаза [5, 6]. Установлено, что форма интерференционных картин (ИФК), наблюдаемые на роговице глаза в поляризованном свете, зависит от структурного и функционального состояния прямых ГДМ. При их патологии форма ИФК соответствующим образом изменяется, что позволяет использовать их для диагностики.

Целью работы явилась оценка особенностей формы интерференционных картин при горизонтальном косоглазии.

Объект и методы исследования. Схемы интерференционных картин глаз в норме (а) и при

горизонтальном косоглазии (б) представлены на **рис. 1**. Как показали результаты исследований [5–7] информативными показателями для оценки состояния ГДМ являются отрезки диагоналей интерференционного ромба (ОК, ОН, ОР, ОР) и углы между ними ($\Phi_1, \Phi_2, \Phi_3, \Phi_4$). С помощью этих показателей можно описать практически все варианты изменения формы интерференционных картин глаз.

На **рис. 1 (б)** представлен один из вариантов ИФК при горизонтальном косоглазии, когда отклонение глаза к носу обусловлено гиперфункцией внутренней прямой мышцы (или смещением места ее прикрепления к лимбу, что эквивалентно усилению ее действия).

Для определения по ИФК вида и степени поражения ГДМ при горизонтальном косоглазии необходимо:

- определить значения их информативных параметров;
- сравнить полученные значения информативных параметров исследуемых картин с параметрами ИФК глаз пациентов с установленным диагнозом или с параметрами расчетных картин, построенных для различных видов патологии ГДМ с использованием моделей напряженно-деформированного состояния глаза;
- при выявлении совпадения параметров ИФК исследуемых и эталонных (расчетных) картин определить тип поражения ГДМ.

Для достижения поставленной в работе цели нами были проанализированы значения параметров 100 ИФК глаз больных, у которых был поставлен диагноз горизонтальное косоглазие. Параметры ИФК определялись по фотоотпечаткам. Для учета масштаба отпечатков отрезки длин диагоналей интерференционного ромба каждого глаза были нормированы на средний диаметр роговицы этого глаза. В результате были получены относительные значения длин отрезков в одинаковом масштабе.

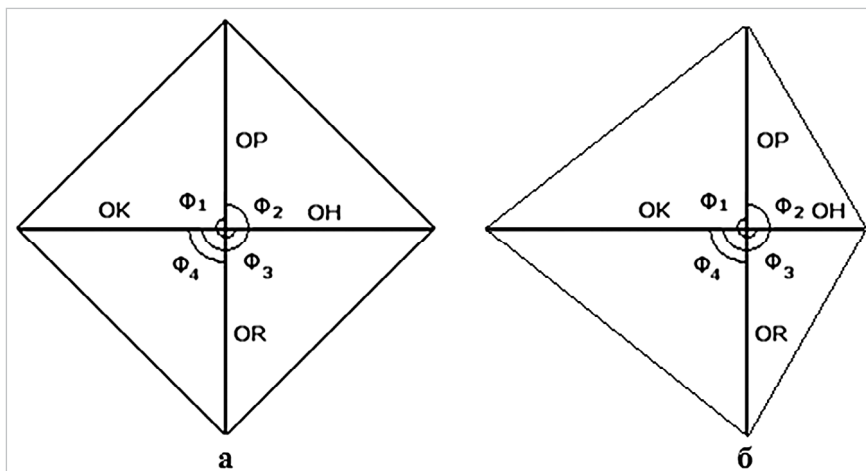


Рис. 1. Схемы интерференционных картин в норме и при горизонтальном косоглазии (б).

Для оценки поражения ГДМ по параметрам ИФК при горизонтальном косоглазии были использованы подходы, предложенные Кочиной М. Л. и Калимановым В. Г. [7]. Кластеризация параметров ИФК проводилась с использованием нечеткой логики по алгоритму с-средних [8, 15, 20].

Результаты исследования и их обсуждение.

После определения значений параметров ИФК 100 глаз пациентов с горизонтальным косоглазием была проведена их кластеризация с использованием алгоритма нечетких с-средних. Предварительные исследования информативности всех параметров ИФК (отрезки диагоналей интерференционного ромба и углы между ними) позволили выделить показатели, по которым происходит разделение на кластеры с минимальной ошибкой. Кластеризация параметров ИФК проводилась в два этапа (**рис. 2**). На первом этапе оптимальное разделение ИФК произошло при использовании значений углов между диагоналями Φ_1 и Φ_2 (**рис. 1**), что совпадает с данными, полученными ранее [7].

В результате кластеризации было выделено два кластера, к первому из которых отнесено 45 глаз, ко второму – 55. Второй этап кластеризации проведен с использованием значений длин отрезков (ОК, ОН) горизонтальной диагонали интерференционного ромба. В результате второго этапа в каждом кластере было выделено по два подкластера. Схематически процесс кластеризации представлен на **рис. 2**. Для каждого кластера и подкластера были определены средние значения параметров ИФК (**табл.**).

По средним значениям параметров ИФК в кластерах и подкластерах были построены схемы интерференционных картин (**рис. 3, 4**).

Полученная форма ИФК, соответствующей первому кластеру (**рис. 3, а**), свидетельствует о том, что горизонтальное отклонение глаз пациен-

тов, отнесенных к этому кластеру, обусловлено смещением места прикрепления верхней прямой мышцы от вертикального меридиана. Как показали клинические наблюдения, при таком расположении мышц наблюдается сходящееся косоглазие, поскольку смещение места прикрепления верхней прямой мышцы изменяет угол ее наклона и увеличивает горизонтальную составляющую усилия в назальном направлении [2, 5, 6]. Схемы ИФК, построенные для пер-

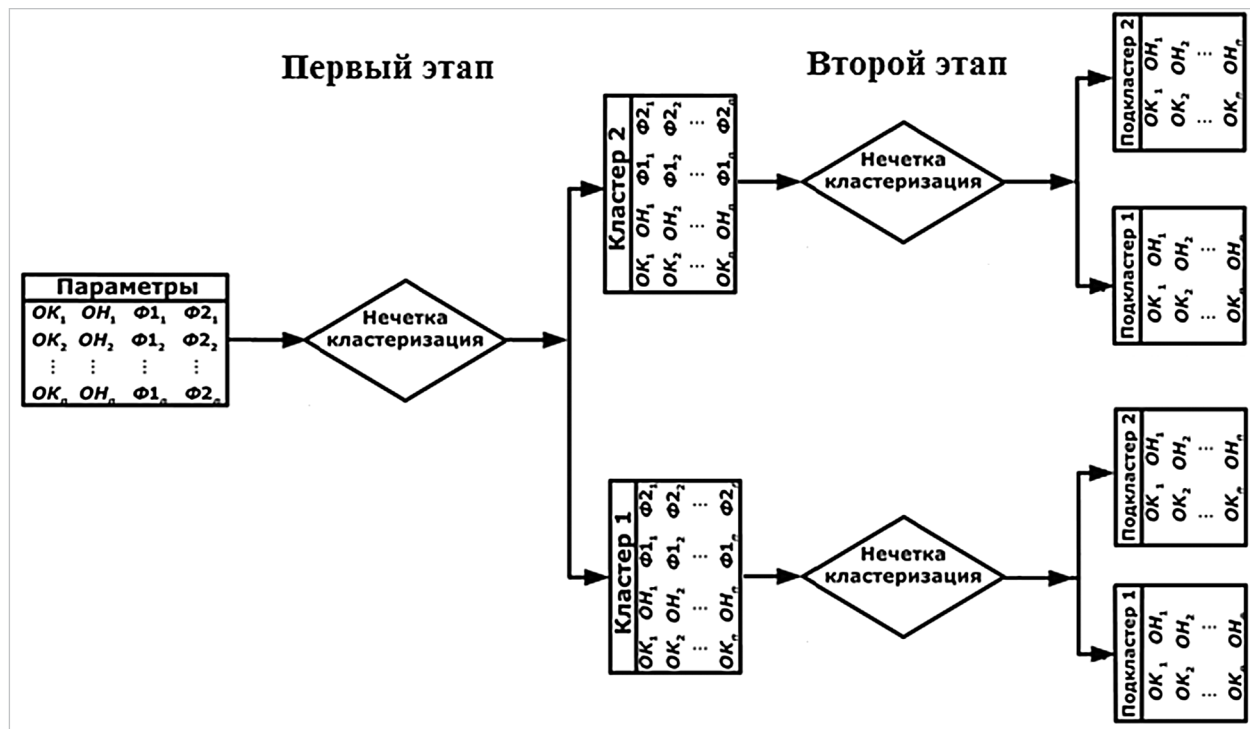


Рис. 2. Схема этапов кластеризации показателей интерференционных картин глаз больных горизонтальным косоглазием.

Средние значения параметров интерференционных картин глаз

№ кластера	Значения параметров ИФК в кластерах							
	$\Phi_1(^{\circ})$	$\Phi_2(^{\circ})$	$\Phi_3(^{\circ})$	$\Phi_4(^{\circ})$	ОК	ОН	ОР	ОР
1 (n=45)	78±5	102±6	90±13	90±6	0,4±0,04	0,4±0,04	0,45±0,05	0,4±0,05
2 (n=55)	89±6	90±6	92±9	88±7	0,4±0,03	0,4±0,04	0,4±0,05	0,4±0,04
№ подкластера	Значения параметров ИФК в подкластерах							
	$\Phi_1(^{\circ})$	$\Phi_2(^{\circ})$	$\Phi_3(^{\circ})$	$\Phi_4(^{\circ})$	ОК	ОН	ОР	ОР
1 (1) (n=19)	78±5	102±5	91±7	89±7	0,5±0,02	0,4±0,04	0,46±0,05	0,43±0,04
1 (2) (n=26)	78±5	102±6	89±15	89±6	0,4±0,02	0,4±0,03	0,45±0,05	0,4±0,04
2 (1) (n=23)	91±6	89±6	91±7	89±7	0,4±0,03	0,4±0,02	0,43±0,05	0,4±0,04
2 (2) (n=32)	90±6	89±5	92±8	87±7	0,5±0,03	0,4±0,03	0,4±0,05	0,4±0,03

вого (б) и второго (в) подкластеров первого кластера также представлены на рис. 3 (б, в).

Полученные результаты (табл.; рис 3, б, в) указывают, что в обоих подкластерах основной причиной горизонтального отклонения глаз является смещение места прикрепления верхней прямой мышцы от вертикального меридиана в сторону внутренней прямой мышцы. Кроме того, в первом подкластере имеется еще дисбаланс действия внутренней и наружной прямых ГДМ, о чем свидетельствует разница в длинах отрезков горизонтальной диагонали ($ОК > ОН$), что указывает на гиперфункцию внутренней прямой мышцы.

Для второго подкластера (рис. 3, в) основной причиной отклонения глаза от ортофорического положения в сторону носа можно считать смеще-

ние места прикрепления верхней прямой мышцы, поскольку различия в средних длинах отрезков горизонтальной диагонали отсутствуют.

Форма ИФК, построенной для второго кластера (рис. 4, а), сходна с нормальной (рис. 1, а). Однако, поскольку для кластеризации были отобраны показатели пациентов с отклонением глаз от ортофорического положения по горизонтали, можно думать о наличии чисто функциональных нарушений ГДМ (усиление или ослабление соответствующих мышц горизонтального действия).

Второй кластер, в отличие от первого, сформирован ИФК, на которых углы между диагоналями ромба прямые, что указывает на отсутствие существенных дислокаций глазодвигательных мышц от линий их действия. На рис. 4 представлены схемы

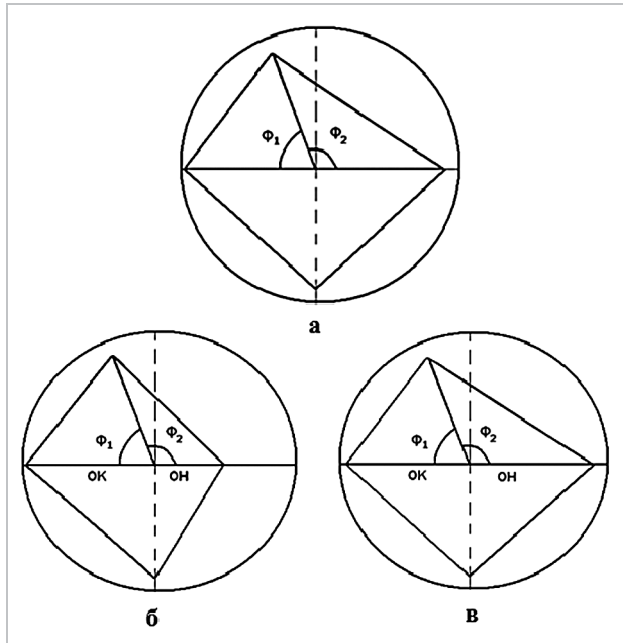


Рис. 3. Схемы интерференционных картин первого кластера (а), первого (б) и второго (в) подкластеров.

интерференционных картин, построенные для первого (б) и второго (в) подкластеров второго кластера.

Первый подкластер второго кластера (рис. 4, б) образовали симметричные ИФК. Такая форма картин свидетельствует о нормальном прикреплении ГДМ в области соответствующих меридианов. Горизонтальное отклонение глазного яблока от ортофорического положения в этом случае может быть связано с чисто функциональными нарушениями ГДМ.

Ко второму подкластеру второго кластера (рис. 4, в) отнесены картины с асимметрией отрезков горизонтальной диагонали (табл. 1). Такой вид интерференционной картины является характерным для горизонтального косоглазия, обусловленного дисбалансом действия горизонтальных прямых мышц или смещением места их прикрепления вдоль линии действия. Обычно, в таких случаях, внутреннюю прямую мышцу хирургически смещают вдоль линии ее действия дальше от лимба, что позволяет создать нормальный баланс действия ГДМ и восстановить ортофорическое положение глаза [1].

Полученные результаты указывают, что ИФК глаз, отнесенные ко второму кластеру, принадлежат пациентам с более простыми формами поражения ГДМ, которые хорошо поддаются коррекции. Первый кластер образован ИФК пациентов, отклонение глаз которых по горизонтали обусловлено аномалиями прикрепления верхней прямой мышцы, что с точки зрения хирургического лечения представляет большую сложность [4, 9, 10].

Таким образом, полученные результаты указывают на многообразие вариантов формы ИФК при

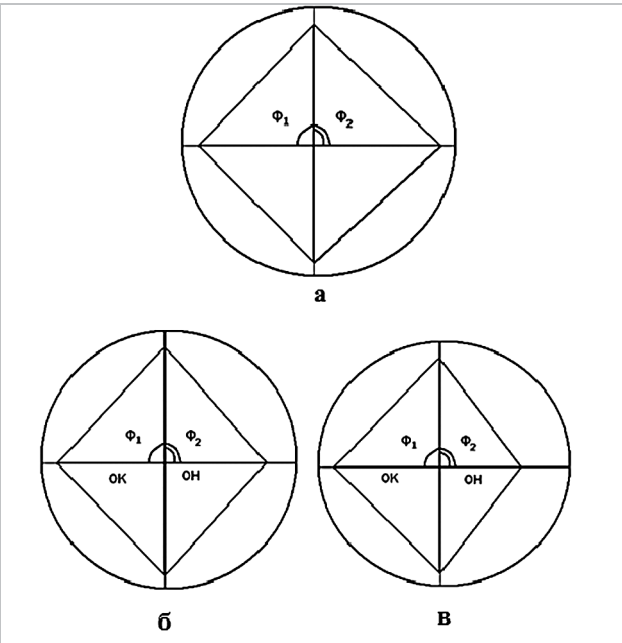


Рис. 4. Схемы ИФК второго кластера (а), первого (б) и второго (в) подкластеров.

горизонтальном косоглазии и подтверждают его сложную природу. Одинаковые клинические проявления в виде горизонтальных отклонений глаз могут быть обусловлены разными причинами, что подтверждается изменениями формы ИФК. Использование ИФК для оценки состояния ГДМ при косоглазии позволит получить дополнительную информацию и повысить эффективность лечения косоглазия.

Выводы.

1. Использование двухступенчатого алгоритма классификации параметров интерференционных картин глаз больных косоглазием позволило выявить основные причины отклонения глаз в горизонтальном направлении. На первой ступени разделение на кластеры может проводиться по углам φ_1 и φ_2 , на второй – с использованием значений длин отрезков (ОК и ОН) горизонтальной диагонали интерференционного ромба.
2. На основании нечеткой кластеризации 100 интерференционных картин глаз больных горизонтальным косоглазием установлено, что отклонения глаз по горизонтали в 45% случаев обусловлены смещением места прикрепления верхней прямой мышцы от линии действия в назальном направлении, из них в 42% случаев наблюдается дисбаланс действия горизонтальных мышц. При нормальном прикреплении верхней прямой мышцы выраженный дисбаланс действия горизонтальных мышц наблюдается в 58 % случаев.

Перспективой дальнейших исследований является разработка модели, позволяющей по ИФК классифицировать поражения ГДМ при разных видах косоглазия.

Литература

1. Аветисов Э. С. Содружественное косоглазие / Э. С. Аветисов. – М. : Медицина, 1977. – 312 с.
2. Босенко Т. О. Діагностика асиметрії зовнішніх м'язів ока у поляризованому світлі при різних видах співдружньої косоокості : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук : спец. 14.00.08 «Очні хвороби» / Т. О. Босенко. – Одеса, 1994. – 16 с.
3. Иванова В. Ф. Вертикальное косоглазие и тактика его лечения : учеб.-метод. пособие / В. Ф. Иванова. – Минск : БГМУ, 2014. – 24 с.
4. Косоглазие : [Электронный ресурс]. – Доступно : <http://www.vision-ua.com/patient/kosoglazz.php>. – Название с экрана.
5. Кочина М. Л. Исследование и моделирование поляризационно-оптических свойств роговицы глаза при различных состояниях экстраокулярных мышц / М. Л. Кочина, В. Г. Калиманов // Бионика интеллекта. – 2008. – № 2 (69). – С. 132–137.
6. Кочина М. Л. Классификация поражений глазодвигательных мышц с использованием аппарата нечеткой логики / М. Л. Кочина, В. Г. Калиманов // Кибернетика и вычислительная техника. – 2011. – Вып. 166. – С. 97–107.
7. Кочина М. Л. Результаты использования поляризованного света для исследования глаза / М. Л. Кочина, И. В. Каплин, Н. М. Ковтун // Вестник проблем биологии и медицины. – 2014. – Вып. 4, Т. 1 (113). – С. 139–145.
8. Леоненков А. В. Нечеткое моделирование в среде MATLAB и fuzzyTECH / А. В. Леоненков. – СПб. : БХВ-Петербург, 2005 – 736 с., ил.
9. Научно-практический анализ результатов хирургического этапа лечения детей с врожденным косоглазием / [Е. И. Ковалевский, М. Р. Гусева, М. И. Грязнов и др.] // Офтальмологический журнал. – 1979. – № 5. – С. 272–275.
10. О косоглазии у детей: [Электронный ресурс]. – Доступно : <http://www.kindereducation.com/zdorov26.html>. – Название с экрана.
11. Петров В. В. О проблеме косоглазия в Украине / В. В. Петров, Н. М. Сергиенко, С. А. Рыков [Электронный ресурс]. – Доступно : <http://www.ipri.kiev.ua/index.php?id=893>. – Название с экрана.
12. Рыков С. А. Виды косоглазия, их классификация, особенности диагностики и лечения / С. А. Рыков, А. С. Сенякина [Электронный ресурс]. – Доступно : <http://www.miroft.org.ua/originalarts/169.html>. – Название с экрана.
13. Сердюченко В. И. Клиника и лечение атипичного аккомодационного содружественного сходящегося косоглазия с эксцессом конвергенции / В. И. Сердюченко, Н. М. Дегтярева // Офтальмологический журнал – 1991. – № 1. – С. 16–20.
14. Сердюченко В. И. Результаты хирургического лечения врожденного косоглазия у детей, страдающих детским церебральным параличом // Проблеми екологічної та медичної генетики та клінічної імунології. – Луганск, 2003. – Вип. 4 (50). – С. 359–364.
15. Babuska R. Fuzzy Modeling for Control / Babuska R. – Boston : Kluwer Academic Publishers, 1998. – 288 p.
16. Dombrow M. Rates of strabismus surgery in the United States: implications for manpower needs in pediatric ophthalmology / M. Dombrow, H. M. Engel // J. AAPOS. – 2007, Aug. – Vol. 11 (4). – P. 330–335.
17. Incidence and types of childhood esotropia: a population-based study / [A. E. Greenberg, B. G. Mohny et al.] // Ophthalmology. – 2007. – Vol. 114 (1). – P. 170–174.
18. Prevalence of Amblyopia and Strabismus in Young Singaporean Chinese Children / [A. Chia, M. Dirani, Y-H. Chan et al.] // Investigative Ophthalmology & Visual Science. – 2010. – Vol. 51. – P. 3411–3417.
19. Prevalence of amblyopia and strabismus in African American and Hispanic children ages 6 to 72 months the multi-ethnic pediatric eye disease study / [K. Tarczy-Hornoch, R. Varma, S. Cotter et al.] // Ophthalmology. – 2008. – Vol. 115 (7). – P. 1229 – 1236.
20. Yager R. Essentials of Fuzzy Modeling and Control / R. Yager, D. Fiiev.– USA : John Wiley & Sons, 1984. – 387 p.

References

1. Avetisov ES. Sodruzhestvennoye kosoglaziye. M.: Meditsina; 1977. 312 s.
2. Bosenko TO. Diagnostika asimetrii zovnishnikh m'yaziv oka u polyarizovanomu svitli pri riznikh vidakh spivdruzhn'oi kosoostosti [avtoreferat]. Odesa; 1994. 16 s.
3. Ivanova VF. Vertikal'noye kosoglaziye i taktika yego lecheniya: ucheb.-metod. posobiye. Minsk : BGMU; 2014. 24 s.
4. Kosoglaziye. Available from: <http://www.vision-ua.com/patient/kosoglazz.php>.
5. Kochina ML, Kalimanov VG. Issledovaniye i modelirovaniye polyarizatsionno-opticheskikh svoystv rogovitsy glaza pri razlichnykh sostoyaniyakh ekstraokulyarnykh myshts. Bionika intellekta. 2008;2(69):132–7.
6. Kochina ML, Kalimanov VG. Klassifikatsiya porazheniy glazodvigatel'nykh myshts s ispol'zovaniyem apparata nechetkoy logiki. Kibernetika i vychislitel'naya tekhnika. 2011;166:97–107.
7. Kochina ML, Kaplin IV, Kovtun NM. Rezul'taty ispol'zovaniya polyarizovannogo sveta dlya issledovaniya glaza. Vestnik problem biologii i meditsiny. 2014;4(113):139–45.

8. Leonenkov AV. Nchetkoye modelirovaniye v srede MATLAB i fuzzyTECH. SPb.: BKHV-Peterburg; 2005. 736 s., il.
9. Kovalevskiy EI, Guseva MR, Gryaznov MI, Kholmiskiy AA. Nauchno-prakticheskiy analiz rezul'tatov khirurgicheskogo etapa lecheniya detey s vrozhdennym kosoglaziym. Oftal'mologicheskiy zhurnal. 1979;5:272–5.
10. Kosoglazie u detey. Available from: <http://www.kindereducation.som/zdorov26.html>.
11. Petrov VV, Sergiyenko NM, Rykov SA. O probleme kosoglaziya v Ukraine. Available from: <http://www.ipri.kiev.ua/index.php?id=893>.
12. Rykov SA, Senyakina AS. Vidy kosoglaziya, ikh klassifikatsiya, osobennosti diagnostiki i lecheniya. Available from: <http://www.miroft.org.ua/originalarts/169.html>.
13. Serdyuchenko VI, Degtyareva NM. Klinika i lecheniye atipichnogo akkomodatsionnogo sodruzhestvennogo skhodyashchegosya kosoglaziya s ekstsessom konvergentsii. Oftal'mologicheskiy zhurnal. 1991;1:16–20.
14. Serdyuchenko VI. Rezul'taty khirurgicheskogo lecheniya vrozhdennogo kosoglaziya u detey, stradayushchikh detskim tserebral'nym paralichom. Problemi yekologichnoy ta medichnoy genetiki ta klinichnoy imunologii. Lugansk, 2003;4 (50):359–64.
15. Babuska R. Fuzzy Modeling for Control. Boston, Kluwer Academic Publishers; 1998. 288 p.
16. Dombrow M, Engel HM. Rates of strabismus surgery in the United States: implications for manpower needs in pediatric ophthalmology. J AAPOS. 2007;Aug;11(4):330–5.
17. Greenberg AE, Mohny BG, Diehl NN, Burke JP. Incidence and types of childhood esotropia: a population-based study. Ophthalmology. 2007;114(1):170–4.
18. Chia A, Dirani M, Chan Y-H, Gazzard G, et al. Prevalence of Amblyopia and Strabismus in Young Singaporean Chinese Children. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2010;51:3411–7.
19. Tarczy-Hornoch K, Varma R, Cotter S, et al. Prevalence of amblyopia and strabismus in African American and Hispanic children ages 6 to 72 months the multi-ethnic pediatric eye disease study. Ophthalmology. 2008;115(7):1229–36.
20. Yager R, Fiiev D. Essentials of Fuzzy Modeling and Control. USA, John Wiley & Sons;1984. 387 p.

УДК 617.758.1-07

ОСОБЛИВОСТІ ІНТЕРФЕРЕНЦІЙНИХ КАРТИН ОЧЕЙ ПРИ ГОРИЗОНТАЛЬНІЙ КОСООКОСТІ

Кочина М. Л., Дьомін Ю. А., Ковтун Н. М., Каплін І. В.

Резюме. Метою роботи була оцінка особливостей форми інтерференційних картин при горизонтальній косоокоості. Були проаналізовані значення параметрів 100 інтерференційних картин очей хворих, у яких був поставлений діагноз горизонтальна косоокість. Для розділення інтерференційних картин на кластери, залежно від значень їх параметрів, був використаний двоступінчатий алгоритм. На першому ступені розділення проведено по кутах між діагоналями інтерференційного ромба, на другій – по довжинах відрізків горизонтальної діагоналі. На підставі нечіткої кластеризації 100 інтерференційних картин очей хворих горизонтальною косоокістю встановлені, що відхилення очей по горизонталі в 45% випадків обумовлені зміщенням місця прикріплення верхнього прямого м'яза від лінії дії в назальному напрямі, з них в 42% випадків спостерігається дисбаланс дії горизонтальних м'язів. При нормальному прикріпленні верхнього прямого м'яза виражений дисбаланс дії горизонтальних м'язів спостерігається в 58 % випадків.

Ключові слова: горизонтальна косоокість; інтерференційні картини; нечітка кластеризація; окорухові м'язи.

UDC 617.758.1-07

PECULIARITIES OF INTERFERENTIAL PICTURES OF EYES AT HORIZONTAL HETEROTROPY

Kochina M. L., Demin Yu. A., Kovtun N. M., Kaplin I. V.

Abstract. Heterotropy is not only cosmetic aesthetic defect and also difficult in psychological focus and causes damage of binocular functions and decrease of vision. Heterotropy is widespread pathology which is present in 2–7% of population based on author's data. In Ukraine 1,2 million patients who are ill with heterotropy, and they require conservative and surgical treatment and also children aged 14 years old present group which contains more than 200. Annually about 10 thousands surgeries are performed.

Heterotropy as usual has significant manifestations as one or two deviation eyes. But diagnostics of reasons which lead to these deviations can be difficult that is accompanied with difficult biomechanical interrelation of extraocular muscles. Externally similar manifestations of heterotropy can be caused by different causes.

It is very difficult to determine the role of structural and functional condition of extraocular muscles but it is impossible to detect proper management of treatment. Polarization-optical method is potential which is based on property of optical anisotropy of cornea. It was established that form of interferential pictures which can be observed on eye cornea in polarized light and depends on structural and functional condition of extraocular muscles.

cles. When extraocular muscles are defected the form of interferential pictures changes and it allows using them for diagnostics.

The aim of paper was to evaluate peculiarities of form of interferential pictures at horizontal heterotropy.

Indices of parameters of 100 interferential pictures were analyzed and horizontal heterotropy was revealed. Cut length of diagonals of interferential rhomb and corners between these cuts were evaluated. Obscure clustering was used to evaluate peculiarities of parameters of interferential pictures depending on structural and functional condition of extraocular muscles. Division of interferential pictures on clusters was done in two stages. Division was done angularly between diagonals of interferential rhomb during the first stage, during the second one it was done lengthways of corners of horizontal diagonal. Two clusters were formed which differ the form from interferential pictures. The first cluster included 45 eyes, the second one contained 55 ones. In the first cluster eye deviation horizontally was caused by displacement of attachment of upper direct muscle from medial one in nasal direction so in 42% cases it was associated with imbalance of muscles of horizontal action. Similar imbalance can be associated with increase of one muscle on the background of impairment of another or displacement of muscles through lines of their action. Approaching of the place of insertion to limbus is proportional to its increase, removal – its decrease.

Normal position of muscles is placed in the second cluster, and horizontal heterotropy is caused by imbalance of muscles' stress of horizontal action.

Keywords: horizontal heterotropy; interferential pictures; obscure clustering; extraocular muscles.

Стаття надійшла 22.03.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 617.75-02.613.955

Маслова Н. М.

КОНТРАСТНО-ЧУВСТВИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЗРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ДЕТЕЙ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Харьковский национальный медицинский университет

maslvanat@rambler.ru

Представлены результаты исследования пространственно-контрастной чувствительности у 107 школьников трех возрастных групп. Контрастная чувствительность обеспечивает качественное восприятие объектов внешнего мира и каждый из диапазонов частот ответственен за восприятие своей доли зрительной информации. Впервые было показано, что по всем диапазонам частот во всех возрастных группах имеется асимметрия между правым и левым глазом, как у мальчиков, так и у девочек. Асимметрия показателей правого и левого глаза является важной характеристикой функционального состояния зрительной системы. В литературе такая асимметрия связывается с наличием патологии, как в периферическом, так и центральных отделах зрительной системы. В нашем исследовании принимали участие дети и подростки без патологии, поэтому можно считать, что наличие асимметрии может быть связано с особенностями строения и функционирования зрительной системы.

Ключевые слова: асимметрия; контрастная чувствительность; визоконтрастометрия; школьники; зрительная система.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Работа выполнена в рамках приоритетных тем МОЗ Украины «Особенности интегративных и вегетативных функций в процессе адаптации к физическим, интеллектуальным и эмоциональным нагрузкам», № государственной регистрации 0115U000239.

Введение. Высшие интегративные функции (сознание, мышление, память) невозможны без постоянной афферентации коры больших полушарий, осуществляемой сенсорными системами, которая создает 90% информации об окружающей среде. Этим объясняется актуальность данного исследования.

Для нормального зрительного восприятия окружающего мира, необходима не только высокая острота зрения, но и полноценные пространственно-частотные каналы контрастной чувствительности. Эти каналы обеспечивают фильтрацию высоких частот, информирующих о мелких деталях объекта, низких, без которых невозможно воспри-

ятие целостного образа даже при различимости мелких деталей, и средних, особенно чувствительных к контрастам и создающих предпосылки для качественного высокочастотного анализа контуров предметов. Таким образом, только исследования контрастной чувствительности зрительной системы во всех трех диапазонах позволит получить полную и качественную информацию [2].

Чувствительность в области высоких пространственных частот ограничена оптикой глаза человека [9,10], в области низких – функциональными особенностями передачи сигнала в ретино-геникуло-стриарном пути [11]. В норме контрастная чувствительность зависит от многих факторов. К ним относятся: рефракция, дифракция и абберрации глаза, яркость, ориентация и размер тестовых стимулов, а также положение стимулов в поле зрения, а их эксцентриситет – от точки фиксации взора, от состояния функции сетчатки, функции парво- и магноцеллюлярных зрительных путей, подкорковых (таламус) и корковых центров зрения [1, 2].

Пространственно-контрастная чувствительность (ПКЧ) зрительного анализатора является функцией, которая определяет минимальный контраст, необходимый для обнаружения изображений различных размеров. Она отражает зависимость порогового контраста от пространственной частоты стимула.

Результаты фундаментальных исследований по физиологии позволили рассматривать зрительную систему глаза по аналогии с оптическими системами как фильтр пространственных частот, который состоит из двух компонентов – оптического, пропускающего низкие частоты, и нервного, химического и т.п., пропускающего высокие частоты.

В условиях обычного дневного освещения контрастная чувствительность в норме особенно высока при опознании стимулов средней пространственной частоты (4–5 цикл/град.). При увеличении яркости объекта сдвиг максимальной чувствительности происходит в направлении высоких, а с увеличением размеров объекта – низких пространственных частот.

При некоррегированной аметропии чувствительность зрительной системы снижается в облас-

ти средних и особенно высоких пространственных частот, аналогичные изменения наблюдаются и при спазме аккомодации.

Чувствительность к низким и средним частотам практически не зависит от состояния рефракции глаза, она определяется функциональными свойствами нервной части зрительного анализатора [3].

Частотно-контрастная характеристика существенным образом зависит от возраста испытуемых. В раннем детском возрасте полоса пропускания захватывает только низкочастотную область. В результате низкой чувствительности в области высоких частот маленькие дети видят мир лишенным многих деталей, что имеет большое значение для обучения. Ребенок вначале пользуется обобщенным, не детализированным представлением об объектах внешнего мира. Эта упрощенность воспринимаемых изображений значительно облегчает запоминание. Обучение вариантам требует повышения чувствительности зрительной системы в области высоких частот. С возрастом происходит рост этой чувствительности – расширяется полоса пропускания в области высоких пространственных частот. Окончательное развитие этой функции зрительной системы заканчивается к 15–16 годам, поскольку в этот возрастной период чувствительность зрительной системы максимальна, а пространственно-частотная полоса пропускания наиболее широкая, а после 25 лет начинается медленная инволюция [4, 5, 6].

Целью работы была оценка контрастной чувствительности в трех диапазонах зрительной системы детей разных возрастных групп.

Материал и методы исследования. Метод визоконтрастометрии позволяет исследовать контрастную чувствительность зрительной системы к различным пространственным частотам (низким, средним и высоким). Метод визоконтрастометрии основан на измерении модуляционных передаточных функций, характеризующих состояние всей зрительной системы – центральных отделов, передающих путей и периферии, включая аккомодационный и глазодвигательный аппараты.

Исследование контрастной чувствительности зрительной системы осуществляется с помощью пространственных решеток (мир), образованных чередующимися черными и белыми полосами, имеющими плавные переходы с синусоидальным профилем плотностей. Решетки различаются между собой по пространственной частоте, изменяющейся от 0,65 до 20 цикл/град. В пределах же одной и той же решетки определенной частоты плавно, по логарифмическому закону меняется контраст от 0 до 0,4. На участке равномерно освещенного поля, где контраст равен нулю, не видно ника-

кой периодичности. С противоположного края, т.е. на участке с контрастом 0,4, периодичность обычно видна отчетливо. Изображение испытуемому предъявляют не целиком, а путем перемещения маски, открывающей лишь часть его. Каждую решетку показывают от минимального к максимальному контрасту путем перемещения маски, имеющей окно. В момент обнаружения испытуемым периодичности в изображении маску останавливают. Направление движения маски совпадает с направлением шкалы сохранности зрительных функций параллельно шкале изменения физического контраста.

Процент сохранности зрительных функций соответствует отношению величины контраста изображений, при котором данный испытуемый видит периодичность, к усредненному «нормальному» значению контраста, при котором изображение с данной пространственной частотой должно быть видимым наблюдателем.

Тестовые миры предъявляются испытуемому с расстояния 1,5 м. Пространственная частота решеток в этом случае соответствует значениям частот, указанном на стандартном бланке видеограммы. По форме видеограммы судят о возможностях зрительной системы воспринимать пространственные частоты во всем диапазоне [5, 8].

Способность улавливать минимальные различия в освещенности двух соседних областей, а также дифференцировать их по яркости, определяется контрастной чувствительностью. Пространственно-контрастная чувствительность (ПКЧ) определяется как величина, обратная минимальному контрасту решетки, при котором последняя различима при данной пространственной частоте.

Нами проведено исследование ПКЧ у школьников трех возрастных групп (всего 107 человек: 51 – мужского пола и 56 – женского). Были использованы черно-белые решетки с плавным синусоидальным профилем изменения яркости. Толщина полос, определяющая их пространственную частоту, выражаемую количеством черно-белых циклов на градус, варьирует. Решетки различались также по контрасту, который плавно менялся сверху вниз от 0 до 1 (100%).

Исследование проведено с соблюдением основных биоэтических положений Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине (от 04.04.1997г.), Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения научных медицинских исследований с участием человека (1964–2008 гг.), а также приказа МЗ Украины № 690 от 23.09.2009 г.

Для обработки результатов исследований были использованы методы вариационной статисти-

ки анализа альтернативных признаков и параметрические критерии различия средних [7].

Результаты исследования и их обсуждения.

Результаты исследования контрастной чувствительности глаз зрительной системы учащихся разных возрастных групп представлены в **таблице**.

Прежде чем поместить результаты исследований в **таблицу**, нами были рассчитаны средние значения контрастной чувствительности правого и левого глаз зрительной системы. Чтобы сохранить данные об асимметрии этого показателя, были рассчитаны разности в контрастной чувствительности (Δ) между правым и левым глазом.

Анализ приведенных цифр позволяет сделать некоторые выводы о характере изменения контрастной чувствительности по полу и возрасту. Так, в группе мальчиков контрастная чувствительность увеличивается с возрастом во всем диапазоне частот, причем самые высокие ее значения наблюдаются на низких (0,65 цикл/град) и средних (7,7 цикл/град) частотах.

В средней и старшей группах мальчиков на низкой частоте (0,65 цикл/град), также, наблюдаются высокие значения контрастной чувствительности. Наибольшая разница между показателями контрастной чувствительности правого и левого глаз во всех возрастных группах мальчиков наблюдается на частотах 5,5 цикл/град и 20 цикл/град. А в средней и старшей группах – еще и на частоте 0,65 цикл/град.

В группе девочек сохраняются те же закономерности изменения контрастной чувствительности с возрастом. Она достоверно увеличивается во всех диапазонах частот. В младшей группе наибольшие значения наблюдаются на средних (5,5 и 7,7 цикл/град) и высоких частотах. На этих же частотах наблюдаются максимальные разности в значениях контрастной чувствительности правого и левого глаз. В средней и старшей группах девочек наибольшие значения контрастной чувствительности наблюдаются на низких (0,65 цикл/град), средних (7,7 цикл/град) и высоких (20 цикл/град) частотах. Максимальные разности в контрастной чувствительности наблюдаются на средних и высоких частотах.

Если сравнивать между собой значения контрастной чувствительности мальчиков и девочек разных возрастов, то можно отметить, что существенной разницы в значениях показателей нет, а характер их изменения практически одинаков.

Выводы. Исследование контрастной чувствительности, проведенное нами на достаточно большом контингенте лиц, показало, что: контрастная чувствительность увеличивается во всем диапазоне частот, выявлено наличие асимметрии между правым и левым глазом, которая достигает максимальных значений при частотах 5,5 и 20 цикл/град. Эти изменения указывают на повышение напряженности переработки информации зрительной системы в зоне ближнего видения. Исходная асимметрия характеризует способ адаптации к

Средние значения контрастной чувствительности зрительной системы школьников

Мальчики								
Возраст (года)	Частота (цикл/град)							
	0,65	1,3	2,6	5,5	7,7	10,4	14	20
6–8	86,6±4,1	85,8±3,2	85,3±2,1	89,5±1,7	89,3±5,2	86,4±1,7	86,7±1,4	89,2±2,1
Δ	0,4±0,1	1,3±0,1	1,6±0,1	7,6±0,2	1,4±0,1	0,2±0,1	0	7,1±0,2
11–14	91,5±2,1	85,5±1,6	84,3±2,5	89,5±1,8	91,8±2,1	84,6±2,3	84,6±1,7	87,2±2,0
Δ	3,8±0,1	1,3±0,4	1,4±0,2	9,1±0,3	5,7±0,08	1,7±0,2	1,5±0,1	6,6±1,1
15–16	96,2±3,5*	93,1±2,1*	90±4,2	95,0±2,7*	96,2±1,8	93,6±3,7*	91,1±1,4*	92,1±2,3
Δ	4,4±1,0	1,5±0,6	0,8±0,1	8,8±1,1	1,6±0,07	0,4±0,1	1,8±0,4	6,6±0,02
Девочки								
Возраст (года)	Частота (цикл/град)							
	0,65	1,3	2,6	5,5	7,7	10,4	14	20
6–8	85,5±5,2	85,2±4,1	85,5±3,1	88,4±2,7	88,7±1,7	86,7±1,4	84,5±3,7	86,9±4,4
Δ	4,6±0,1	5,1±0,1	0,3±0,1	5,5±0,5	4,3±0,1	1,6±1,0	1,5±0,7	3,2±1,1
11–14	91,5±2,2	83,8±1,3	85,0±1,6	88,7±1,3	92,6±2,0	84,4±1,6	84,5±2,1	87,3±1,9
Δ	2,2±0,2	0,3±0,1	1,2±0,3	7,9±1,4	5,5±1,1	2,4±0,4	0,9±0,15	7,0±1,2
15–16	97,7±0,7*	89,1±2,0	89,8±1,2*	93,8±2,5	97,8±1,0*	88,0±2,4	89,4±1,9	91,3±1,3
Δ	3,8±0,7	1,5±0,2	6,0±1,0	9,1±2,1	3,5±0,8	0,1±0,02	6,1±1,0	11,0±2,1

Примечания: Δ – разность между контрастной чувствительности правым и левым глазом; * – Разница между группами 6–8 лет и 15–16 лет достоверно ($p < 0,05$).

собственной структурной организации. Хотя, как уже было отмечено ранее, в литературе, такая асимметрия связывается с наличием патологии, как в периферическом, так и центральных отделах зрительной системы. В нашем исследовании принимали участие дети и подростки без патологии, поэтому, можно считать, что наличие асимметрии

может быть связано с особенностями строения и функционирования зрительной системы.

Перспективами дальнейших исследований является оценка динамики контрастной чувствительности у детей и подростков в процессе зрительной нагрузки и разработка способов профилактики зрительных расстройств.

Литература

1. Анохин П. К. Очерки по физиологии функциональных систем / П. К. Анохин. – М. : Медицина, 1975. – 447 с.
2. Муравьева С. В. Контрастная чувствительность зрительной системы человека / С. В. Муравьева, С. В. Пронин, Ю. Е. Шелепин // Экспериментальная психология. – 2010. – № 3, Т. 3. – С. 5–20.
3. Кочина М. Л. Офтальмологические аспекты визуального окружения современного человека / М. Л. Кочина, Л. В. Подригало, А. В. Яворский, Н. М. Маслова // Офтальмологический журнал. – 2001. – № 6. – С. 54–57.
4. Кочина М. Л., Яворский А. В., Маслова Н. М. Визуально-агрессивное окружение ребенка и «школьная миопия» / М. Л. Кочина, А. В. Яворский, Н. М. Маслова // Гигиена населенных мест. – Киев, 2001. – Вып. 38, Т. II. – С. 355–357.
5. Леушина Л. И. Асимметрия полушарий головного мозга с точки зрения опознания зрительных образов / Л. И. Леушина, А. А. Невская, М. Б. Павловская // В кн. Сенсорные системы : Зрение. – Л., 1982. – С. 76–92.
6. Маслова Н. М. Динамика функционального состояния зрительной системы школьников в процессе обучения / Н. М. Маслова // Медицина третьего тысячелетия: Тезисы доповідей науково-практичної конференції. – Харків, 2001. – С. 79–80.
7. Минцер О. П. Методы обработки медицинской информации / О. П. Минцер, Б. Н. Угаров, В. В. Власов. – Киев : Высшая школа, 1982. – 160 с.
8. Шамшинова А. М. Функциональные методы исследования в офтальмологии / А. М. Шамшинова, В. В. Волков. – М. : Медицина, 1998. – 416 с.
9. Campbell F. W. Monocular versus Binocular Visual Acuity / F. W. Campbell, D. G. Green // Nature. – 1965. – Vol. 208. – P. 191–192.
10. Campbell F. W. Optical quality of the human eye / F. W. Campbell, R. W. Gubisch // J. Physiol. – 1966. – Vol. 186. – P. 558–578.
11. Campbell F. W. The Human Eye as an Optical Filter / F. W. Campbell // Proc. of IEEE. – 1968. – Vol. 56, № 6. – P. 1009–1014.

References

1. Anokhin PK. Ocherki po fiziologii funktsional'nykh sistem. M.: Meditsina; 1975. 447 s.
2. Murav'yeva SV, Pronin SV, Shelepin YuYe. Kontrastnaya chuvstvitel'nost' zritel'noy sistemy cheloveka. Eksperimental'naya psikhologiya. 2010;3(3):5–20.
3. Kochina ML, Podrigalo LV, Yavorskiy AV, Maslova NM. Oftal'mologicheskiye aspekty vizual'nogo okruzheniya sovremennogo cheloveka. Oftal'mologicheskiy zhurnal. 2001;6:54–7.
4. Kochina ML, Yavorskiy AV, Maslova NM. Vizual'no-agressivnoye okruzheniye rebenka i «shkol'naya miopiya». Gigiyena naselennykh mest. Kiyev, 2001;38(II):355–7.
5. Leushina LI, Nevskaya AA, Pavlovskaya MB. Asimetriya polushariy golovnogogo mozga s tochki zreniya opoznaniya zritel'nykh obrazov. V kn. Sensornyye sistemy: Zreniye. L.; 1982. s. 76–92.
6. Maslova NM. Dinamika funktsional'nogo sostoyaniya zritel'noy sistemy shkol'nikov v protsesse obucheniya. Meditsina tret'ogo tisyacholittya: Tezi dopovidey naukovopraktichnoy konferentsii. Kharkiv;2001:79–80.
7. Mintser OP, Ugarov BN, Vlasov VV. Metody obrabotki meditsinskoy informatsii. Kiyev: Vysshaya shkola; 1982. 160 s.
8. Shamshinova AM, Volkov VV. Funktsional'nyye metody issledovaniya v oftal'mologii. M.: Meditsina; 1998. 416 s.
9. Campbell FW, Green DG. Monocular versus Binocular Visual Acuity. Nature. 1965;208:191–2.
10. Campbell FW, Gubisch RW. Optical quality of the human eye. J Physiol. 1966;186:558–78.
11. Campbell FW. The Human Eye as an Optical Filter. Proc. of IEEE. 1968;56(6):1009–14.

УДК 617.75-02.613.955

КОНТРАСТНО-ЧУТЛИВА ХАРАКТЕРИСТИКА ЗОРОВОЇ СИСТЕМИ ДІТЕЙ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП

Маслова Н. М.

Резюме. Представлені результати дослідження контрастної чутливості у 107 школярів трьох вікових груп. Контрастна чутливість забезпечує якісне сприйняття об'єктів зовнішнього світу, і кожен з діапазонів

частот відповідає за сприйняття своєї частки зорової інформації. Вперше було показано, що по всіх діапазонах частот у всіх вікових групах є асиметрія між правим і лівим оком, як у хлопчиків, так і у дівчаток. Асиметрія показників правого і лівого ока є важливою характеристикою функціонального стану зорової системи. У літературі така асиметрія зв'язується з наявністю патології, як в периферійному, так і центральних відділах зорової системи. У нашому дослідженні брали участь діти і підлітки без патології, тому можливо вважати, що наявність асиметрії може бути пов'язана з особливостями будови і функціонування зорової системи.

Ключові слова: асиметрія; контрастна чутливість; візоконтрастометрія; школярі; зорова система.

UDC 617.75-02.613.955

CONTRAST AND SENSORY CHARACTERISTIC OF VISUAL SYSTEM IN CHILDREN OF DIFFERENT AGE

Maslova Natalia Mikhailovna

Abstract. For a normal visual perception of the world, it requires not only a high visual acuity, but also full-valued spatial-frequent channels of contrast sensitivity. These channels provide filtering of high frequencies, informing about the high frequencies of the object, and low frequencies, without which is impossible whole perception of the image even with distinction of small parts, and medium parts, especially sensitive to contrast and creating preconditions for high-quality analysis of the contours of objects. Thus, only the study of the contrast sensitivity of the visual system in all three ranges will provide complete and qualitative information. It was conducted a research of spatial contrast sensitivity among schoolchildren of three age groups (total number contained 107 people: there were 51 men and 56 women). Black-white grates with a smooth sinusoidal brightness change profile were used. The thickness of the strips is determined by their spatial frequency which is expressed by the number of black-and-white cycles per degree varies. Grates are also differed in contrast, which gradually changed from top to bottom from 0 to 1 (100%). Variation statistics methods of analysis of alternative characters parametric criteria for distinguishing medium were used for processing the results of research. An analysis of these figures allows concluding the nature of changes in contrast sensitivity by gender and age. Thus, in the group of boys a contrast sensitivity increases with age across the entire frequency range, the highest values are observed at low (0.65 cycles / degree) and medium (7.7 cycles / degree) frequencies. In middle and high groups of boys at a low frequency (0.65 cycles / degree) also have high values of contrast sensitivity. The biggest difference between the indicators of the contrast sensitivity of the right and left eyes in all age groups of boys was observed at frequencies of 5.5 cycles / degree and 20 cycles / degree, and in the middle and high groups – even at a frequency of 0.65 cycle / degree.

In the group of girls retained the same patterns of contrast sensitivity change with age. It reliably increases in all frequency ranges. In the younger group, the highest values are observed at medium (5.5 and 7.7 cycles / degree) and high frequencies. At these frequencies, maximum differences in contrast sensitivity meanings of the right and left eyes are observed. In middle and high groups of girls the highest values of contrast sensitivity are observed at low (0.65 cycles / degree), medium (7.7 cycles / degree) and high (20 cycles / degree) frequencies. The maximum differences in contrast sensitivity are observed in the medium and high frequencies.

A study of contrast sensitivity, that it was conducted, demonstrated that the contrast sensitivity increases at all frequencies, revealed the presence of asymmetry between the right and left eye, which reaches a maximum at frequencies of 5.5 and 20 cycles / degree. These changes indicate an increase in intensity of the information processing visual system in the area of near vision. The initial asymmetry characterizes the way of adaptation to its own structural organization. It was noted earlier in the literature that asymmetry is associated with the presence of disease, both in the peripheral and central parts of the visual system. In our research participated children and teenagers without pathology, therefore, one can consider that the presence of asymmetry may be related to the structure and functioning features of the visual system.

Keywords: asymmetry; contrast sensitivity; vizocontrastometry; students; visual system.

Стаття надійшла 10.03.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 612.014.4255612.172.2/.216:616.451.1/3

Пандікідіс Н. І., Жубрікова Л. О., *Колеснікова О. В.

ОСОБЛИВОСТІ АДАПТАЦІЇ ПОКАЗНИКІВ КАРДІОГЕМОДИНАМІЧНОЇ СИСТЕМИ У СТУДЕНТІВ-МЕДИКІВ ДО ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕНЬ

Харківський національний медичний університет

*ДУ « Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМНУ», м. Харків

pandikidis_n@ukr.net

В результаті проведених досліджень був встановлений значний вплив співвідношення центральних процесів збудження та гальмування при формуванні комплексу адаптивних функціональних змін під дією фізичного навантаження.

Встановлено, що діяльність периферійного вегетативного контуру регуляції в значній мірі також залежить від співвідношення центральних збудливих та гальмівних процесів.

Дозоване фізичне навантаження на тлі хронічного психоемоційного навчального напруження дає змогу виявити особливості адаптаційних реакцій кардіогемодинамічної системи. Найбільш суттєво на фізичне навантаження реагували такі показники, як ЧСС, АТс, АТп та АТсер.

Ключові слова: адаптація; стресостійкість; тривалість індивідуальної хвилини (ТІХ); фізичне навантаження; кардіогемодинамічні показники.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Особливості інтегративних та вегетативних функцій організму в процесі адаптації до інтелектуальних, емоційних та фізичних навантажень», № держ. реєстрації 0115U000239; термін виконання – 2015–2017 рр.

Вступ. Однією з найбільш актуальних медико-біологічних і одночасно медико-соціальних проблем сучасної фізіологічної науки є проблема індивідуальної стійкості до емоційного стресу [1, 2, 4, 6, 16]. Це обумовлено тим, що емоційно-стресові стани є розповсюдженим етіологічним фактором виникнення численної групи нейрогенних захворювань серцево-судинної, травної, імунної та інших систем; являються фоном, який сприяє виникненню онкологічних, шкіряних, психічних захворювань [1, 3, 7, 13]. Все більш необхідним стає вивчення можливості організму протидіяти несприятливому впливу емоційного стресу.

Розвиток суспільства пов'язаний з підвищенням кількості чинників, що негативно впливають на здоров'я людини, її фізичну та емоційну витривалість та самопочуття. Серед них можна відмітити

дві категорії чинників, що мають тенденцію до швидкого прогресування: емоційні стреси та фізичні фактори оточуючого середовища.

Розуміння фізіологічних основ стійкості до емоційного стресу і вироблення теоретично обґрунтованих засобів її підвищення ускладнюється тим, що відомі в теперішній час механізми адаптації до стресорних впливів у значній мірі відносяться до вузького кола експериментальних умов, що обмежує інтерпретацію отриманих результатів і їх клінічну екстраполяцію.

Підсилення соціальних та економічних проблем, зниження життєвого рівня, турбота за майбутнє формують у сучасної людини тривалі негативні емоційні стани, які у свою чергу, стають основою виникнення артеріальної гіпертензії, виразкової хвороби, мозкових інсультів, ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда та багатьох інших патологічних процесів.

Зниження загальної стійкості сучасної людини до фізичних, емоційних та інтелектуальних навантажень, до дії середовищних впливів фізичного та соціального походження робить необхідним вивчення фундаментальних закономірностей стійкості організму, об'єктивної оцінки його адаптаційних можливостей, а також розробку науково обґрунтованих способів її підвищення.

При багатопланових дослідженнях в області фізіології функціональних систем на цей час недостатньо обкреслені уявлення щодо фізіологічних основ різного рівня стресостійкості. Взагалі відомо, що однакові по інтенсивності та тривалості впливи можуть бути стрес-факторами для одної людини і не володіти цими ознаками для іншої. Настільки ж неоднозначними можуть бути ефекти східних по інтенсивності та тривалості впливів у однієї людини при різних його функціональних станах.

На цей час надруковано певну кількість наукових робіт з цих питань. Але чисельність та суперечливість фактів не дозволяють сформулювати цілісного уявлення про можливі патогенетичні механізми впливів емоційно-стресових чинників.

Метою наукового дослідження було визначення факторів стійкості організму молодшої людини до емоційно-стресових станів.

Виходячи з мети були поставлені наступні **завдання** дослідження:

- вивчення системних механізмів адаптації людини до емоційно-стресових впливів та фізичних навантажень;
- виявлення критеріїв стійкості чи схильності до дії шкідливих факторів, а також діагностичних критеріїв розвитку адаптації;
- розробка і впровадження науково-обґрунтованих методів підвищення індивідуальної стійкості до емоційного та фізичного стресу.

Перспективним шляхом вивчення функціонального стану організму є оцінка його цілісності, єдності та узгодженості механізмів регуляції. Разом з тим, дані, що є у теперішній час, мають однобічний характер, орієнтовані на оцінку стану лише однієї системи (частіше за все серцево-судинної). Міжсистемна інтеграція, єдність організму як цілого залишаються за межами інтересів дослідників, хоча якраз цілісність організму є основою успішної адаптації до факторів навколишнього середовища [5, 9, 10, 11, 14, 17].

Виходячи з необхідності розробки засобів оцінки загальної неспецифічної стійкості організму, а також цілісності та узгодженості між собою механізмів адаптації різного рівня, була розпочата спроба вивчення особливостей інформаційних показників вищого (внутрішній облік часу) та периферійного (показники кардіогемодинаміки) рівнів, стан та злагодженість механізмів регуляції у студентів у стані спокою та в умовах фізичного навантаження.

Об'єктом дослідження були студенти 2-го курсу медичного вузу обох статей.

Матеріали і методи дослідження. В обстеженні приймали участь 159 студентів: юнаків – 64, дівчат – 92, що складало 42,9 % та 57,1 % – відповідно. Фізичне навантаження створювали під час роботи на велоергометрі до відмови. В дослідженні був використаний велоергометр ЕРГ-3 постійної

потужності 200 Вт з частотою обертання педалей 60 Гц.

У студентів досліджували показники кардіогемодинаміки – частоту пульсу (ЧСС, уд/хв), артеріальний тиск систолічний (АТс, мм рт.ст.), діастолічний (АТд, мм рт.ст.), пульсовий (АТп, мм рт.ст.) та середній (АТсер, мм рт.ст.). Для вимірювання та оцінки співвідношення коркових збудливих та гальмівних процесів в умовах нашого експерименту визначали тривалість індивідуальної хвилини (ТІХ, с).

Статистичний аналіз результатів проводили з використанням ліцензійного пакету статистичних програм «Stadia».

Результати дослідження та їх обговорення.

Вивчення кардіогемодинамічних показників у стані спокою показало, що студенти-юнаки мали більш високі значення артеріального тиску (АТс і АТсер – на 7 %, АТп – на 14 %), ніж дівчата, при відсутності суттєвих розбіжностей в значеннях ЧСС, що можна пояснити нижчим статевим зумовленим рівнем симпатотонії (отримані результати представлені в таблиці 1).

Після фізичного навантаження у досліджуваних юнаків та дівчат були встановлені односпрямовані зміни кардіогемодинамічних показників та їх співвідношення: ЧСС, АТс, АТсер, АТп – збільшувались, а АТд мав тенденцію до зниження, що свідчить про підвищення функціональної активності систем вегетативного забезпечення фізичної діяльності.

При односпрямованості змін показників, що досліджувались, у юнаків та дівчат кількісні характеристики їх дещо відрізнялись. У юнаків інтенсивніше, у порівнянні з дівчатами, збільшувались: ЧСС на 73 % (на 60 % – у дівчат), АТп – на 102 % (на 92 % – у дівчат).

Індивідуальні показники відліку часу (ТІХ та помилка відмірювання часу) знаходились на межі урівноваженості та збудливості без суттєвих відмінностей у юнаків та дівчат. Після фізичного навантаження ці показники мали тенденцію до змен-

Таблиця 1 – Характеристика кардіогемодинамічних показників та ТІХ у студентів-медиків під впливом фізичного навантаження

Досліджувані показники	Юнаки		Дівчата	
	До фізичного навантаження	Після фізичного навантаження	До фізичного навантаження	Після фізичного навантаження
	M±m	M±m	M±m	M±m
ЧСС	73,4±2,2	126,1±4,2	75,1±1,1	120,8±3,2
АТс	120,8±2,1	152,2±4,2	111,9±1,5	140,8±2,0
АТд	77,8±1,8	72,6±2,8	74,2±1,1	72,5±1,8
АТсер.	92,9±1,9	100,7±2,4	86,5±1,3	97,6±2,4
АТп	43,4±1,8	86,5±2,9	36,4±1,3	68,6±2,2
ТІХ	56,9±1,7	54,8±1,6	53,4±1,6	54,5±1,4

шення, що свідчить про посилення процесів збудження в системних механізмах адаптивної регуляції.

Діяльність периферійного вегетативного контуру регуляції в значній мірі залежить від співвідношення коркових процесів збудження та гальмування. Але наші дослідження показали, що суттєвих розбіжностей в співвідношенні коркових процесів збудження та гальмування при визначенні ТІХ в загальній групі практично здорових студентів до і після фізичного навантаження не виявлено. При цьому звертало на себе увагу висока ступінь розбіжностей цього показника в статевих групах (за значеннями середньоквадратичного відхилення): від 9,1 до 19,3 – у юнаків, та від 11,0 до 19,7 – у дівчат.

Тому, з метою поглиблення вивчення фізіологічних механізмів стійкості до стресу, обстежувані студенти були розподілені на групи з урахуванням ТІХ:

- «збудливі» – з ТІХ менше 55 с;
- «урівноважені» – з ТІХ 55–65 с;
- «гальмівні» – з ТІХ більше 65 с.

Дані розподілу обстежених студентів на групи з урахуванням співвідношення центральних збудливих та гальмівних процесів відображає **таблиця 2**.

Як видно з представлених в **таблиці 2** даних, серед обстежених юнаків найбільша кількість їх підлягала до груп зі збалансованими процесами центрального збудження та гальмування (42 %) та з домінуванням процесу збудження (39 %) і значно менша кількість – до групи з домінуванням гальмівного процесу (19 %).

В групі дівчат найбільшою виявилась група з домінуванням центральних збудливих процесів

(58 %), «урівноважених» та «гальмівних» було значно менше – відповідно 23,9 % та 18,5 %.

Кардіогемодинамічна система є тонкою ефекторною системою, тісно пов'язаною з регуляторними механізмами кори та підкоркових структур та, одночасно, ефективним індикатором, що відображає потенційний рівень можливостей пристосування вегетативних функцій організму до стресу.

Тому частина досліджень була присвячена вивченню особливостей адаптаційних змін показників кардіогемодинамічної системи у студентів з різним співвідношенням центральних збудливих та гальмівних процесів під впливом фізичного навантаження.

Результати дослідження зазначених показників у студентів-медиків представлені у **таблицях 3, 4, 5**.

Таким чином, проведені дослідження показали, що при відсутності розбіжностей у значеннях досліджуваних показників у стані спокою кількісні їх характеристики при фізичному навантаженні мають певний зв'язок з балансом центральних збудливих та гальмівних процесів. Найбільш суттєво відрізнялися такі показники, як ЧСС, АТп, АТсер.

Так, у студентів-юнаків з урівноваженим та гальмівним балансом центральних нервових процесів в умовах фізичного навантаження адаптація досягалася шляхом помірного збільшення ЧСС (на 50 %).

Юнаки з домінуванням центральних збудливих процесів реагували на аналогічну експериментальну ситуацію навпаки: значним збільшенням ЧСС (на 70 %).

АТд при фізичному навантаженні в значній мірі зменшувався в групі «урівноважених» студентів – юнаків. Навпаки, АТп у юнаків при фізичному

Таблиця 2 – Розподіл досліджуваних студентів на групи з урахуванням співвідношення центральних збудливих та гальмівних процесів

Стать	Загальна кількість	«Збудливі»		«Урівноважені»		«Гальмівні»	
		Абсолютна кількість	%	Абсолютна кількість	%	Абсолютна кількість	%
Юнаки	67	26	38	28	42	13	19
Дівчата	92	53	58	22	24	17	19

Таблиця 3 – Характеристика кардіогемодинамічних показників у студентів з урівноваженим співвідношенням центральних збудливих та гальмівних процесів під впливом фізичного навантаження

Кардіогемодинамічні показники	Юнаки		Дівчата	
	До фізичного навантаження	Після фізичного навантаження	До фізичного навантаження	Після фізичного навантаження
	M±m	M±m	M±m	M±m
ЧСС	78,3±1,5	123,8±4,3	74,4±2,4	118,1±4,8
АТс	119,1±2,1	151,3±3,4	110,5±1,7	147,8±2,4
АТд	78,9±1,5	71,3±2,3	73,5±1,5	73,5±2,0
АТсер.	94,7±2,3	97,8±2,9	87,7±1,3	101,8±5,1
АДп	41,5±1,7	80,4±2,4	38,0±1,7	72,8±3,2

Таблиця 4 – Характеристика кардіогемодинамічних показників у студентів з домінуванням центральних збудливих процесів під впливом фізичного навантаження

Кардіогемодинамічні показники	Юнаки		Дівчата	
	До фізичного навантаження	Після фізичного навантаження	До фізичного навантаження	Після фізичного навантаження
	M±m	M±m	M±m	M±m
ЧСС	73,5±2,2	126,1±4,2	75,1±1,1	120,8±3,2
АТс	120,8±2,1	152,2±4,2	111,9±1,5	140,8±2,0
АТд	77,8±1,9	72,6±2,8	74,2±1,1	72,5±1,8
АТсер.	92,9±1,9	100,7±2,4	86,5±1,3	97,6±2,4
АДп	43,4±1,9	86,5±2,9	36,4±1,3	68,6±2,2

Таблиця 5 – Характеристика кардіогемодинамічних показників у студентів з домінуванням центральних гальмівних процесів під впливом фізичного навантаження

Кардіогемодинамічні показники	Юнаки		Дівчата	
	До фізичного навантаження	Після фізичного навантаження	До фізичного навантаження	Після фізичного навантаження
	M±m	M±m	M±m	M±m
ЧСС	75,0±3,1	110,8±5,2	72,8±2,5	120,6±7,0
АТс	123,1±3,1	161,5±5,5	106,5±2,0	142,1±3,0
АТд	81,5±2,0	77,7±3,5	69,7±1,5	70,9±2,9
АТсер.	96,0±2,0	105,5±3,0	82,8±2,1	92,2±3,1
АТп	41,5±2,6	91,5±5,5	35,6±2,6	70,0±3,5

навантаженні зростав у такому співвідношенні: «гальмівні» > «збудливі» > «урівноважені». АТс після фізичного навантаження у юнаків збільшувався (близько 30 %). Ці зміни були більш значимими (близько 38 %) у студентів-юнаків «гальмівної» групи АТсер, який є інтегративним показником ефективності змін діяльності кардіоваскулярної системи, максимально (на 10 %) збільшувався в «гальмівній» групі та мінімально (на 3 %) – в групі «урівноважених».

У студентів – дівчат після фізичного навантаження ЧСС та АТс збільшувались без залежності від співвідношення центральних збудливих та гальмівних процесів. У студентів – дівчат після фізичного навантаження АТд не змінювався, а АТп несуттєво збільшувався, але тенденція цих змін в групах з різним рівнем збудливих та гальмівних процесів була такою ж, як і у юнаків, тобто: «гальмівні» > «збудливі» > «урівноважені». АТсер в цій групі після фізичного навантаження збільшувався в усіх досліджуваних групах з урахуванням ТІХ, але – більш значимим чином – у дівчат з урівноваженими центральними процесами збудження та гальмування.

Це дослідження дає можливість сприймати дозоване фізичне навантаження як інструмент збільшення індивідуальної стійкості студентської молоді до хронічного емоційно-інтелектуального стресу, яким є навчальне навантаження.

Таким чином встановлено, що центральний процес збудження при фізичному навантаженні

корелював із переважанням активації кардіогемодинамічної системи.

Висновки. Отримані результати свідчать, що серед показників неспецифічної адаптації до психоемоційного та фізичного стресу найбільшу інформативність має тривалість індивідуальної хвилини (ТІХ), яка відображає силу та врівноваженість центральних процесів збудження та гальмування, а також показує швидкість плину внутрішнього часу люди.

Проведені дослідження також показали, що діяльність периферійного вегетативного контуру регуляції в значній мірі залежить від співвідношення центральних збудливих та гальмівних процесів. При відсутності розбіжностей у значеннях досліджуваних показників у стані спокою кількісні їх характеристики при фізичному навантаженні мали певний зв'язок з балансом центральних збудливих та гальмівних процесів.

Дозоване фізичне навантаження на тлі хронічного психоемоційного навчального напруження дає змогу виявити особливості адаптаційних реакцій. Найбільш суттєво на фізичне навантаження реагували такі показники, як ЧСС, АТс, АТп та АТсер.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження передбачають поглиблене вивчення інформаційних показників різних рівнів системної організації діяльності організму, які є корелятами його функціональних резервів і можуть бути використані як прогностичні критерії стійкості організму до різноманітних навантажень.

Література

1. Агаджанян Н. А. Проблемы адаптации и учение о здоровье: учебное пособие / Н. А. Агаджанян, Р. М. Баевский, А. П. Берсенева. – М. : Изд-во РУДН, 2006. – 284 с.
2. Баевский Р. М. Концепция физиологической нормы и критерии здоровья / Р. М. Баевский // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2003. – № 4. – С. 473–487.
3. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение / под ред. А. М. Вейна. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2003. – 752 с.
4. Ведяев Ф. П. Типологический анализ кардиогемодинамики у юношей и девушек в покое и в условиях эмоционального напряжения / Ф. П. Ведяев, В. А. Демидов, Ю. Г. Гаевский // Физиология человека. – 1990. – Т. 16, № 6. – С. 113–117.
5. Воронина В. П. Пробы с дозированной физической нагрузкой в кардиологии: прошлое, настоящее и будущее (I часть) / В. П. Воронина, Н. В. Киселева, С. Ю. Марцевич // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – Т. 14, № 2. – С. 80–87.
6. Иванова Т. М. Устойчивость сердечно-сосудистых реакций у крыс разных генетических линий / Т. М. Иванова, Ю. Г. Скоцелас, В. И. Болякин, И. П. Анохина [и др.] // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1996. – Т. 122, № 7. – С. 51–63.
7. Кириченко М. П. Клинические аспекты адаптации учащейся молодежи к учебному процессу / М. П. Кириченко // Медицина сьогодні і завтра. – 2014. – № 2/3. – С. 82–87.
8. Коритко З. І. Особливості регуляторних механізмів серця у формуванні перехідних адаптаційно-компенсаторних станів за умов граничних фізичних навантажень / З. І. Коритко // Експериментальна та клінічна фізіологія та біохімія. – 2011. – № 3. – С. 66–72.
9. Кремінська І. Б. Механізми регуляції діяльності серцево-судинної системи при фізичних навантаженнях різного виду та інтенсивності / І. Б. Кремінська, Л. М. Заяць, О. Д. Свистак // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2013. – № 2. – С. 257.
10. Меерсон Ф. З. Адаптация к стрессовым ситуациям и физическим нагрузкам / Ф. З. Меерсон, М. Г. Пшенникова. – Москва : Медицина, 1988. – 256 с.
11. Перевощikov Ю. А. Особливості адаптації організму людини до екстремальних фізичних навантажень та критерії її оцінки : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня доктора біол. наук : спец. 14.03.04 «Патологічна фізіологія» / Ю. А. Перевощikov. – К., 1996. – 34 с.
12. Пуняк С. Р. Окремі аспекти адаптації серцево-судинної системи до фізичного навантаження / С. Р. Пуняк, К. О. Карпик // Хист. – 2014. – Вип. 16 (продовження 1). – С. 129.
13. Пшенникова М. Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии. Пат. физиология и эксп. терапия / М. Г. Пшенникова. – М. : Медицина, 2000. – № 2, 3, 4, 5.
14. Сердюк И. В. Результаты изучения показателей артериального давления у студенток / И. В. Сердюк // Педагогика, психология и медико-биологические проблемы физического воспитания и спорта. – 2012. – № 1. – С. 105–108.
15. Соколова И. М. Методы исследования адаптации студентов / И. М. Соколова. – Харьков, 2001. – 276 с.
16. Судаков К. В. Механизмы устойчивости к эмоциональному стрессу: преимущества индивидуального подхода / К. В. Судаков // Вестн. Рос. АМН. – 1998. – № 8. – С. 8–12.
17. Фёдоров Б. М. Стресс и система кровообращения / Б. М. Фёдоров. – М. : Медицина, 1991. – 320 с.
18. Физиология адаптационных процессов / [П. Г. Костюк, Н. П. Бехтерева, Т. М. Турпаев и др.]. – Москва : Наука, 1986. – 635 с.

References

1. Agadzhanian NA, RM Bayevskiy, Berseneva AP. Problemy adaptatsii i ucheniye o zdorov'ye: uchebnoye posobiye. M.: Izd-vo RUDN; 2006. 284 s.
2. Bayevskiy RM. Kontseptsiya fiziologicheskoy normy i kriterii zdorov'ya Rosiyskiy fiziologicheskij zhurnal im IM Sechenova. 2003;4:473–87.
3. Vegetativnyye rasstroystva: klinika, diagnostika, lecheniye. Pod red AM Veyna. M.: ООО «Meditsinskoye informatsionnoye agenstvo»; 2003. 752 s.
4. Vedyayev FP, Demidov VA, Gayevskiy YuG. Tipologicheskij analiz kardiogemodinamiki u yunoshey i devushek v pokoye i v usloviyakh emotsional'nogo napryazheniya. Fiziologiya cheloveka. 1990;16(6):113–7.
5. Voronina VP, Kiseleva NV, Martsevich SYu. Proby s dozirovannoy fizicheskoy nagruzkoj v kardiologii: proshloye, nastoyashcheye i budushcheye (I chast'). Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2015;14(2):80–7.
6. Ivanova TM, Skotselyas YuG, Bolyakin VI, Anokhina IP, i dr. Ustoychivost' serdechno-sosudistyx reaktsiy u krys raznykh geneticheskikh liniy. Byul eksperim biol i med. 1996;122(7):51–63.
7. Kirichenko MP. Klinicheskiye aspekty adaptatsii uchashcheyshya molodezhi k uchebnomu protsessu. Meditsina s'ogodni i zavtra. 2014;2/3:82–7.

8. Koritko ZÍ. Osoblivostí regulátornikh mekhanízmív sertsya u formuvanní perekhídnikh adaptatsíyno-kompensatornikh stanív za umov granichnikh fízichnikh navantazhen'. Eksperimental'na ta klínichna fíziologíya ta bíokhímíya. 2011;3:66–72.
9. Kremíns'ka ÍB, Zayats' LM, Svistak OD. Mekhanízmi regulatsíí díyal'ností sertsevo-sudinnoí sistemi pri fízichnikh navantazheniyakh ríznogo vidu ta íntensivností. Zdobutki klínichnoí í yeksperimental'noí meditsini. 2013;2:257.
10. Meyerson FZ, Pshennikova MG. Adaptatsiya k stressovym situatsiyam i fízicheskim nagruzkam. Moskva: Meditsina; 1988. 256 s.
11. Perevoshchikov YuA. Osoblivostí adaptatsíí lrganízmu lyudini do yekstremal'nikh fízichnikh navantazhen' ta kriteríí íí otsínki [avtoreferat]. K., 1996. – 34 s.
12. Punyak SR, Karpík KO. Okremí aspekti adaptatsíí sertsevo-sudinnoí sistemi do fízichnogo navantazheniya. Khist. 2014;16(1):129.
13. Pshennikova MG. Fenomen stressa. Emotsional'nyy stress i yego rol' v patologii. Patolog fiziologiya i eksp terapiya. 2000;2–5.
14. Serdyuk IV. Rezul'taty izucheniya pokazateley arterial'nogo davleniya u studentok. Pedagogika, psikhologiya i mediko-biologicheskíye problemy fízicheskogo vospitaniya i sporta. 2012;1:105–8.
15. Sokolova IM. Metody issledovaniya adaptatsii studentov. Khar'kov; 2001. 276 s.
16. Sudakov KV. Mekhanizmy ustoychivosti k emotsional'nomu stressu: preimushchestva individual'nogo podkhoda. Vestn Ros AMN. 1998;8:8–12.
17. Fodorov BM. Stress i sistema krovoobrashcheniya. M.: Meditsina; 1991. 320 s.
18. Kostyuk PG, Bekhtereva NP, Turpayev TM, ta ín. Fiziologiya adaptatsionnykh protsessov. Moskva: Nauka; 1986. 635 s.

УДК 612.014.4255612.172.2/.216:616.451.1/.3

ОСОБЕННОСТИ АДАПТАЦИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАРДИОГЕМОДИНАМИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ У СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ К ФИЗИЧЕСКИМ НАГРУЗКАМ

Пандикидис Н. И., Жубрикова Л. А., Колесникова Е. В.

Резюме. В результате проведенных исследований было установлено значительное влияние соотношения центральных процессов возбуждения и торможения при формировании комплекса адаптивных функциональных изменений под действием физической нагрузки.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что среди показателей неспецифической адаптации к психоэмоциональному и физическому стрессу наибольшей информативностью обладал показатель длительности индивидуальной минуты (ПИМ) и такие показатели кардиогемодинамической системы, как ЧСС, АДс, АДп и АД ср.

Ключевые слова: адаптация; стрессоустойчивость; продолжительность индивидуальной минуты (пим); физическая нагрузка; кардиогемодинамические показатели.

UDC 612.014.4255612.172.2/.216:616.451.1/.3

FEATURES OF ADAPTATION OF CARDIOHEMODYNAMICS INDICES OF MEDICAL STUDENTS TO PHYSICAL EXERTION

Pandikidis N. I., Zhubrikova L. A., Kolesnikova O. V.

Abstract. The research is aimed at the study of the cardiovascular parameters of medical students with different features of the central processes such as excitation and inhibition during the physical exertion.

The research involved 159 students of the 2nd year of KhNMU including 64 young men and 92 young women. Physical exertion was created by ergometer.

The following parameters of cardiovascular system have been studied such as pulse rate, blood pressure (systolic, diastolic, pulse and mean) before physical exertion (rest state), after exertion and during recovery period.

To measure and assess the ratio of cortical excitatory and inhibitory processes in the examined people the method of the duration of individual minutes was used.

It has been found that in a state of physiological rest male students had higher values of systolic, pulse and mean arterial pressure than young women, although the value of heart rate in these groups had no significant differences. However after physical activity in both groups of examined people a significant increase in heart rate and other hemodynamic indices has been defined, at the same time the change in diastolic arterial pressure was not detected. The obtained results could be explained by predominance of sympathetic division of autonomic cardiovascular center.

The difference in duration of individual minute in both examined groups including young women and men has not been detected neither in state of the rest nor after physical exertion. Thus, unidirectional changes in both examined groups of people have not allowed detecting peculiarities of adaptation in this condition.

In same time, it is known fact that the balance of central mechanisms such as inhibition and excitation provides features of individual development of adaptation to various stress situations. Following to this fact the examined people have been separated into 3 groups including well-balanced, excitable and inhibitory ones. Among young men the most numerous groups have been well-balanced and excitable but in case of young women the inhibitory group has been predominant.

After physical exertion in examined people the unidirectional changes of heart rate and hemodynamic indices have been defined. In same time these changes varied in degree of gender and features of balance of central processes such as excitation and inhibition.

Thereby, the significant influence of the balance of central excitation and inhibition in case of forming of the complex adaptive functional changes during physical exertion has been found.

The obtained results have shown that among indices of nonspecific adaption to emotional and physical exertion the index of the duration of individual minute is the most informative. The research demonstrated that activity of peripheral link of autonomic regulation in significant degree depends on the balance of central processes thus in absence of considerable varieties of examined indexes in state of rest however their qualitative characteristic at physical exertion have shown certain connection with the balance of central processes.

The physical exertion is accompanied by chronic emotional studying stress which allowed detecting the features of adaptive reactions where heart rate, systolic and diastolic blood pressure were the most sensitive parameters of hemodynamics.

Keywords: adaptation; stress stability; duration of individual minute; physical exertion; cardiohemodynamics indices.

Стаття надійшла 07.04.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.379-008.64:616.155.191]-072:616.717

¹Песоцкая Л. А., ²Глухова Н. В., ¹Лакиза Т. В., ¹Симонова Т. А., ¹Писаревская О. В.

ОЦЕНКА ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ КОМПОНЕНТОВ КРОВИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА РЕГИСТРАЦИИ ГАЗОРАЗРЯДНОГО СВЕЧЕНИЯ

¹ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МОЗ Украины, г. Днепр²ГВУЗ «Национальный горный университет», г. Днепр

pesotskaya23@mail.ru

В работе исследовали газоразрядное свечение (ГРС) лимфоцитов и сыворотки крови у пациентов с анемией при добавлении различных препаратов железа в день забора крови и через сутки инкубации. Применяли регистратор эффекта Кирлиан, рентгеновскую пленку, нативный материал. Полученные результаты сравнивали между собой и с лабораторными данными подсчета лимфоцитов и эритроцитов в образцах. Компьютерную обработку полученных изображений короны свечения капель проводили с построением гистограмм яркости свечения и их анализа. Выявлены различия между показателями поддиапазонов гистограмм ГРС образцов, которые соотносились с лабораторными данными. Метод целесообразно использовать для раннего установления повреждений биологической ткани.

Ключевые слова: газоразрядное свечение; биологический объект; кровь.

Актуальность темы. Существующие методы выявления функциональных нарушений биологических систем или объектов сегодня в основном основаны на регистрации изменений биохимических и химических величин. Однако эти изменения появляются при уже достаточно выраженных морфологических изменениях в тканях. Поэтому актуальным является изучение новых методов раннего выявления функциональных расстройств различных биологических объектов, основанных на изменении их биофизических параметров, которые являются надсистемными и предшествуют биохимическим.

В то же время, с биохимическими реакциями и физиологическими процессами в организме биофизические представляют собой неразрывное целое. Известны биологические поля клетки и всего организма, открытые экспериментально А. Гурвичем [2]. Они индуцируют цитогенетическую активность клеток, т.е. координируют биохимические процессы. Это явление открывает новые возможности использования их в изучении физиологического состояния биологических тканей.

К биофизическим методам, развивающимся сегодня, относится регистрация на фотоматериале газоразрядного свечения (ГРС) объектов, в том числе живой природы, в поле высокого напряжения [4], что известно как эффект Кирлиан [3]. Изменения ГРС возникают на до лабораторном и на до клиническом уровне регистрации патологии стандартными способами [8].

Определение биофизических дисфункциональных состояний перспективны для решения целого ряда задач в практической медицине. В ранее проведенных нами исследованиях были выявлены изменения ГРС ткани из Ахиллова сухожилия в разные сроки постмортального периода, установлены корреляции между полученными результатами и изменениями содержания биохимических веществ в исследуемых образцах [7]. Выявлены различия между параметрами ГРС мазков крови у пациентов с курабельными и некурабельными анемиями [1].

Нам представилось целесообразным изучить возможность использования метода регистрации ГР-свечения для оценки биологических объектов в целом. Примером могут быть различные клетки крови, по-разному реагирующие при добавлении активных биологических веществ.

Целью исследования было сравнить изменение ГР-свечения лимфоцитов и сыворотки крови у пациентов с анемией при добавлении различных препаратов железа.

Материал и методы исследования. Методом регистрации ГРС исследовали лимфоциты и сыворотку крови у 2-х пациентов с железодефицитной анемией в условиях стационара. Взвеси лимфоцитов и сыворотки крови выделяли стандартными лабораторными методами. Подсчитывали Т-активные и цитотоксические Т-лимфоциты (Лф) методом розеткообразования, количество эритроцитов (Эр) в день забора крови и через сутки инкубации после добавления различных пероральных препаратов железа в сравнении с контрольными образцами. Кирлианографическое фотографирование объектов проводили на рентгеновской пленке.

Таблиця 1 – Лабораторные показатели клеток крови

Образцы	ч/сут% Та-лф1	% цитот. лф1	Эр 1 Т/л	ч/сутки Эр1 Т/л	ч/сут % Та-лф 2	Эр2 Т/л	ч/сутки Эр2 Т/л
контроль	44	10	2,34	1,86	38	1,96	2,32
с ГС	33	9	-	2,02	гемолиз	-	2,66
с ГЛ	28	5	-	гемолиз	гемолиз	-	гемолиз
с МФ	гемолиз	гемолиз	-	оболочки	гемолиз	-	оболочки

Примечания: Эр – эритроциты 1- первого пациента, 2 – второго пациента, ГС – гемсинерал ТД, ГЛ – глоброн, МФ – мегаферин.

Для регистрации ГР-свечения образцов компонентов крови использовали экспериментальный прибор «РЕК 1», разработанный УкрНИИ технологического машиностроения и Национальным горным университетом (г. Днепр) [5]. Фотографировали по 30 капель каждого образца, которые сканировали для последующей компьютерной обработки. Использовали пакет прикладных программ для построения гистограммы, модифицированных нами [6].

При статистической обработке выборки изображений короны свечения капель образца использовалась усредненная оценка количества пикселей, попавших в определенный поддиапазон яркости (d). В качестве такой оценки применялось значение медианы, как наиболее устойчивой к случайным выбросам и отклонениям величины. Рассчитывали разность медиан, как разницу количества пикселей, попавших в текущий поддиапазон яркости, по сравнению с предыдущим. Для оценки изменений интенсивности свечения в короне, отражающих ее рисунок, рассчитывалось отношение разниц медиан последующей к предыдущей $(N+1)/(N)$.

Для анализа количественных данных медиан полученных параметров интенсивности свечения были выбраны поддиапазоны гистограммы яркости №№1–7; поддиапазоны №№8–12 связаны с фоном пленки.

Интенсивность свечения в диапазонах №№1–3 отражает наличие реакций «свободной», не связанной в кристаллы или биополимеры, воды. Чем больше такой «активной» воды, тем интенсивнее свечение. Более светлое изображение в последующих поддиапазонах отражает преобладание «связанной» воды в сложных биологических молекулах.

Результаты исследования и их обсуждение.

Данные лабораторных исследований количества эритроцитов, субпопуляций лимфоцитов исследуемых образцов крови представлены в **таблице 1**.

У П.2 ч/сутки во всех образцах с цитотоксическими Лф наблюдался гемолиз. Кирлианографическое исследование проводили Т-активных Лф.

По представленным результатам оптимальным для обоих пациентов, по устойчивости мембран клеток к разрушению, явился препарат гемсинерал ТД (ГС). Хотя, для второго пациента (П.2) он был менее оптимален, чем для П.1, т.к. при добав-

лении к лимфоцитам вызывал гемолиз. С глобироном (ГЛ) у П.1, наоборот, сохраняются лимфоциты, но гемолиз с эритроцитами. С мегаферином (МФ) у П.1 всех образцов – гемолиз; у П.2 – гемолиз с лимфоцитами, но с эритроцитами он неполный, с наличием оболочек клеток. На **рис. 1, 2** и в **таблицах 2, 3** приведен пример кирлианограммы и результаты гистограммы яркости ГРС Т-активных лимфоцитов у П. 1.

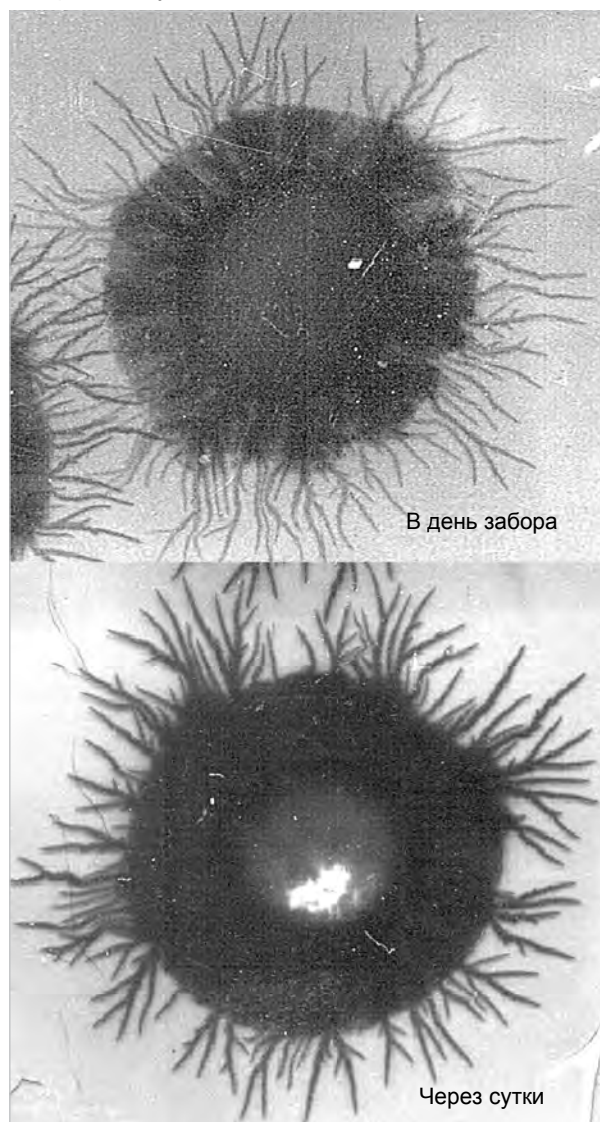


Рис. 1. ГР-свечение Т-акт. лф с гемсинералом у П.1 до и после инкубации.

Таблиця 2 – Параметри гистограмми ГРС лимфоцитів с ГС у П.1

Лф с ГС	Медиана	Разница	Отношения разниц	ч/с	Медиана	Разница	Отношения разниц
1	0	38	27,84211	1	4	200	32,89
2	38	1058	7,727788	2	204	6578	3,831408
3	1096	8176	2,324731	3	6782	25203	-0,36285
4	9272	19007	-0,39891	4	31985	-9145	1,003062
5	28279	-7582	1,608283	5	22840	-9173	-0,08819
6	20697	-12194	-0,07561	6	13667	809	-1,71446

Таблиця 3 – Параметри гистограмми ГРС лимфоцитів у П.1

№ d гистограмм	Медиана	Разница	Медиана (через сутки)	Разница (через сутки)	Отношения разниц (N+1)/ (N)	Отношения разниц (через сутки)
1 контроль	34		1917			
2	9007	8973	41103	39186		
3	41120	32113	43295	2192	3,5788	0,055938
4	19927	-21193	20206	-23089	- 0,65995	-10,5333
5	7975	-11952	76530	56324	0,56395	-2,43943
6	13674	5699	59355	-17175	-0,47682	-0,30493
7	31301	17627	19230	-40125	3,09299	2,33624
1 с глоброн	421		222			
2	2903	2482	5006	4784		
3	13593	10690	21386	16380	4,30701	3,42391
4	23205	9612	18676	-2710	0,89915	-0,16544
5	19573	-3632	8456	-10220	-0,37786	3,77121
6	10744	-8829	5704	-2752	2,4308	0,2692
7	8328	-2416	5361	-343	0,27364	0,12463
1 с МФ	242		0			
2	14112	13870	296	296		
3	47546	33434	8700	8404	2,41052	28,39189
4	23766	-23780	12002	3302	-0,71122	0,392908
5	12179	-11587	13752	1750	0,48727	0,529981
6	9198	-2981	16729	2977	0,25723	1,701142
7	11523	2325	11130	-5599	-0,77999	-1,880752

Во взвеси Лф с мегаферином как в день забора, так и через сутки, в отличие от других образцов наблюдали полный гемолиз. Параметры его ГРС отличаются от других образцов максимальными значениями в крайних поддиапазонах с одинаковыми по величине значениями в остальных. Эта постепенная изменчивость оттенков яркости ГРС отражает гомогенность структуры исследуемого образца с достаточно высокой энергетикой (по значениям медиан яркости) по всем поддиапазонам в первый день и снижением ее через сутки. Максимум показателя в конце графика в первый день отражает резкую границу с фоном пленки; в начале графика через сутки – резкое выделение наиболее интенсивного свечения (в d2), однородность взвеси вещества при позднем гемолизе.

В контрольном образце Лф и образце Лф с глобироном имеют место несколько пиков резких изменений яркостей свечения, что отражает мно-

гообразие структуры изображения короны свечения, связанной с неоднородностью по величине биохимических веществ в них. Но, у эритроцитов с ГЛ через сутки наблюдали гемолиз, в отличие от Эр с ГС. В контроле через сутки количество эритроцитов уменьшилось, в отличие от Эр с ГС.

Кривая скорости изменения количества пикселей с разной яркостью свечения у Лф с ГС не имела описанных пиков, была более равномерной, как и у Лф с МФ с гемолизом, но после значительного ее увеличения, в отличие от последних. По-видимому, выявленные особенности связаны с ГРС самих клеток в первом случае и продуктами их распада во втором. Другие образцы имели смешанные признаки гистограмм ГРС, что соответствовало их состоянию по лабораторным данным.

На рис. 3 и в соответствующих таблицах представлены результаты анализа гистограмм яркости свечения сыворотки крови П.1.

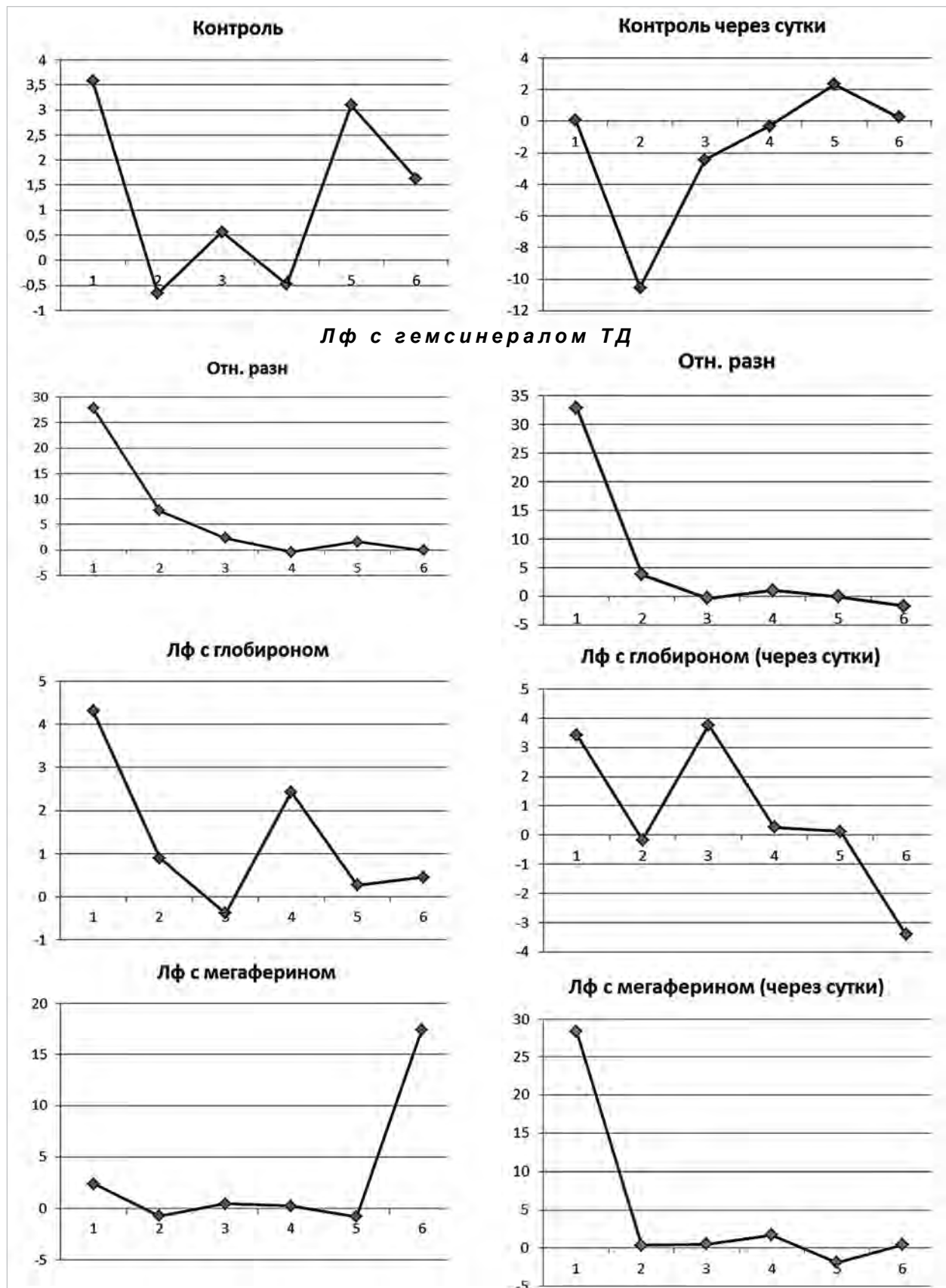


Рис. 2. Графики отношений разниц медиан параметров яркостей ГРС взвеси Лф с различными препаратами железа у П.1.

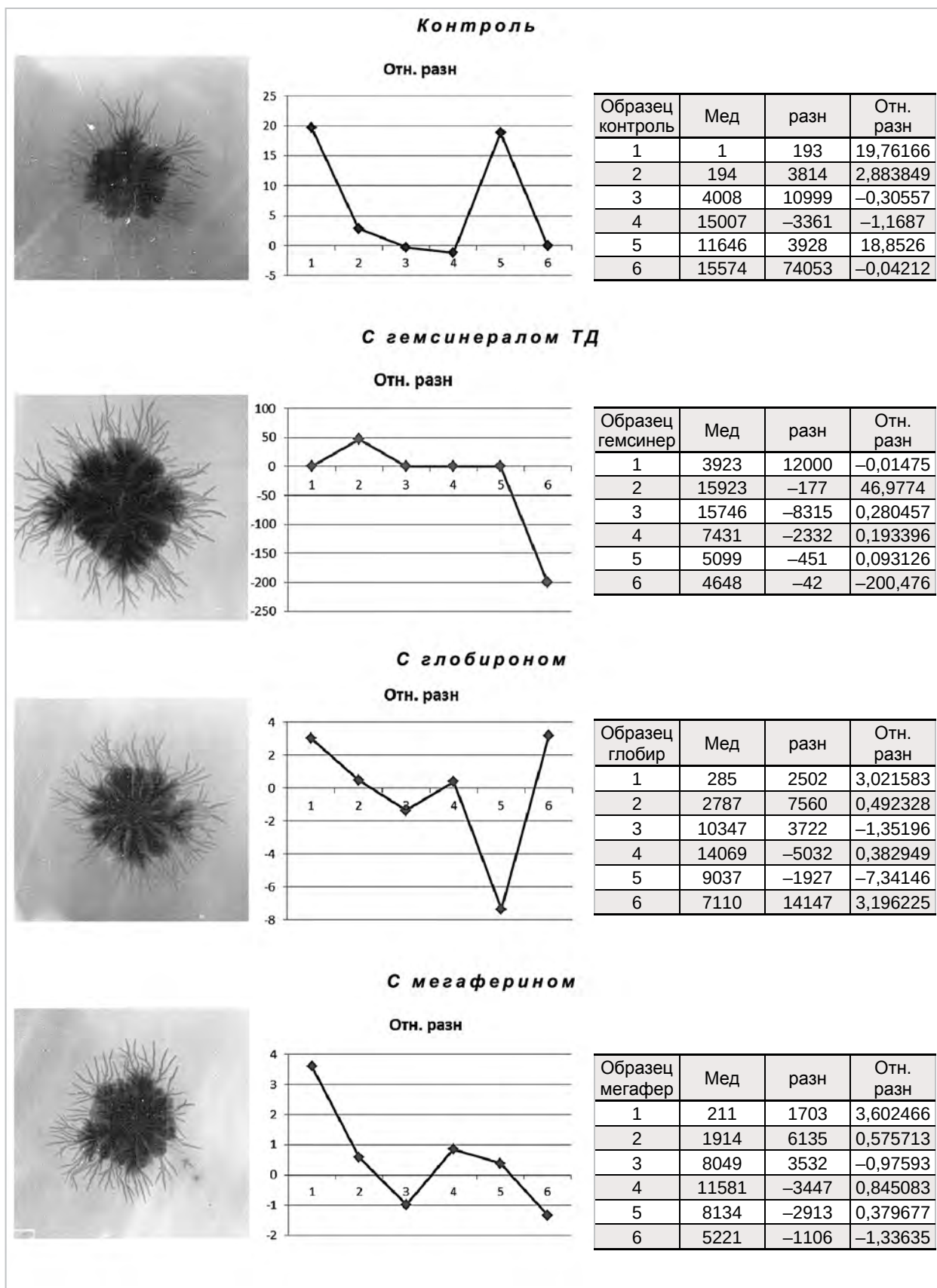


Рис. 3. Результаты анализа гистограмм яркости свечения сыворотки крови с различными препаратами железа у П.1.

У всех образцов сыворотки, кроме с ГС, имеют место максимальные изменения в d1, а в образце сыворотки с ГС – в d2. Смещение максимума показателя яркости свечения вправо по графику у оптимального образца, отражает уменьшение «свободной» реактивной воды в жидкой части образца и увеличение субстанций веществ со «связанной» водой в биополимерных молекулах.

Конечная часть графика ГР-свечения сыворотки с ГС в d6 и с ГЛ в d5 противоположна таковому в контроле, с уменьшением Эр через сутки, и отличается от образца с МФ, который вызывал гемолиз до и после инкубации.

На рис. 4 и в соответствующих таблицах представлены результаты анализа гистограмм яркости свечения сыворотки крови у П.2.

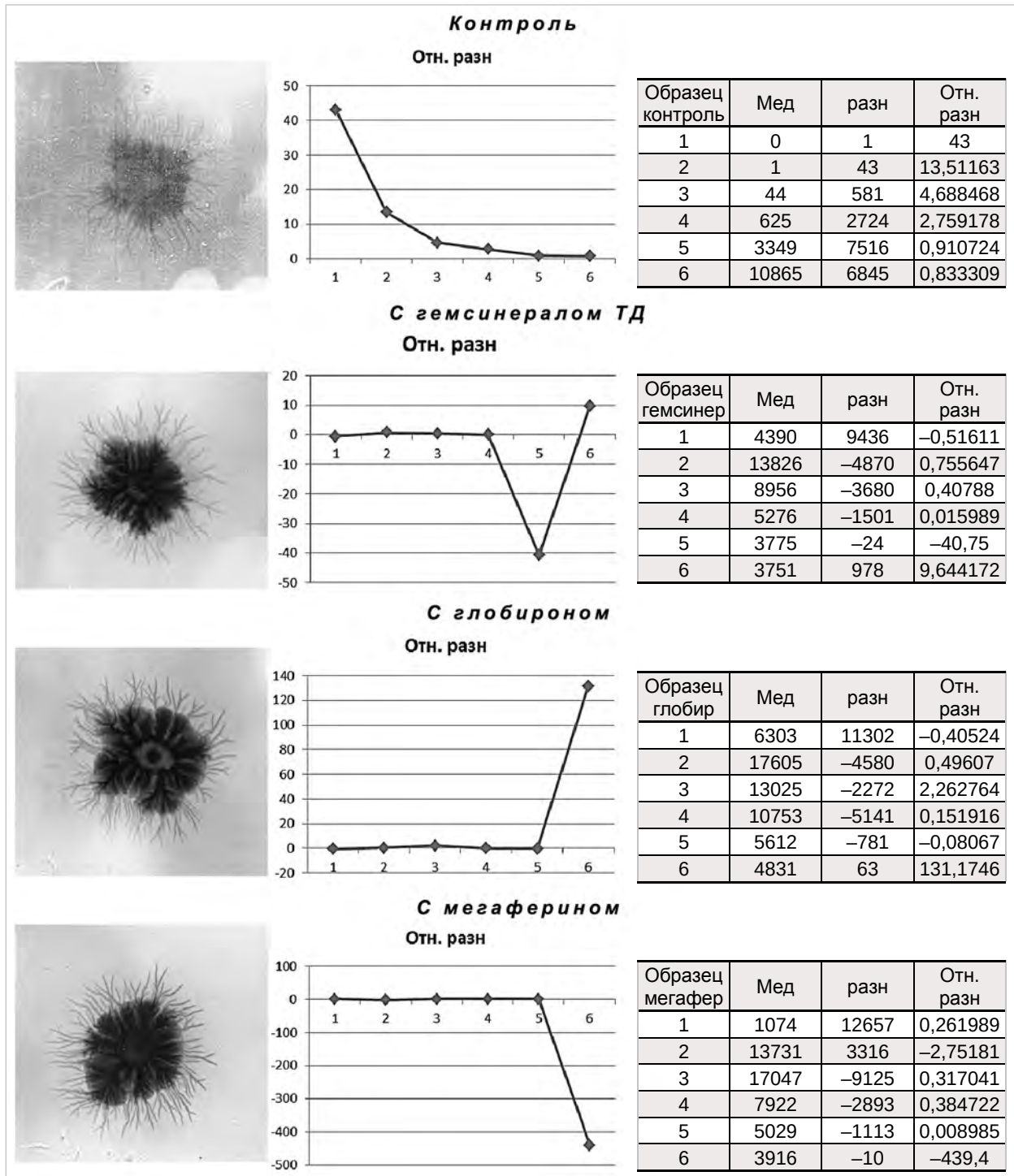


Рис. 4. Результаты анализа гистограмм яркости ГРС сыворотки крови у П.2.

При добавлении препаратов железа во всех образцах сыворотки крови у П.2 энергетика увеличилась. В отличие от П.1, только ГС не вызывал гемолиз лимфоцитов. С МФ был меньший гемолиз Эр, чем у П.1. Отличаются графики их ГР-свечения.

Выводы.

1. ГР-свечение компонентов крови меняется в соответствии с физиологическим состоянием биологических образцов.
2. Для выявления отличий и особенностей ГРС биообъектов возможно использование их гистограмм яркости.

Перспективы дальнейших исследований.
Целесообразно дальнейшее изучение метода регистрации ГРС биологических объектов для практического применения в медицине.

Литература

1. Глухова Н. В. Діагностика захворювань крові на основі кластерного аналізу зображень газорозрядного світіння / Н. В. Глухова, Л. А. Пісоцька // Медична інформатика та інженерія. – 2014. – № 3. – С. 58–63.
2. Гурвич А. Г. Принципы аналитической биологии и теории клеточных полей / А. Г. Гурвич. – М. : Наука, 1991. – 250 с.
3. Кирлиан С. Д. Способ получения фотографических снимков различного рода объектов / С. Д. Кирлиан // Авт. свид. №106401, кл. G03B 41/00. Подано 5.09.1949. Оpubл. 1.01.1957 г.
4. Коротков К. Г. Основы ГРВ биоэлектрографии / К. Г. Коротков. – СПб. : СПбГИТМО (ТУ), 2001. – 360 с.
5. Пісоцька Л. А. Пристрій для реєстрації зображення кірліан-світіння біологічних об'єктів / Л. А. Пісоцька, О. П. Мінцер, Н. В. Глухова // Патент України на корисну модель №100879 від 10.08.2015 р. Бюл. №15. – 3 с.
6. Песоцкая Л. А. Разработка метода анализа геометрических и яркостных параметров изображений газоразрядного излучения / Л. А. Песоцкая, Н. В. Глухова // Конференция «Биофизические методы в клинической лабораторной диагностике». 3 июля 2015. – С.-Петербург, 2015. – 6 с. [Электронный ресурс] –Доступно : <https://yadi.sk/d/6YiVh3pphvdJu>.
7. Пісоцька Л. А. Порівняльний аналіз кірліанографічного світіння біологічної тканини з біохімічними процесами / Л. А. Пісоцька, Н. В. Глухова, В. А. Повстяний, Н. М. Євдокименко, Г. П. Черненко // Медична інформатика та інженерія. – 2015. – № 4. – С. 48 – 53.
8. Mandel P. Energetische Terminalpunkt-Diagnose / P. Mandel. – Engan, 1983. – 199 p.

References

1. Glukhova NV, Písots'ka LA. Díagnostika zakhvoryuvan' kroví na osnoví klasternogo analízu zobrazhen' gazorozryadnogo svítínnya. Medichna ínformatika ta ínzhenériya. 2014;3:58–63.
2. Gurvich AG. Printsipy analiticheskoy biologii i teorii kletochnykh poley. M.: Nauka; 1991. 250 s.
3. Kirlian SD. Sposob polucheniya fotograficheskikh snimkov razlichnogo roda ob'yektov. Avt. svid. №106401, kl. G03B 41/00. Podano 5.09.1949. Opubl. 1.01.1957 g.
4. Korotkov KG. Osnovy GRV bioelektrografii. SPb. SPbGITMO (TU); 2001. 360 s.
5. Písots'ka LA, Míntser OP, Glukhova NV. Pristriy dlya reéstratsiý zobrazhennya kírlían-svítínnya bíologíchnikh ob'ëktív. Patent Ukraíni na korisnu model' №100879 від 10.08.2015 r. Byul. №15. – 3 s.
6. Pesotskaya LA, Glukhova NV. Razrabotka metoda analiza geometricheskikh i yarkostnykh parametrov izobrazheniy gazorazryadnogo izlucheniya // Konferentsiya «Biofizicheskiye metody v klinicheskoy laboratornoy diagnostike» 3 iyulya 2015. S.-Peterburg; 2015. 6 s. Avaible from: <https://yadi.sk/d/6YiVh3pphvdJu>.
7. Písots'ka LA, Glukhova NV, Povstyaniy VA, Êvdokimenko NM, Chernenko GP. Porívnýal'niy analíz kírlíanografíchnogo svítínnya bíologíchnoï tkanini z bíokhímíchnimi protsessami. Medichna ínformatika ta ínzhenériya. 2015;4:48 – 53.
8. Mandel P. Energetische Terminalpunkt-Diagnose. Engan; 1983. 199 p.

УДК 616.379-008.64:616.155.191]-072:616.717

ОЦІНКА ФІЗІОЛОГІЧНОГО СТАНУ КОМПОНЕНТІВ КРОВІ З ВИКОРИСТАННЯМ МЕТОДУ РЕЄСТРАЦІЇ ГАЗОРОЗРЯДНОГО СВІТІННЯ

Пісоцька Л. А., Глухова Н. В., Лакіза Т. В., Симонова Т. А., Писарєвська О. В.

Резюме. В роботі досліджували газорозрядне світіння лімфоцитів та сироватки крові у пацієнтів з анемією при додаванні різних препаратів заліза в день забору крові і через добу. Застосовували реєстратор ефекту Кірліан, рентгенівську плівку. Отримані результати порівнювали між собою і з лабораторними даними підрахунку лімфоцитів та еритроцитів у зразках. Комп'ютерну обробку отриманих зображень крони світіння крапель проводили з побудовою гістограм яскравості світіння та їх аналізу. Виявили від-

мінності між показниками піддіапазонів гістограм ГРС зразків, які співвідносилися з лабораторними даними. Метод доцільно використовувати для раннього виявлення пошкоджень біологічної тканини.

Ключові слова: газорозрядне світіння; біологічний об'єкт; кров.

UDC 616.379-008.64:616.155.191]-072:616.717

ASSESSMENT OF THE PHYSIOLOGICAL STATE OF THE BLOOD COMPONENTS USING THE METHOD OF REGISTRATION OF A DISCHARGE LUMINESCENCE

Pesotskaya L., Glukhova H., Lakiza T., Simonova T., Pisarevskaya O.

Abstract. The relevance of the topic. Existing methods for detection of functional disorders of biological systems or objects today are mostly based on registration of changes of biochemical and chemical quantities. However, these changes appear when already rather pronounced morphological changes in the tissues. Therefore, it is important to study new methods of early detection of functional disorders of various biological objects, based on changes in their biophysical parameters, which are preceded by biochemical changes.

It is to register on the photographic material of the glow discharge (GDS) objects, including wildlife, in the field of high voltage, which is known as the Kirlian effect.

The *aim* of the study was to compare the change in G-the glow of lymphocytes and serum of blood in patients with anemia in the addition of various iron preparations.

Material and methods. Method of registration of the GRS investigated the serum and blood lymphocytes in 2 patients with iron deficiency anemia in a hospital. Suspensions of lymphocytes and blood serum were isolated using standard laboratory methods. Calculated T-active and cytotoxic T-lymphocytes by the method of rosette, number of erythrocytes in the day of blood sample and in a day of incubation after the addition of different oral iron preparations in comparison with the control. Kirlianography photographing was performed on x-ray film. To register GR-glow of the samples of blood components the experimental device «REK 1» was used developed by Ukrainian research Institute of engineering technologies National mining University (Dnipro). 30 drops were photographed of each sample that was scanned for subsequent computer processing. At the statistical processing of sample images of the corona glow drops of the sample used the average estimate of the number of pixels in a certain sub-band brightness (d). It was calculated the median difference, as the difference in the number of pixels in the current sub-band brightness, in comparison with the previous one. To assess changes in the intensity of illumination in the crown, reflecting its figure, it was calculated the ratio of the differences of median follow-up to the previous one $(N+1)/(N)$.

Resistance of cell membranes to the destruction was the drug Hemineral. For the second patient (P.2) it was less optimal than for P.1, because in addition to hemolysis was caused by lymphocytes. With Globaren at P.1, on the contrary, preserved lymphocytes, but hemolysis was with red blood cells. With Megaterim P.1 all samples presented hemolysis; P. 2 presented hemolysis with lymphocytes, red blood cells, but it is incomplete, with the presence of cell membranes. The differences between the indices of the subbands histograms of GRS samples were correlated with the laboratory data. Method is useful for early detection of damage to biological tissue.

Conclusions. GR-glow of blood components varies according to the physiological state of biological samples. To identify the differences and features of GDS of possible biological objects using their histograms of brightness. It is advisable to study the method of registration GRS of biological objects for practical use in medicine.

Keywords: glow discharge; biological object; blood.

Стаття надійшла 04.04.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 340.624.6:616-073.65

Повестяний В. А., Песоцкая Л. А., ²Глухова Н. В., ³Евдокименко Н. М.

ОСОБЕННОСТИ ГАЗОРАЗРЯДНОГО СВЕЧЕНИЯ ЖИДКОСТИ ИЗ АХИЛЛОВА СУХОЖИЛИЯ И ИЗМЕНЕНИЙ ОТДЕЛЬНЫХ ЕЕ КОМПОНЕНТОВ В ПОЗДНЕМ ПОСТМОРТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

¹ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МОЗ Украины, г. Днепр²ГВУЗ «Национальный горный университет», г. Днепр³Украинский государственный химико-технологический университет, г. Днепр

smekrujok@i.ua

В работе исследованы образцы биологической жидкости из Ахиллова сухожилия на разных сроках позднего постмортального периода (от 2-х до 20 суток). Изучали газоразрядное (ГР) свечение образцов и содержание в них отдельных биохимических и неорганических веществ. Их соотношение влияет на интенсивность свечения через содержание «свободной» воды, вступающей в химические реакции, и «связанной» воды в структуре биомолекул. Для статистической обработки выборки ГР изображений капель образцов определяли медианы, разность медиан (разницу количества пикселей, попавших в текущий поддиапазон яркости, по сравнению с предыдущим), отношение разниц для оценки скорости изменения кирлианографических параметров. Выявили отличия ГР-свечения биожидкости из Ахиллова сухожилия в сравниваемых группах в зависимости от времени смерти. Они, частично, могут быть объяснены изменениями содержания веществ с разной химической активностью и изменений компонентов в жидкости, вследствие биохимических реакций из-за происходящих процессов аутолиза в соединительной ткани. Полученные результаты могут иметь практическое значение для решения вопроса о времени наступления смерти в позднем постмортальном периоде, для нужд судебной медицины.

Ключевые слова: давность смерти; газоразрядная визуализация (ГРВ); эффект Кирлиана; аутолиз; Ахиллово сухожилие.

Актуальность темы. Несмотря на наличие многочисленных способов для определения времени смерти, большинство из них не применяется в позднем постмортальном периоде. Потому актуальным является поиск новых методов, основанных на оценке общеизвестных химических или физических явлений, происходящих в тканях биологических объектов, а также разработка новых алгоритмов анализа полученных результатов. К примерам такого (биофизического) метода можно

отнести регистрацию эффекта Кирлиан [5] или метод газоразрядной визуализации свечения объектов живой и неживой природы [6, 10]. В ранее проведенных нами исследованиях [4,11] были выявлены изменения особенностей кирлиановского свечения ткани Ахиллова сухожилия после 3-х суток посмертного периода. Также было установлено, что в сухожилии возникают изменения содержания некоторых компонентов, определяемых биохимическим способом. Однако объектами первых исследований были именно фрагменты сухожилий, что затрудняло получение стандартизованных результатов. Таким образом, предложенная методика требовала доработки и улучшения.

Целью исследования было выявить особенности кирлиановского свечения образцов биологической жидкости из Ахиллова сухожилия на разных сроках позднего постмортального периода, а также получение и анализ данных по изменению отдельных компонентов жидкости, которые определялись биохимическим путем.

Материал и методы исследования. Материал для исследования (жидкость), был получен из сухожилий трупов 19 людей, в возрасте $63 \pm 11,9$ лет, путем сжатия в прессе. Все образцы были разделены на группы (Т), по срокам давности: Т1 – с посмертным периодом 2–3 суток, Т2 (4–6 суток), Т3 (7–9 суток), Т4 (10–20 суток). Указанные сроки были наиболее приближены к предложенным И. М. Шевченко [13]. Жидкость после получения ее замораживали, а перед проведением исследования смешивали с изотоническим раствором в соотношении 1:4.

Изображение кирлианограмм (газоразрядного свечения) образцов биологической жидкости получали на рентгеновской пленке. Использовали экспериментальный прибор «РЕК 1», разработанный УкрНИИ технологий машиностроения и Национальным горным университетом (г. Днепр) [8, 9]. Компьютерный анализ сканированных кирлианограмм проводили с использованием пакета прикладных программ для построения гистограммы,

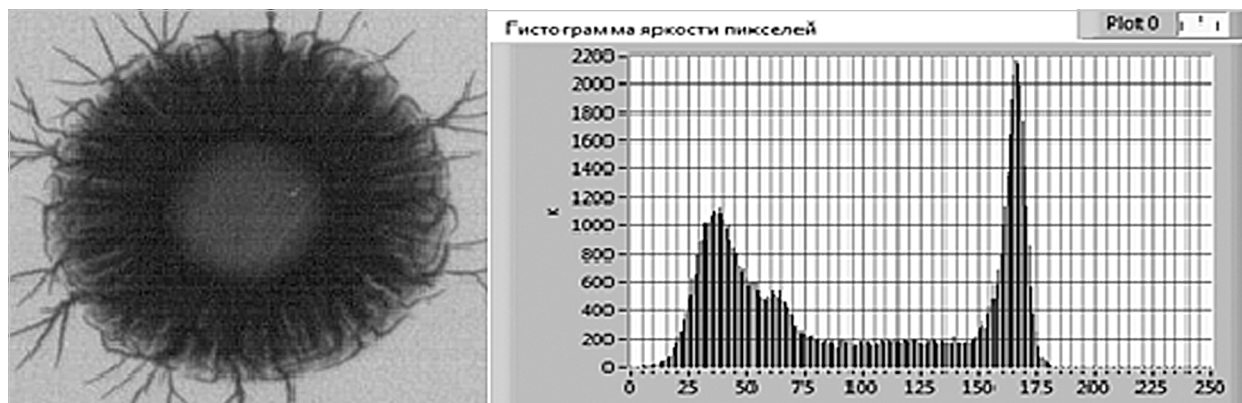


Рис. 1. Пример кирлианограммы и гистограммы яркости ГР-свечения капли.

модифицированных для предлагаемого метода [3, 12].

При выполнении анализа методом визуализации газоразрядного (ГР) свечения было исследовано несколько групп образцов. Для каждой группы были получены выборки результатов регистрации картин ГР излучения не менее 50 капель жидкости. На рис. 1 представлен пример изображения ГР-свечения и гистограмма яркости свечения капли одного из образцов.

При статистической обработке выборок ГР изображений капель образцов использовалась усредненная оценка количества пикселей, попавших в определенный поддиапазон яркости. В качестве оценки параметра выбрано значение медианы.

Для количественной оценки скорости изменения числа пикселей в соседних поддиапазонах яркости свечения применялось понятие «разность медиан», которое математически представляет собой разницу количества пикселей, попавших в текущий поддиапазон яркости, по сравнению с предыдущим. Дополнительно вычислялись отношения разностей для поддиапазонов яркости последующего к предыдущему, не выходящих за область фона газоразрядного изображения на рентгеновской пленке.

Биохимическое исследование жидкости проводилось на приборах, используемых в клинической лаборатории.

Работа была проведена в соответствии с требованиями «Инструкции о проведении судебно-медицинской экспертизы» (приказ МОЗ Украины № 6 от 17.01.1995), в соответствии с требованиями и нормами, типичным положением по вопросам этики МОЗ Украины № 690 от 23.09.2009 г.

Результаты исследования и их обсуждение.

Для анализа количественных данных медиан интенсивности свечения, были выбраны поддиапазоны с № 1 по № 7, так как остальные показатели (в поддиапазонах № 8–12) соответствуют фону пленки. Интенсивность свечения в диапазонах № 1–3 отражает наличие «свободной» воды (не связанной в кристаллы или с биологическими компонентами жидкости). Чем больше такой «активной» воды, тем интенсивнее свечение. Более светлое изображение в последующих поддиапазонах отражает преобладание «связанной» воды в сложных биологических молекулах либо уменьшение в целом химических соединений в биожидкости.

Значения медиан количества пикселей в 7-ми поддиапазонах (d) и разницы медиан гистограмм яркости представлены в таблице 1.

Данные таблицы 2 представлены на графиках (рис. 2).

Таблица 1 – Медианы и разницы медиан показателей ГР-свечения биожидкости из разных групп (Т)

d	Мед. Т1	Разн. Т1	Мед. Т2	Разн. Т2	Мед. Т3	Разн. Т3	Мед. Т4	Разн. Т4
1	1562,0	2289,0	2083,0	3363,0	197,0	4110,5	650,0	4635,0
2	3851,0	-619,0	5446,0	639,0	4307,0	4609,0	5285,0	-271,0
3	3232,0	339,0	6085,0	-1784,5	8916,0	-2947,0	5014,0	79,0
4	3571,0	472,5	4300,5	-364,5	5969,0	-984,0	5093,0	380,0
5	4043,5	380,5	3936,0	-466,0	4985,0	-1472,0	5473,0	-170,0
6	4424,0	1207,0	3470,0	-446,0	3513,0	-222,0	5303,0	-258,0
7	5631,0	-787,0	3024,0	391,0	3291,0	87,0	5045,0	-810,0

Таблица 2 – Отношения разницы медиан показателей ГР-свечения биожидкости из разных групп (Т)

	d_{i+1}/d_i	T1	T2	T3	T4
1	d_2/d_1	-0,27	0,19	1,12	-0,06
2	d_3/d_2	-0,54	-2,8	-0,57	0,29
3	d_4/d_3	1,39	0,2	0,33	4,81
4	d_5/d_4	0,8	1,28	1,5	-0,44
5	d_6/d_5	3,17	1,0	0,15	1,52
6	d_7/d_6	-0,65	-0,88	-0,39	3,14

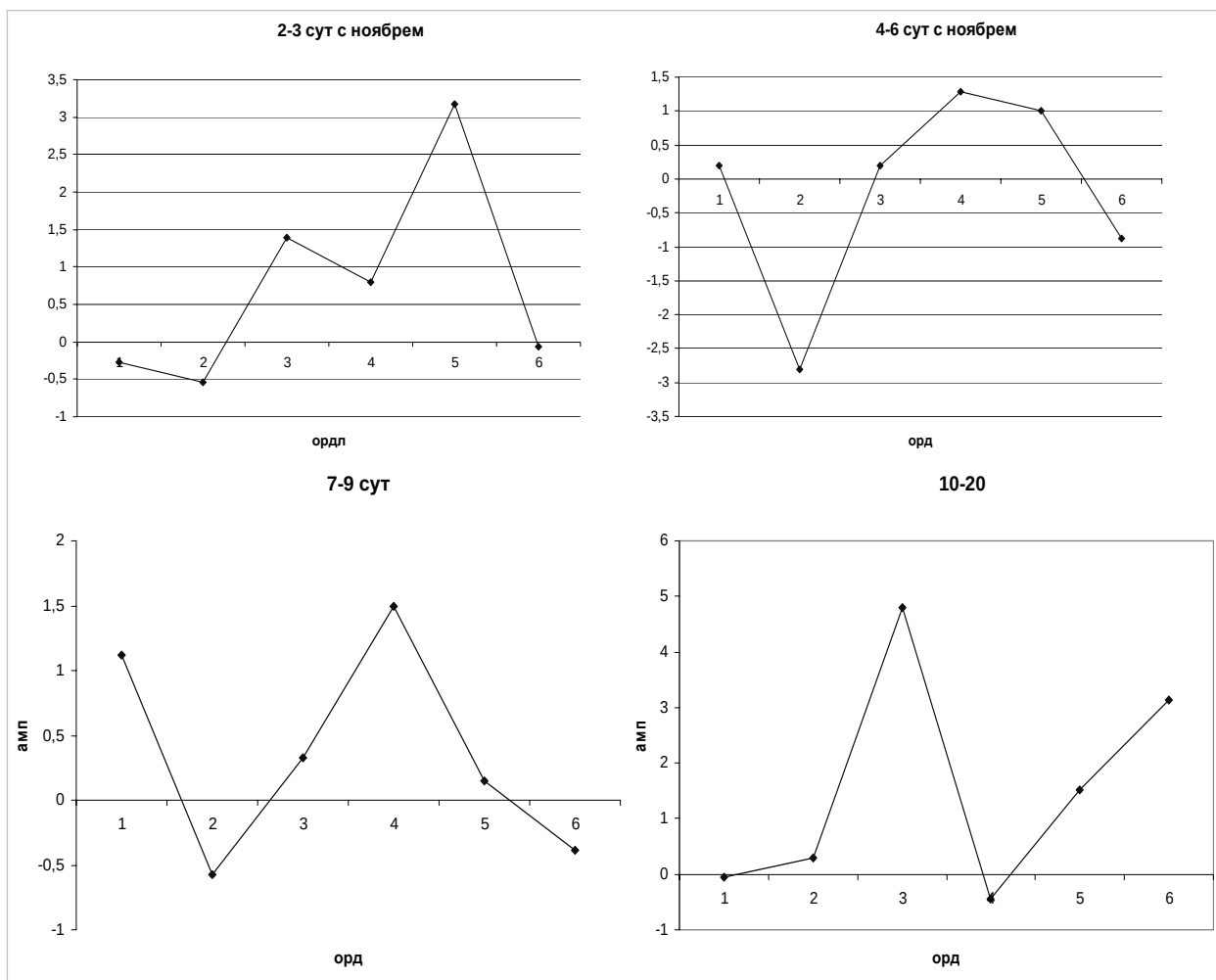


Рис. 2. Графики ускорения изменений показателей интенсивности ГР-свечения образцов.

На графике ГР-свечения образца T1 выделяется два пика – значительное увеличение, как показателя в поддиапазоне d4 интенсивного свечения, в сравнении с предыдущими, так и в поддиапазоне d6 – наименее интенсивных участков свечения капель. Эти особенности биоэнергетики образцов в группе T1 отражают значительное содержание в образце, как простых реактивных веществ и «свободной» воды, так и коллоидных веществ и «связанной» воды.

На графике образца T2 наблюдается снижение скорости изменения во всех поддиапазонах (особенно у бывших экстремальных). Это отражает волнообразный характер выделения веществ в биожидкость из ткани и образование новых продуктов в процессе аутолиза.

Для графика образца T3 характерно наибольшее увеличение скорости изменения разниц медиан свечения биожидкости в поддиапазоне d1, что характерно для химических реакций в «свободной» воде между простыми продуктами распада. Сохраняется, как и в образцах T1 и T2,

второй пик скорости изменения разниц медиан в мало интенсивной части гистограммы ГР-свечения d4, отражающий новый выброс коллоидных веществ, но с большей энергетикой химических реакций, чем в T1.

Для графика образца T4 характерно исчезновение 2-х фазового состояния раствора биожидкости (2 пика), максимальная скорость увеличения энергетик в поддиапазоне d3, с падением ее в последующих. Это отражает формирование более однородных по химической активности веществ в растворе и преобладание простых конечных продуктов распада. Увеличение амплитуды скорости изменения яркости ГР-свечения в d6, в отличие от более ранних образцов по времени смерти, отражает влияние фона пленки, при уменьшении химических веществ в целом.

Полученные характеристики ГР-свечения образцов изучаемой жидкости предполагают целесообразность сравнения их с составом химических веществ для установления предполагаемых соответствий в проведенном выше анализе.

Целесообразно разделить продукты биохимических реакций при аутолизе на 2 группы: с высокой (1 группа) и низкой степенью химической активности (2 группа).

К первой группе веществ, в соответствии с их биохимической активностью, отнесли: аминотрансферазы (АСТ, АЛТ, ГГТ), мочевины, щелочную фосфатазу (ЩФ), кальций, железо, натрий. Функция АЛТ и АСТ состоит в переносе радикалов с донора на акцептор, что характеризует их, как высоко химически активные соединения. Гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ) – фермент, участвующий в обмене аминокислот в клетках организма, переноса гамма-глутамил на молекулу субстрата или воду. Повышенная удельная активность фермента в тканях с высокой скоростью метаболизма. ГГТ – белок, состоящий из одной полипептидной цепи с молекулярной массой 90 кДа, содержит гидрофильный и гидрофобный фрагменты [1]. Мочевина нейтральная, легко кристаллизуется и растворяется в воде, что обеспечивает ее химическую активность. Щелочная фосфатаза клеточных мембран обеспечивает гидролитическое расщепление субстрата в тканях. Известна активная роль соединений кальция, железа и натрия в клеточных биохимических реакциях.

Ко второй группе веществ с низкой химической активностью отнесли вещества, образующие комплексы, нерастворимые в воде, с большой молекулярной массой (общий билирубин, общий белок, альбумин); мочевую кислоту, являющуюся конечным продуктом обмена пуриновых оснований в составе нуклеопротеинов, мало растворимую в воде; амилазу – фермент, схожий по структуре с белками; холестерин – одноатомный вторичный спирт, нерастворимый в воде [2].

Результаты биохимического исследования жидкости из ткани Ахиллова сухожилия представлены в табл. 3, 4.

В таблице 5 и на рис. 3 представлены отношения компонентов биологической жидкости из ткани Ахиллова сухожилия с высокой и низкой химической активностью в изучаемых образцах.

Из представленных данных видно, что в Т2, по сравнению с Т1, увеличение интенсивности кривановского свечения можно связать с увеличением химически активных веществ (количества АЛТ в 10 раз, мочевины в 3 раза, ЩФ в 4 раза, кальция в 10 раз). Уменьшение яркости свечения – с уменьшением в 4 раза количества мочевой кислоты.

Таблица 3 – Содержание веществ, имеющих высокую химическую активность

Т (сут)	АЛТ Ед/л	АСТ Ед/л	Мочевина ммоль/л	ЩФ Ед/л	ГГТ Ед/л	Кальций ммоль/л	Железо ммоль/л	Натрий ммоль/л
Т1	0,27	13,3	2,1	2	9,5	0,001	5,88	140,5
Т2	2,75	3,37	7,75	4	2,0	0,115	7,12	145,5
Т3	2,53	9,43	11,5	15,5	10,5	0,66	19,9	156,0
Т4	3,49	15,31	7,1	4	1,0	0,18	6,91	128,0

Таблица 4 – Содержание веществ, имеющих низкую химическую активность

Т (сут)	Общий билирубин Ед/л	Альбумин г/л	Общий белок г/л	Мочевая кислота ммоль/л	Амилаза Ед/л	Холестерин Ед/л
Т1	0,7	3,7	1,5	50	4	0,1
Т2	0,75	4	3,7	12,5	4	0,1
Т3	0,5	2,6	6,05	26	13	0,2
Т4	0,2	3,3	3,6	1	4	0,0

Таблица 5 – Отношения компонентов жидкости из ткани Ахиллова сухожилия по срокам к Т1

Т (сут) \ Гр.1	Т2/Т1	Т3/Т1	Т4/Т1	Т (сут) \ Гр. 2	Т2/Т1	Т3/Т1	Т4/Т1
1. АЛТ	10,1	9,4	12,9	1. Общ. бил.	1,07	-1,4	-3,5
2. АСТ	-0,25	-0,70	1,14	2. Альбумин	1,08	-0,7	-0,9
3. ГГТ	-0,21	1,0	-0,01	3. Общ. белок	2,47	4,03	2,4
4. ЩФ	2,0	7,8	2	4. Моч. кислота	-4,0	-1,9	-50
5. Мочевина	3,7	5,5	3,4	5. Амилаза	1,0	3,25	-3,25
6. Кальций	11,5	60,0	18,0	6. Холестерин	1,0	2,0	0
7. Железо	1,2	3,4	1,2				
8. Натрий	1,0	1,1	-0,9				

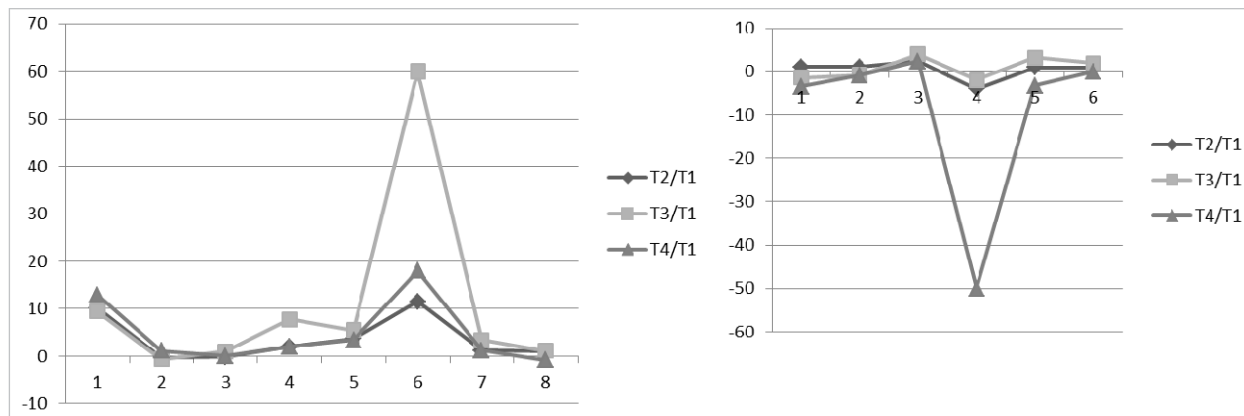


Рис. 3. Графики отношения компонентов биологической жидкости из Ахиллова сухожилия в образцах Т2-Т4 к таковым в Т1.

Примечание: название показателей по нумерации в таблице.

В группе Т3, по сравнению с Т2, увеличение интенсивности свечения связано с повышением содержания веществ из 1 группы: мочевины более, чем в полтора раза, ЩФ – почти в 4 раза, кальция – в 6 раз, железа – почти в 3 раза. При этом наблюдается и увеличение веществ из 2-й группы (практически вдвое количества общего белка, мочевой кислоты, амилазы), которое в данном случае, по-видимому, не является преобладающим по влиянию на суммарные химические реакции с выделением фотонов света.

В биожидкости образца Т4 содержания веществ с интенсивным свечением близки к показателям образца Т2, кроме кальция, но значительное отличие имеется по количеству мочевой кислоты, которая в Т4 практически отсутствует, что определяюще влияет на смещение пиков в диапазонах высокой яркости свечения на гистограмме.

Выводы.

1. Выявлены изменения отношений разниц параметров медиан ГР-свечения биожидкости из Ахиллова сухожилия в зависимости от времени смерти.
2. Данные отличия, частично, могут быть объяснены изменениями содержания веществ с разной химической активностью из-за происходящих процессов аутолиза в соединительной ткани.
3. Полученные результаты имеют практическое значение для судебной медицины в определении давности смерти в позднем постмортальном периоде.

Перспективы дальнейших исследований.

Планируется дальнейшее исследование жидкости, полученной из ткани Ахиллова сухожилия, на разных этапах посмертного периода, с целью определения критериев для установления времени смерти в судебно-медицинской практике.

Литература

1. Биохимические активности. Доступно : <https://yandex.ua/images/search?text=B8.&stype=image&lr=142&noreask=1&source=wiz>
2. Биохимия. Учебник для вузов / Под ред. Е. С. Северина. – М. : «ГЭОТАР-МЕД», 2003. – 779 с.
3. Глухова Н. В. Розробка системи експрес-класифікації води на основі бази даних зображень газорозрядного випромінювання / Н. В. Глухова, Л. А. Пісоцька, Н. Г. Кучук // Збірник наукових праць Харківського університету повітряних сил ім. І. Кожедуба. – 2015. – Вип. 3 (44). – С. 112–118.
4. Евдокименко Н. М. Корреляция кирлианографических и биохимических характеристик на примере ахилового сухожилия / Н. М. Евдокименко, Л. А. Песоцкая, В. А. Повстаный, Н. В. Глухова / Валеология: сучасний стан, напрямки та перспективи розвитку. Тези доповідей XIII міжнародної науково-практичної конференції, 9–11 квітня 2015 р. – Харків, 2015. Доступно : <http://valeolog.net>
5. Кирлиан С. Д. Способ получения фотографических снимков различного рода объектов / С. Д. Кирлиан // Авт. свид. №106401, кл. G03B 41/00. Подано 5.09.1949. Опубл. 1.01.1957 г.
6. Коротков К. Г. Основы ГРВ биоэлектрографии / К. Г. Коротков. – СПб. : СПбГИТМО (ТУ), 2001. – 360 с.
7. Курик М. В. Кирлианография энерго-информационных взаимодействий воды. Монография / М. В. Курик, Л. А. Песоцкая, Н. В. Глухова, Н. М. Евдокименко. – Днепропетровск : Литограф, 2015. – 138 с.
8. Народна і нетрадиційна медицина України / Київ. – 2003. – Вип. 1. – С. 26.
9. Пісоцька Л. А. Пристрій для реєстрації зображення кірліан-світіння біологічних об'єктів / Л. А. Пісоцька, О. П. Мінцер, Н. В. Глухова // Патент України на корисну модель №100879 від 10.08.2015 р. Бюл. №15. – 3 с.

10. Песоцкая Л. А. Разработка метода анализа геометрических и яркостных параметров изображений газоразрядного излучения / Л. А. Песоцкая, Н. В. Глухова // Конференция «Биофизические методы в клинической лабораторной диагностике». 3 июля 2015. – С.-Петербург, 2015. – 6 с. [Электронный ресурс] – Доступно : <https://yadi.sk/d/6YiVh3pphvdJu>.
11. Пісоцька Л. А. Порівняльний аналіз кірліанографічного світіння біологічної тканини з біохімічними процесами / Л. А. Пісоцька, Н. В. Глухова, В. А. Повстяний, Н. М. Євдокименко, Г. П. Черненко // Медична інформатика та інженерія. – 2015. – № 4. – С. 48–53.
12. Пісоцька Л. А. Спосіб визначення ступеня когерентності стану води / Л. А. Пісоцька, О. П. Мінцер, Н. В. Глухова // Патент України на винахід №112809 дата подання заявки 2.03.15 р., опубл. 25.10.16 р. Бюл. №20.
13. Шевченко І. М. Експертні критерії встановлення терміну давнини смерті у пізньому постмортального періоді : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.05 «Судова медицина» / І. М. Шевченко. – КМАПО, 1999 р. – 21 с.

References

1. Byokhymycheskye aktyvnosty. Available from: <https://yandex.ua/images/search?text=B8.&stype=image&lr=142&noreask=1&source=wiz>
2. Byokhymyia: Ucheb. dlia vuzov. Pod red. E.S. Severyna. 2003. 779 p.
3. Hlukhova NV, Pisotska LA, Kuchuk NH. Rozrobka systemy ekspres-klasifikatsii vody na osnovi bazy danykh zobrazhen hazorozriadnoho vyprominiuvannia. Zbirnyk naukovykh prats Kharkivskoho universytetu povitrianykh syl im. I. Kozheduba. 2015;3(44):112–8.
4. Evdokymenko NM, Pesotskaia LA, Povstyanyy VA, Hlukhova NV. Korreliatsiya kyrlyanohrafycheskykh y byokhymycheskykh kharakterystyk na prymere akhylovoho sukhozhylyia. Valeolohiia: suchasnyi stan, napriamky ta perspektyvy rozvytku. Tezy dopovidei Kh111 mizhnarodnoi naukovo-praktychnoi konferentsii 9–11 kvitnia 2015 r. – Kharkov, 2015. Available from: <http://valeolog.net>.
5. Kirlian SD. Sposob polucheniya fotograficheskikh snimkov razlichnogo roda ob»yektov. Avt. svid. №106401, kl. G03V 41/00. Podano 5.09.1949. Opubl. 1.01.1957 g.
6. Korotkov KG. Osnovy GRV bioelektrografii. SPb. SPbGITMO (TU); 2001. 360 s.
7. Kuryk MV, Pesotskaya LA, Hlukhova NV, Evdokymenko NM. Kyrlyanohrafiya énerho-ynformatsyonnykh vzaymodeystviy vody. Dnepropetrovsk:Lytohrafi; 2015. 38 s.
8. Narodna i netradytsiyna medytsyna Ukrainy. 2003;1:26.
9. Pisots'ka LA, Mintser OP, Glukhova NV. Pristriy dlya reéstratsii zobrazhennya kirl'ian-svitinnya biológichnikh ob'ëktiv. Patent Ukraïni na korisnu model' №100879 víd 10.08.2015 r. Bul. №15. – 3 s.
10. Pesotskaya LA, Glukhova NV. Razrabotka metoda analiza geometricheskikh i yarkostnykh parametrov izobrazheniy gazorazryadnogo izlucheniya // Konferentsiya «Biofizicheskiye metody v klinicheskoy laboratornoy diagnostike» 3 iyulya 2015. S.-Peterburg; 2015. 6 s. Available from: <https://yadi.sk/d/6YiVh3pphvdJu>.
11. Pisots'ka LA, Glukhova NV, Povstyanyi VA, Évdokimenko NM, Chernenko GP. Porivnyal'niy analiz kirl'ianografichnogo svitinnya biológichnoï tkanini z biokhímichnimi protsessami. Medichna informatika ta inzheneriya. 2015;4:48–53.
12. Pisotska LA, Mintser OP, Hlukhova NV. Sposib vyznachennia stupenia koherentnosti stanu vody. Patent Ukrainy na vynakhid №112809, data podannia zaiavky 2.03.15 r., opubl. 25.10.16 r. Bul. №20.
13. Shevchenko IM. Ekspertni kryterii vstanovlennia terminu davnyiny smerti u piznomu postmortalnoho periodu [avtoreferat]. KMAPO; 1999. 21 s.

УДК 340.624.6:616-073.65

ОСОБЛИВОСТІ ГАЗОРОЗРЯДНОГО СВІТІННЯ РІДИНИ З АХІЛОВА СУХОЖИЛКА ТА ЗМІН ОКРЕМИХ ЇЇ КОМПОНЕНТІВ В ПІЗНЬОМУ ПОСТМОРТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ

Повстяний В. А., Пісоцька Л. А., Глухова Н. В., Євдокименко Н. М.

Резюме. Авторами проведено дослідження біологічної рідини з сполучної тканини (Ахілова сухожилку) в різні терміни посмертного періоду (від 2-х до 20 діб). Вивчали газорозрядне (ГР) світіння зразків, та біохімічним методом вміст в них окремих органічних та неорганічних речовин. Виявлено, що протягом посмертного періоду відбуваються зміни компонентів у біорідині з тканини Ахілового сухожилку, а їх співвідношення впливає на інтенсивність світіння (через вміст «вільної» води, яка приймає участь у хімічних реакціях та «зв'язаної» води у молекулярних комплексах). Для статистичної обробки ГР зображень крапель біорідини визначали цифрові дані медіан, різницю їх (різницю кількості пікселів, що відносилися до кожного діапазону яскравості, порівняно з попереднім). Також визначали відношення різниць для оцінки швидкості змін параметрів кірліанограм. Виявлені відмінності ГР-світіння біорідини з тканини Ахілового

сухожилку в групах що порівнювалися, можуть бути пояснені змінами концентрації в них речовин з різною хімічною активністю та змінами компонентів біохімічних реакцій, внаслідок процесів автолізу, що виникають помертвості в тканинах. Отримані результати, можуть мати практичне значення для судової медицини для вирішення питання, щодо визначення часу смерті (особливо у пізньому постмортальному періоді).

Ключові слова: давність смерті; газорозрядна візуалізація (ГРВ); ефект Кірліана; автоліз; Ахіловий сухожилок.

UDC 340.624.6:616-073.65

THE CHARACTERISTICS OF GAS-DISCHARGE GLOW OF A LIQUID FROM THE ACHILLES TENDON AND CHANGES OF INDIVIDUAL COMPONENTS IN THE LATE POSTMORTEM PERIOD
Povstyanyi V. A., Pesotskaya L. A., Glukhova N. V., Yevdokimenko N. M.

Abstract. Many techniques have been proposed to establish the time of death. Most of them do not apply in the late postmortem period. It is necessary to search for new methods, which based on the evaluation of well-known chemical and physical phenomena, but they have not previously been applied to solve this problem. The method of registering the effect of Kirlian (GDV method) refers to such methods. Earlier, one conducted studies that demonstrated changes in gas-discharge luminescence (GR) of Achilles tendon's tissue at different times of the postmortem period. It was also found, that changes in biochemical components last long after death. The method, which was proposed by us requires improvement.

The *aim* of the study is to identify the features of gas-discharge glow of biological fluid samples from the Achilles tendon at different times after death. It was conducted an analysis of changes in components in a biological fluid.

Materials and methods. The liquid from the Achilles tendon is extracted from the tendons of the corpses by compression in the press. The liquid was mixed with an isotonic solution in a ratio of 1: 4. Images were obtained on an X-ray film. They were then scanned and images of histograms were obtained. The intensity of the emission of droplets was estimated in the gray range. The whole interval was divided into 12 smaller parts. The analysis was carried out in Parts 1–7. The median brightness values (expressed in number of pixels) were used for further calculations. Biochemical examination of the liquid was carried out on devices, which used in the clinical laboratory. It was found that the fluid from the Achilles tendon tissue contains many components. The content of such substances as ALT, AST, Alkaline phosphatase, Amylase, total protein, albumin, bilirubin, urea, uric acid, sodium, potassium, iron is determined.

Discussion. Changes in the intensity of glow of the liquid from the Achilles tendon at different periods of the post-mortem period are observed. This phenomenon has reliably different digital parameters depending on the time that passed after death. On the 2nd day after death, an increase in the intensity of liquid glow in certain ranges was noted. This growth slows down after the 4th day, but after the 6th again arises. After a 10-day post-mortem period, there are minimal differences in the intensity of glow in different ranges. This indicates the formation of more uniform structures in the liquid, which have a close energy activity. An increase in the number of enzymes (ALT, AST) even after this period was noted. The amount of protein degradation products, as well as GGT, alkaline phosphatase and amylase decreased dramatically after 7–9 days after death. Changes in liquid's components are probably related to autolysis processes that trigger the onset of uncontrolled biochemical reactions. After depletion of the tissue substrate, inorganic components and simple substances accumulate. The glow's intensity of the fluid from the tendon changes in connection with the vibrations of these substances, which have different energy activity and are excited differently in the high-frequency field. The predominance of the relative stability of liquid's luminescence in different ranges 10 days after death is due to far-reaching processes of degradation of the organic components of the tissue. The loss of water (dehydration) affects the characteristics of the liquid glow similarly.

Conclusion. The method that is proposed can be used in forensic medicine to determine the time of death.

Keywords: prescription of death; GDV method; Kirlian's effect; autolysis; Achilles tendon.

Стаття надійшла 08.04.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.831-008-07-039.77

Сериков К. В.

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ И НИТРОКСИДЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМ НА СТАДИЯХ РАЗВИТИЯ ОБЩЕГО АДАПТАЦИОННОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

serikov@ua.fm

В работе была изучена динамика изменений показателей серотонинергической и нитроксидергической систем на стадиях развития общего адаптационного синдрома у больных с ишемическим инсультом, во время проведения интенсивной терапии.

Интенсивная терапия у критических больных с ишемическим инсультом может считаться эффективной, если на 3-ьи сутки заболевания достигнута стадия резистентности общего адаптационного синдрома. Уменьшение показателей серотонинергической и нитроксидергической систем, характеризует эффективность проводимой интенсивной терапии.

Ключевые слова: серотонинергическая и нитроксидергическая системы; общий адаптационный синдром; интенсивная терапия.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Данная работа является фрагментом НИР «Усовершенствование диагностики и разработка упреждающей энергоресурсостационарной протекции при церебральной дисфункции», № гос. регистрации ВН.Р. 03.25.09-12.

Введение. Общий адаптационный синдром, возникающий у больных с ишемическим инсультом в ответ на гипоксическое повреждение нейронов головного мозга, характеризуется сочетанием стереотипных реакций, которые обеспечивают организму пострадавших устойчивость не только к стрессорному агенту, но и к другим повреждающим факторам.

Общий адаптационный синдром (ОАС) протекает в три стадии:

Первая стадия – стадия «тревоги», представляет собой встряску всего организма и возникает, когда создается угроза гомеостазу. Стадия продолжается от 6 до 48 часов и, в свою очередь, состоит из подстадий шока и противошока.

Стадия «устойчивости» (адаптации или резистентности) наступает, если продолжающееся стрессорное воздействие сопоставимо с реакциями адаптации. Признаки, характерные для реакции

тревоги исчезают, а сопротивляемость организма становится выше нормы.

Если воздействие стрессора будет продолжаться или будет очень сильным, то адаптивные механизмы истощаются себя и наступает *третья стадия* – «истощения». Третья стадия ОАС не является обязательной, так как адаптация может завершиться и второй стадией, приведя к нормализации функций организма. Если же нет, то организм вступает в третью стадию. Трехфазная природа ОАС имеет большое практическое значение, поскольку показывает, что адаптационные возможности организма не безграничны и в условиях длительного стресса неизбежно наступает их истощение. При молниеносном развитии стресса, гибель организма может произойти и на первой стадии ОАС, вследствие шока [1].

Человеческий организм располагает рядом систем, препятствующих чрезмерной активации стрессовых механизмов и реализации повреждающих эффектов избыточных концентраций стресс-гормонов. Это так называемые стресс-лимитирующие механизмы. Стресс-лимитирующие системы могут быть подразделены на центральные, главная задача которых состоит в ограничении активации центральных звеньев стресс-системы, и периферические, действие которых направлено на повышение устойчивости клеточных структур и органов к повреждениям [2].

Серотонинергическая система принимает непосредственное участие в центральных стресс-лимитирующих механизмах. Под влиянием стресса усиливается образование этого медиатора в гипоталамусе, «голубом пятне» и в областях, тесно связанных с лимбической системой [3]. При этом, серотонин, как и опиаты, тормозит адренергические эффекты и обладает модулирующим эффектом в отношении боли [4].

Нитроксидергическая система участвует в регуляции стресс-реакции, препятствуя ее чрезмерной активации, оказывая воздействие как на ее центральные, так и на периферические звенья [5].

При стрессах, вызванных действием разных факторов, имеет место увеличение синтеза оксида азота, который способен ограничивать выброс гипотизарных стресс-гормонов, блокировать выброс катехоламинов из надпочечников и симпатических нервных окончаний. Оксид азота способен ограничивать повреждения при стресс-реакции путем подавления свободнорадикального окисления за счет повышения активности антиоксидантных ферментов и усиления экспрессии кодирующих их генов. Кроме того, оксид азота сам обладает антиоксидантными свойствами. При этом оксид азота активирует синтез цитопротекторных белков теплового шока, или стресс-белков, которые, как известно, являются важной системой защиты клеток от стрессорных повреждений. Оксид азота наряду с простагландинами группы Е и простаглицлином играет важную роль в предупреждении адгезии и агрегации тромбоцитов, что может определять его защитное действие при стрессорной активации тромбообразования у больных с ишемическим инсультом.

Продолжительность уравнивания структурных повреждений развертыванием ОАС, при проведении интенсивной терапии, может быть минимизирована 54 часами: 6 часов адаптационной стабилизации внутриклеточных структур для подготовки к регенерации и 48-часовой оптимальный период 2-х клеточных циклов. Таким образом, об эффективности проводимой интенсивной терапии можно судить, если стадия резистентности ОАС, обеспечивающая энергоструктурный баланс, будет достигнута на 3-тй постагрессивные сутки [6].

Цель исследования. Изучить динамику изменений показателей серотонинергической и нитроксидагической систем на стадиях развития общего адаптационного синдрома, у больных с ишемическим инсультом, во время проведения интенсивной терапии.

Материалы и методы исследования. Исследование проведено 16 больным с ишемическим

инсультом (средний возраст $62,5 \pm 2,8$ лет) в условиях отделения нейрореанимации «6-я городская клиническая больница» г. Запорожье. Из них мужчин 10 (62,5%) – средний возраст ($64,6 \pm 4,1$) лет; женщин – 6 (37,5%) – средний возраст ($59,0 \pm 2,3$) лет.

От каждого пациента или его родственника получено письменное согласие на проведение исследования, согласно рекомендациям этических комитетов по вопросам биомедицинских исследований, законодательства Украины об охране здоровья и Хельсинкской декларации 2000 г., директивы Европейского общества 86/609 об участии людей в медико-биологических исследованиях.

Контрольная группа представлена 14 добровольцами (средний возраст $35,1 \pm 2,7$) лет, из них мужчин 8 (57,2%) – средний возраст ($38,5 \pm 4,1$) лет; женщин – 6 (43,7%) – средний возраст ($42,8 \pm 3,6$) лет.

Тяжесть ишемического инсульта, оцениваемая по шкале тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS) соответствовала среднетяжелому мозговому инсульту ($9,3 \pm 0,5$ баллов) [7]. Достоверных различий по степени тяжести ишемического инсульта между мужчинами и женщинами не выявлено.

При оценке степени неврологического дефицита на 3-й день после госпитализации, на фоне проводимой интенсивной терапии [7], выявлена значимая положительная динамика у 10-ти пациентов.

У 4-х больных положительной динамики на фоне лечения не отмечалось. Двое пациентов умерли в отделении до 3-х суток после госпитализации (1 мужчина и 1 женщина), вследствие развития 3-й стадии ОАС (стадии истощения), смертность составила 12,5% от числа всех госпитализированных.

Результаты исследования и их обсуждение.

Как видно из таблицы, уровень серотонина, находился в границах нормальных значений, но на 1-е сутки (стадия тревоги) пребывания больных в отделении нейрореанимации превышал значения

Изменение показателей серотонинергической и нитроксидагической систем, у больных с ишемическим инсультом

Показатель, единицы измерения	Контрольная группа	Отделение нейрореанимации		
		Сутки 1	Сутки 2	Сутки 3
Серотонин, $\text{мкмоль} \times \text{л}^{-1}$ (границы нормы $0,02-2,00 \text{ мкмоль} \times \text{л}^{-1}$)	$0,27 \pm 0,02$	$0,30 \pm 0,06$	$0,25 \pm 0,04$	$0,26 \pm 0,07$
NO_2 , $\text{мкмоль} \times \text{л}^{-1}$ (границы нормы $1,5-25,0 \text{ мкмоль} \times \text{л}^{-1}$)	$5,81 \pm 0,35$	$6,24 \pm 0,74$	$5,66 \pm 0,77$	$3,16 \pm 0,64^*$
NO_3 , $\text{мкмоль} \times \text{л}^{-1}$ (границы нормы $7,5-70,0 \text{ мкмоль} \times \text{л}^{-1}$)	$13,53 \pm 1,16$	$12,34 \pm 1,78$	$14,20 \pm 1,85$	$11,75 \pm 1,78$
$\text{NO}_2 + \text{NO}_3$, $\text{мкмоль} \times \text{л}^{-1}$ (границы нормы $9,0-95,0 \text{ мкмоль} \times \text{л}^{-1}$)	$19,35 \pm 1,40$	$18,57 \pm 1,62$	$19,86 \pm 1,94$	$14,71 \pm 1,49^*$

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой.

контрольной группы. Со 2-х суток пребывания больных в отделении нейрореанимации и в дальнейшем, отмечалось уменьшение уровня серотонина, вследствие наступления стойкой стадии резистентности.

Показатели нитроксидергической системы, за исключением NO_2 ($\text{мкмоль} \times \text{л}^{-1}$) были ниже значений контрольной группы, хотя не выходили за рамки уровня нормы. Однако, начиная со 2-х суток лечения больных в отделении нейрореанимации и в дальнейшем, отмечалось уменьшение показателей нитроксидергической системы (NO_2 , $\text{мкмоль} \times \text{л}^{-1}$ и $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$, $\text{мкмоль} \times \text{л}^{-1}$), что носило статистически достоверный характер ($p < 0,05$) и характеризовалось развитием стабильной адаптивности.

Интенсивная терапия применялась согласно приказу Министерства здравоохранения Украины от 03.08.2012 № 602 «Унифицированный клинический протокол медицинской помощи – ишемический инсульт (экстренная, первичная, вторичная (специализированная) медицинская помощь, медицинская реабилитация)» и состояла из следующего алгоритма [7]:

1. Контроль витальных функций.
2. Обеспечение адекватного газообмена.
3. Оценка тяжести ишемического инсульта.
4. Дифференцирование подтипа ишемического инсульта.
5. Инфузионная терапия.
6. Коррекция гемодинамики:
 - 6.1 Коррекция гипертензии;
 - 6.2 Коррекция гипотензии.

7. Нейропротекция:
 - 7.1 Первичная нейропротекция;
 - 7.2 Вторичная нейропротекция.
8. Антиагрегантная терапия.
9. Антикоагулянтная терапия.
10. Коррекция гипертермии.
11. Антибактериальная терапия.
12. Поддержание нормогликемии:
 - 12.1 Коррекция гипергликемии;
 - 12.2 Коррекция гипогликемии.
13. Зондовое энтеральное питание.
14. Специфическая интенсивная терапия:
 - 14.1 Интенсивная терапия отека-набухания головного мозга;
 - 14.2 Системный тромболизис.

Выводы.

1. Интенсивная терапия у больных с ишемическим инсультом может считаться эффективной, если на 3-ьи сутки заболевания достигнута стойкая стадия резистентности.
2. Уменьшение показателей серотонинергической и нитроксидергической систем, на стадиях развития общего адаптационного синдрома, характеризует эффективность интенсивной терапии.

Перспективы дальнейших исследований.

Изучение динамики изменений показателей серотонинергической и нитроксидергической систем, на стадиях развития общего адаптационного синдрома, у больных с ишемическим инсультом, во время проведения интенсивной терапии, может быть перспективным и будет являться целью наших дальнейших исследований.

Литература

1. Порядин Г. В. Стресс и патология: Методическое пособие / Г. В. Порядин, Л. И. Зеличенко. – Москва, 2009. – 24 с.
2. Берсудский С. О. Избранные лекции по патофизиологии / С. О. Берсудский. – Саратов : Издательство СГМУ, 2004. – 304 с.
3. Порядин Г. В. Патофизиология – курс лекций: Учебное пособие / Г. В. Порядин, Ж. М. Салмаси, Ю. В. Шарпань [и др.]. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 592 с.
4. Чеснокова Н. П. Общая патология: Учебное пособие / Н. П. Чеснокова, В. В. Моррисон, Г. Е. Бриль. – Саратов : Издательство СМУ, 2002. – 263 с.
5. Манухина Е. Б. Депо оксида азота (NO) и его адаптивная роль в сердечно-сосудистой системе / Е. Б. Манухина, Г. Ф. Дауни, Р. Т. Маллет Р.Т. [и др.] // Патогенез. – 2012. – Т. 10, № 2. – С. 19–27.
6. Колесник Ю. М. Основы врачебной компетентности / Ю. М. Колесник, В. А. Туманский, Г. А. Шифрин. – Запорожье : Дикое Поле, 2013. – 374 с.
7. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги «Ішемічний інсульт» – Наказ МОЗ України № 602 від 3.08.2012 // Практична ангіологія. – 2013. – № 1. – С. 23–53.

References

1. Poryadin GV, Zelichenko LI. Stress i patologiya: Metodicheskoye posobiye. Moskva; 2009. 24 s.
2. Bersudskiy SO. Izbrannyye lektzii po patofiziologii. Saratov: Izdatel'stvo SGMU; 2004. 304 s.
3. Poryadin GV, Salmasi ZhM, Sharpan' YuV, i dr. Patofiziologiya – kurs lektsiy: Uchebnoye posobiye. Moskva: GEOTAR-Media; 2014. 592 s.
4. Chesnokova NP, Morrison VV, Bril' GE. Obshchaya patologiya: Uchebnoye posobiye. Saratov: Izdatel'stvo SMU; 2002. 263 s.
5. Manukhina YEB, Dauni GF, Mallet RT, i dr. Depo oksida azota (NO) i yego adaptivnaya rol' v serdechno-sosudistoy sisteme. Patogenez. 2012;10(2):19–27.

6. Kolesnik YuM, Tumanskiy VA, Shifrin GA. Osnovy vrachebnoy kompetentnosti. Zaporozh'ye: Dikoye Pole; 2013. 374 s.
7. Unifikovaniy klinichniy protokol medichnoy dopomogi «Ishemichniy insul't». Nakaz MOZ Ukraïni № 602 від 3.08.2012. Praktichna angiologiya. 2013;1:23–53.

УДК 616.831-008-07-039.77

ЗМІНА ПОКАЗНИКІВ СЕРОТОНІНЕРГІЧНОЇ ТА НІТРОКСИДЕРГІЧНОЇ СИСТЕМ НА СТАДІЯХ РОЗВИТКУ ЗАГАЛЬНОГО АДАПТАЦІЙНОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ З ІШЕМІЧНИМ ІНСУЛЬТОМ

Серіков К. В.

Резюме. В роботі була досліджена динаміка змін показників серотонінергічної та нітроксидергічної систем на стадіях розвитку загального адаптаційного синдрому, у хворих на ішемічний інсульт, під час проведення інтенсивної терапії.

Інтенсивна терапія у критичних хворих з ішемічним інсультом може вважатися ефективною, якщо на 3-тю добу захворювання досягнута стадія резистентності загального адаптаційного синдрому. Зменшення показників серотонінергічної та нітроксидергічної систем, характеризує ефективність інтенсивної терапії.

Ключові слова: серотонінергічна та нітроксидергічна системи; загальний адаптаційний синдром; інтенсивна терапія.

UDC 616.831-008-07-039.77

CHANGES OF INDICATORS OF SEROTONINERGIC AND NITROXIDERGIC SYSTEMS AT THE STAGES OF DEVELOPMENT OF THE GENERAL ADAPTATION SYNDROME IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE

Serikov K.

Abstract. The general adaptation syndrome that occurs in patients with ischemic stroke in response to hypoxic damage to neurons of the brain is characterized by a combination of stereotyped reactions that provides the body to the victims not only stability to the stressor agent, but also to other damaging factors.

It is now known that the serotonergic system participates in the central stress-limiting mechanisms, while the nitroxidergic system limits stress reactions, affecting both the central and peripheral links.

The aim of the study was to study the dynamics of changes in serotonergic system and nitroxidergic system, at the stages of general adaptation syndrome development, in patients with ischemic stroke, during intensive therapy.

16 critical patients with ischemic stroke were involved in the research (average age was $62,5 \pm 2,8$ years) under conditions of neuroreanimation. Among these patients 10 (62,5%) are of average age ($64,6 \pm 4,1$) years; among them women included 6 (37,5%) of the average age ($59,0 \pm 2,3$) years.

The control group is represented by 14 volunteers (average age $35,1 \pm 2,7$ years), among them 8 (57,2%) presented middle age ($38,5 \pm 4,1$); there were 6 (43,7%) women. The average age was ($42,8 \pm 3,6$) years.

The severity of ischemic stroke, assessed by the stroke scale of the National Institutes of Health Stroke Scale, coincided to a moderate cerebral stroke ($9,3 \pm 0,5$ points).

When assessing the degree of neurological deficiency on the 3-rd day after hospitalization, against the background of the intensive therapy conducted, a significant positive dynamics was revealed in 10 patients. Four patients had no positive dynamics on intensive therapy. Two patients died earlier 3 days after admission (1 man and 1 woman), mortality was 12,5% of all hospitalized.

Against the background of the intensive therapy level of serotonin, was within the limits of normal values, but on the 1st day of hospital stay in the department of neuroreanimation exceeded the values of the control group. In 2 days later, there was a decrease in the level of serotonin, due to the onset of a resistant stage of resistance.

The nitroxidergic system, with the exception of NO_2 ($\mu\text{mol} \times \text{L}^{-1}$), was lower than the control group, although it didn't go beyond the norm. However, from 2 days onwards, there was a decrease in the nitroxidergic system (NO_2 , $\mu\text{mol} \times \text{L}^{-1}$ and $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$, $\mu\text{mol} \times \text{L}^{-1}$) values, which was statistically significant ($p < 0,05$) and is characterized by the development of the stage of stable adaptation.

Thus, intensive therapy in patients with ischemic stroke can be considered effective if on the 3-rd day of the disease a stable stage of adaptability is achieved. The decrease in serotonergic and nitroxidergic systems, at the stages of development of the general adaptation syndrome is characterized by the efficiency of intensive therapy in patients with ischemic stroke.

Keywords: Serotonergic system; nitroxidergic system; general adaptation syndrome; ischemic stroke; intensive therapy.

Стаття надійшла 31.03.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 612.821:612.017:616-001.2

Сокол Е. Н., Ковалёв М. М., *Глоба А. А., Зленко В. В.

ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АДАПТАЦИИ К ЭЛЕКТРОМАГНИТНОМУ ИЗЛУЧЕНИЮ РАДИОЧАСТОТНОГО ДИАПАЗОНА У ЛЮДЕЙ С РАЗНЫМ ТИПОМ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков

*Украинский научно-исследовательский институт протезирования и реабилитации, Харьков

saninaelena29@mail.ru

В статье рассматривается влияние ЭМИ радиочастотного диапазона (ЭМИ РД) на психофизиологические особенности адаптации студентов-медиков к интенсивным интеллектуальным нагрузкам первых лет обучения в медицинском университете. По методике Крепелина оценивали эффективность умственной работоспособности и психического темпа. По отклонению индекса Кердо и индекса Хильдебранта от нормативных значений наблюдали степень рассогласования вегетативной регуляции висцеральных систем. В результате проведённого обследования студентов-медиков обоего пола (n=153) было обнаружено ослабление неспецифической резистентности облучаемого организма и повышение «цены» адаптации в зависимости от времени экспозиции ЭМИ радиочастотного диапазона.

Ключевые слова: психофизиологическое состояние; адаптация; электромагнитное излучение; тип вегетативной регуляции; биологический эффект.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Исследование было проведено в рамках НИР кафедры физиологии ХНМУ МЗ Украины «Особенности интегративных и вегетативных функций в процессе адаптации к интеллектуальным, эмоциональным и физическим нагрузкам», № гос. регистрации 0115U000239, 2015–2017 гг.

Введение. Особенностью современных условий жизнедеятельности человека является насыщенность окружающей среды разнообразными факторами, которые оказывают влияние на его физическое и психофизиологическое состояние, работоспособность и устойчивость к болезням. К числу таких факторов следует отнести электромагнитные волны, которые генерируются разнообразными источниками в промышленности, средствах связи, научных исследованиях, в медицине и в быту [8, 9, 10]. Широкое распространение ЭМИ и его стремительное проникновение во все сферы деятельности человека получило название

«электромагнитного смога», под которым понимают совокупность ЭМИ, возникающих во время работы сложного электромагнитного оборудования [2, 3, 4]. Биологически значимыми являются техногенные радиочастотные электромагнитные поля, а также низкочастотные поля, создаваемые воздушными линиями электропередач и подстанциями [1].

В результате взаимодействия организма с электрической составляющей ЭМИ могут возникать биологические эффекты трех типов: возбуждение, нагревание и процессы информационного взаимодействия (восприятие биосистемами электромагнитных излучений низкой интенсивности). Биофизические механизмы воздействия ЭМИ на биологические системы нельзя свести к нагреванию в высокочастотных полях и возбуждению в низкочастотных. В настоящее время внимание исследователей биологических эффектов ЭМИ сосредоточено на специфическом механизме воздействия информационной функции определённых спектров электромагнитных волн [5, 6].

Поэтому, одним из наиболее перспективных путей оптимизации жизнедеятельности человеческого организма в условиях «электромагнитного смога» является актуализация неспецифических резервов психофизиологической адаптации [7].

Целью исследования было выявление психофизиологических особенностей адаптации человеческого организма к хроническому действию ЭМИ радиочастотного диапазона и поиск способов повышения эффективности этих приспособительных реакций.

Материалы и методы исследования. В эксперименте приняли участие студенты 2-го курса медицинского университета в количестве 153 человек общей группы здоровья – практически здоровые, которые подписали добровольное согласие на проведение данного исследования согласно рекомендациям этических комитетов по вопросам биомедицинских исследований, законодательства Украины об охране здоровья и Хельсинкской дек-

ларации 2000 г., директивы Европейского общества 86/609 об участии людей в медико-биологических исследованиях.

С целью минимизации воздействия информационного стрессора на первом этапе эксперимента исследовали динамику тренировки умственной работоспособности у студентов-медиков первых лет обучения в медицинском университете. В течение I-III семестров проводилось психолого-педагогическое наблюдение за степенью систематизации накопления знаний студентами и качеством их усвоения с контролем эффективности умственной работоспособности и психического темпа по методике Крепелина. Психофизиологическое состояние личности определяли по уровню тревожности при тестировании по шкале Спилберга-Ханина. По отклонению индекса Кердо и индекса Хильдебранта от нормативных значений наблюдали степень рассогласования вегетативной регуляции висцеральных систем в процессе адаптации к интенсивным интеллектуальным нагрузкам. Адаптационный потенциал системы кровообращения вычисляли по индексу адаптационного потенциала сердечно-сосудистой системы (Р. М. Баевский и соавт., 1987.)

Результаты исследования и их обсуждение.

По результатам первого этапа эксперимента была определена группа студентов (84,7%), которые приняли участие во втором этапе. Студенты этой группы систематически поддерживали свои профессиональные знания на достаточном для выполнения программных задач уровне обучения. Они показали достоверную тенденцию повышения эффективности умственной работоспособности и снижения уровня психоэмоционального напряжения при выполнении интеллектуальных нагрузок. Для большей части студентов этой группы общая адаптационная реакция организма к длительному действию информационного стрессора определялась как приспособительная реакция тренировки.

Валидность второго этапа эксперимента обеспечивалась акцентуацией внимания студентов на исследовании механизмов адаптации к интеллектуальным нагрузкам. Истинную цель эксперимента не оглашали до момента его завершения. Неинвазивность методов исследования позволила, таким образом, максимально нивелировать погрешность мотивации достижения без правовых нарушений испытуемых.

Группу студентов второго этапа эксперимента на основе тестирования по разработанной анкете количественной самооценки времени суточной экспозиции ЭМИ РД распределились на три экспериментальные группы. 1-ю группу (11,8%) составили студенты с временем суточной экспозиции ЭМИ РД более 2-х часов. 67,3% составили студенты с

длительностью суточной экспозиции ЭМИ РД от 20-ти минут до 2-х часов (2-я группа). 20,9% составили студенты с длительностью суточной экспозиции ЭМИ РД менее 20-ти минут (3-я группа).

В результате проведенного второго этапа исследования, большую часть 1-й группы представляли парасимпатикотоники – 67,3%, со средним уровнем тревожности – 45,9% и сниженными показателями психического темпа и эффективности умственной работоспособности – 51,4% студентов. По данным научной литературы, при такой экспозиции ЭМИ РД в биологическом эффекте преобладает энергетическое взаимодействие с элементами биологической системы, что, предположительно, свидетельствует о напряжения механизмов адаптационных и приспособительных реакций и повышении «цены» адаптации.

Основу 2-й группы составляли симпатикотоники – 59,8%, с высоким уровнем тревожности – 39,7% и средними показателями психического темпа и эффективности умственной работоспособности – 72,4% студентов. При средней по времени длительности суточной экспозиции ЭМИ РД в биологическом эффекте энергетическое взаимодействие с элементами биологической системы снизилось, что, по-видимому, оптимизировало неспецифические механизмы адаптации организма и вызвало умеренное напряжение механизмов адаптационных и приспособительных реакций.

Основу 3-й группы студентов составляли нормотоники (уравновешенность симпатических и парасимпатических влияний) – 83,7%, с низким уровнем тревожности – 37,3% и высокими показателями психического темпа и эффективности умственной работоспособности – 89,4% студентов. При короткой экспозиции ЭМИ РД в биологическом эффекте энергетическое взаимодействие с элементами биологической системы достоверно снижено, что, предположительно, оптимизировало неспецифические механизмы адаптации организма и привело к качественному развитию неспецифических механизмов адаптационных и приспособительных реакций.

Выводы. В результате проведенного обследования студентов-медиков было обнаружено ослабление неспецифической резистентности облучаемого организма и повышение «цены» адаптации в зависимости от времени экспозиции ЭМИ радиочастотного диапазона. Эффективность процесса адаптации к действию ЭМИ РД зависит от индивидуальных психофизиологических особенностей личности человека и типа вегетативной регуляции висцеральных функций организма.

Значительное напряжения механизмов психофизиологической адаптации проявилось в группе

студентов с более 2-х часовой суточной экспозицией ЭМИ РД, что позволило отнести многоговорящих абонентов к группе риска развития симптомо-комплекса радиоволновой болезни.

Средняя по времени длительности (от 20-ти минут до 2-х часов) суточная экспозиция ЭМИ РД также вызывает напряжение регуляторных механизмов и меняет характер и силу ответной реакции облучаемого организма.

Однократные и непродолжительные воздействия ЭМИ РД вызывают развитие неспецифической

приспособительной реакции ЦНС как на раздражитель слабого типа.

Перспективность дальнейшего исследования заключается в повышении неспецифической резистентности организма и разработки многоплановых алгоритмов снижения «цены» адаптации к ЭМИ радиочастотного диапазона, так как на современном этапе развития науки, техники и медицины не существует способа обезопасить беспроводные технологии и эффективно экранироваться от антропогенного электромагнитного смога.

Литература

1. Гудина М. В. Сотовая связь: гигиеническая характеристика, биологическое действие, нормирование (обзор) / М. В. Гудина, Л. П. Волкотруб // Гигиена и санитария. – 2010. – № 4. – С. 38–42.
2. Думанский Ю. Д. Электромагнітне забруднення навколишнього середовища – сучасна гігієнічна проблема (підсумки та перспектива досліджень) / Ю. Д. Думанский, А. М. Сердюк, Б. Ю. Селезнев // Гіг. насел. місць. – 2003. – Вип. 42. – С. 195–204.
3. Евстафьев В. Н. Уровни электромагнитных излучений, создаваемые мобильными телефонами и другими носимыми радиопередающими устройствами (обзор литературы и собственных исследований) / В. Н. Евстафьев, С. А. Гоженко // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2014. – № 1 (35). – С. 46–57.
4. Либерман А. Н. Мобильный телефон как источник техногенного воздействия электромагнитных полей на население / А. Н. Либерман, С. Г. Денисов // Радиационная гигиена. – 2011. – Т. 4, № 4. – С. 16–21. DOI:10.21514/1998-426X-2011-4-4-16-21
5. Медико-биологические исследования электромагнитных полей диапазона радиочастот. Итоги и перспективы / [Каляда Т. В., Вишневский А. М., Городецкий Б. Н. и др.] // Медицина труда и пром. экол. – 2014. – № 9. – С. 5–11.
6. Михайлов Д. В. Вред базовых станций мобильной связи для здоровья человека / Д. В. Михайлов, И. Ю. Сердюков // Наука в информационном пространстве: Материалы VIII Международной научно-практической конференции. – Киев, 2012. – Т. 4. – С. 30–33.
7. Пряхин Е. А. Электромагнитные поля и биологические системы: стресс и адаптация / Е. А. Пряхин, А. В. Аклеев. – Челябинск : Полиграф-Мастер, 2011. – 240 с.
8. Суворов И. М. Клинический мониторинг в зонах воздействия электромагнитных полей радиочастотного диапазона / И. М. Суворов // Медицина труда и пром. экол. – 2013. – № 2. – С. 14–17.
9. Ahamed V. I. Effect of mobile phone radiation on heart rate variability / V. I. Ahamed, N. G. Karthick, P. K. Joseph // Comput. Biol. Med. – 2008. – Vol. 38. – P. 709–712.
10. Jauchem J. R. Effects of low-level radio-frequency (3 kHz to 300 GHz) energy on human cardiovascular, reproductive, immune, and other systems: a review of the recent literature / J. R. Jauchem // Int. J. Hyg. Environ. Health. – 2008. – Vol. 211. – P. 1–29.

References

1. Gudina MV, Volkotrub LP. Sotovaja svjaz': gigienicheskaja harakteristika, biologicheskoe dejstvie, normirovanie (obzor). Gigiena i sanitarija. 2010;4:38–42.
2. Dumanskyj YuD, Serdiuk AM, Seleznev BYu. Elektromahnitne zabrudnennia navkolyshn'oho seredovyscha – suchasna hihienichna problema (pidsumky ta perspektiva doslidzhen'). Hih nasel mists'. 2003; 42:195–204.
3. Evstaf'ev VN, Gozhenko SA. Urovni jelektromagnitnyh izluchenij, sozdavaemye mobil'nymi telefonami i drugimi nosimymi radioperedajushhimi ustrojstvami (obzor literatury i sobstvennyh issledovanij). Aktual'nye problemy transportnoj mediciny. 2014;1(35):46–57.
4. Liberman AN, Denisov SG. mobile phone as a source of artificial exposure of electromagnetic fields on the population. Radiatsionnaya Gygiyena. Radiation Hygiene. 2011;4(4):16–21. (In Russ.) DOI:10.21514/1998-426X-2011-4-4-16-21
5. Kaljada TV, Vishnevskij AM, Gorodeckij BN, i dr. Mediko-biologicheskije issledovanija jelektromagnitnyh polej diapazona radiochastot. Itogi i perspektivy. Medicina truda i prom jekol. 2014;9:5–11.
6. Mihajlov DV, Serdjukov IJu. Vred bazovyh stancij mobil'noj svjazi dlja zdorov'ja cheloveka. Nauka v informacionnom prostranstve: Materialy VIII Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii. Kyiv, 2012;4:30–33.
7. Prjahin EA, Akleev AV. Jelektromagnitnye polja i biologicheskije sistemy: stress i adaptacija. Cheljabinsk: Poligraf-Master; 2011. 240p.

8. Suvorov IM. Klinicheskij monitoring v zonah vozdejstvija jelektronnym polej radiochastotnogo diapazona. Medicina truda i prom jekol. 2013;2:14–7.
9. Ahamed VI, Karthick NG, Joseph PK. Effect of mobile phone radiation on heart rate variability. Comput Biol Med. 2008;38:709–12.
10. Jauchem JR. Effects of low-level radio-frequency (3 kHz to 300 GHz) energy on human cardiovascular, reproductive, immune, and other systems: a review of the recent literature. Int J Hyg Environ Health. 2008;211:1–29.

УДК 612.821:612.017:616-001.2

ПСИХОФІЗІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ АДАПТАЦІЇ ДО ЕЛЕКТРОМАГНІТНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ РАДІОЧАСТОТНОГО ДІАПАЗОНУ У ЛЮДЕЙ З РІЗНИМ ТИПОМ ВЕГЕТАТИВНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ

Сокол О. М., Ковальов М. М., Глоба О. А., Зленко В. В.

Резюме. У статті розглядається вплив ЕМВ радіочастотного діапазону (ЕМВ РД) на психофізіологічні особливості адаптації студентів-медиків до інтенсивних інтелектуальних навантажень перших років навчання в медичному університеті. За методикою Крепеліна оцінювали ефективність розумової працездатності та психічного темпу. За відхиленнями індексу Кердо та індексу Хільдебранта від нормативних значень спостерігали ступінь узгодженості вегетативної регуляції вісцеральних систем. В результаті проведеного обстеження студентів-медиків обох статей (n=153) було виявлено ослаблення неспецифічної резистентності організму, який опромінювався, і підвищення «ціни» адаптації в залежності від часу експозиції ЕМВ радіочастотного діапазону.

Ключові слова: психофізіологічний стан; адаптація; електромагнітне випромінювання; тип вегетативної регуляції; біологічний ефект.

UDC 612.821:612.017:616-001.2

PSYCHO-PHYSIOLOGICAL PECULIARITIES OF ADAPTATION TO ELECTROMAGNETIC RADIATION OF RADIOFREQUENCY WAVE BAND IN PEOPLE WITH DIFFERENT TYPES OF AUTONOMIC REGULATION

Sokol E. N., Kovalyov M. M., Hloba A. A., Zlenko V. V.

Abstract. The aim of research was to study the psycho-physiological peculiarities of human organism's adaptation to chronic influence of electromagnetic radiation of radiofrequency wave band (EMR RWB). Complex experimental examination of students of Kharkiv National Medical University aged 17–20 from general health group was done. All examined people gave their voluntary consent for participation in research. Anxiety level and psycho-physiological state of personality was determined using Spielberg-Hanin scale, efficiency of general adaptive reaction was evaluated by calculation of indices of Kerdo and Hildebrandt.

Formation of experimental groups in the 1st stage of research was based on evaluation of training dynamics of intellectual workability with the aim of minimization of informational stressor influence on medical students during the first years of study in Medical University. Research of efficiency of general adaptive reaction revealed that in young healthy people there is no significant prevalence of sympathetic or parasympathetic tone both in state of rest and in response to functional tests. Based on results of the 1st stage of the experiment a group of students that systematically maintained their professional knowledge on the level sufficient for execution of program tasks of study was determined. They demonstrated reliable tendency of increase of mental labor efficiency and decrease of psycho-emotional stress under intellectual and physical exertion. For most of students of that group (84,7%) general adaptive reaction of the organism to prolonged influence of informational stressor was determined as adaptive training reaction.

That group of students took part in the second, main stage of the experiment, in which the psycho-physiological peculiarities of adaptation to chronic influence of EMR RWB in people with different types of autonomic regulation of organism's visceral functions was studied. Based on results of the questionnaire, those students were divided into 3 groups depending on duration of daily exposure to EMR RWB. Results demonstrated that I group (11,8% with daily exposure to EMR RWB more than 2 hours) mainly consisted of students with parasympathetic type of autonomic regulation of visceral functions – 67,3%, medium level of anxiety – 45,9% and lowered parameters of psychic tempo and intellectual workability efficiency – 51,4%. II group (67,3% with exposure duration from 20 min to 2 h) included mainly students with sympathetic type of autonomic regulation – 59,8%, high anxiety level – 39,7% and medium indices of psychic tempo and intellectual workability efficiency – 72,4%. III group (20,9% with exposure duration less than 20 min) consisted of students with normal type of auto-

onomic regulation – 83,7%, low level of anxiety – 37,3% and high parameters of psychic tempo and intellectual efficiency – 89,4%.

Results of the experiment allowed proving of scientific literature about prevalence of energetic or informational interaction of EMR with elements of biological system depending on exposure duration to EMR RWB. Single and short-term EMR RWB influence causes the development of non-specific adaptive reaction to irritant of weak type. Significant stress of psycho-physiological adaptation mechanisms was revealed in group of students with EMR RWB exposure longer than 2 hours that allowed considering multiply talking cell phone subscribers among group of risk of asthenic or asthenic-autonomic syndrome of radiofrequency disease development. EMR RWB significantly changes the character and strength of response reaction of irradiated organism leading to strain of regulatory mechanisms even due to medium-term (20 min to 2 hours) daily exposure to EMR RWB. Individual psycho-physiological state of personality and features of autonomic regulation reactivity may insignificantly increase or decrease adaptation efficiency to EMR RWB. Therefore, weakening of non-specific resistance of radiation-exposed organism increases the «price» of adaptation to natural environmental factors.

Keywords: psycho-physiological state; adaptation; electromagnetic radiation; type of vegetative regulation; biological effect.

Стаття надійшла 30.03.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 612.59:613.11:613.73

Сомкина Е. А., Чеснакова Д. Д., Глоба Н. С., Ващук Н. А.

АДАПТАЦИЯ ЛИЦ С РАЗНЫМ УРОВНЕМ МЕТЕОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ФИЗИЧЕСКИМ НАГРУЗКАМ

Харьковский национальный медицинский университет

tsarenkons@gmail.com

В данной статье приведены результаты исследования адаптационных реакций сердечно-сосудистой системы организма при физической нагрузке. В результате анкетирования студентов медицинского университета была обнаружена группа людей, реагирующих на изменения метеорологических условий. При оценке полученных результатов были выделены две группы испытуемых с низким и средним уровнем метеочувствительности. Для определения особенностей адаптации к физической нагрузке проведена велоэргометрия с использованием дозированных нагрузок. На основе проведенного исследования гемодинамических показателей был проведен анализ соответствующих величин – минутного объема крови и должного минутного объема крови. Выявлены и обоснованы определенные отклонения от нормы. Особое внимание в статье уделено переносимости физической нагрузки и особенностям восстановительного периода.

Ключевые слова: метеочувствительность; метеопатические реакции; адаптация к физической нагрузке; сердечно-сосудистая система.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Работа выполнена в рамках НИР «Особенности интегративных и вегетативных функций в процессе адаптации к интеллектуальным, эмоциональным и физическим нагрузкам», № гос. регистрации 0115U000239.

Введение. Метеочувствительность довольно широко распространена среди населения земного шара. На сегодняшний день около 75% людей реагирует на непривычные климатические условия: перепады атмосферного давления, магнитные бури, влажность и температура, концентрация кислорода и т.д. Особенностью этих реакций является то, что они возникают вследствие ослабленных механизмов адаптации, снижении иммунитета или наличии хронических заболеваний. Однако метеочувствительность – это лишь симптом, указывающий на то, что в организме возможны отклонения, ведь абсолютно здоровые люди на погоду не реагируют. По данным ВОЗ заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) являются наиболее

распространенными и занимают первое место в мире, что достаточно освещено в доступной нам литературе, при этом отмечено, что геофизические возмущения вызывают у ослабленных или больных людей метеопатические реакции, оказывающие значительный вклад в формирование многих патологических процессов. В первую очередь это касается развития дизадаптивных и патологических расстройств со стороны сердечно-сосудистой системы.

Вместе с тем распространенность повышенной реактивности на смену метеофакторов и геомагнитной обстановки среди современной молодежи представляется малоизученной. Кроме метеофакторов, одним из естественных факторов риска для здоровья человека является геомагнитные возмущения (магнитные бури), нарушающие временную последовательность информационных сигналов, которые организм использует для согласования биоритмов с окружающей средой [5].

Целью данного исследования было выявление особенностей адаптационных реакций ССС к физическим нагрузкам у лиц с разным уровнем метеочувствительности.

Материалы и методы исследования. Обследовано 115 студентов второго курса ХНМУ в возрасте 18–20 лет. Данные о геомагнитной активности были получены на официальном сайте Института земного магнетизма. В день проведения анкетирования геомагнитная обстановка оценивалась как слабо возмущенная. Вследствие анализа проведенного анкетирования студентов было установлено, что на изменение погодных условий реагируют 50 человек (57%) опрошенных, среди которых 22 практически здоровых лиц с низким уровнем метеочувствительности, а также 28 человек со средним уровнем метеочувствительности.

Исследование проведено с соблюдением основных биоэтических положений Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине (от 04.04.1997 г.), Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения научных медицинских исследований с участием человека (1964–2008 гг.), а также приказа МЗ Украины № 690 от 23.09.2009 г.

Для изучения гемодинамических показателей исследовали частоту сердечных сокращений (ЧСС уд/мин), измеряли систолическое (АДс, мм рт. ст.) и диастолическое артериальное давление (АДд, мм рт. ст.) по методу Н. С. Короткова, пульсовое давление (АДп, мм рт. ст.) и среднединамическое давление (АДср, мм рт. ст.) рассчитывали по стандартным формулам.

Для выявления особенностей адаптации ССС к физической нагрузке у лиц с разной степенью выраженности метеочувствительности проводили велоэргометрию с использованием дозированных нагрузок мощностью 200 Вт при скорости педалирования 60 об/мин. и индивидуальной максимальной продолжительности нагрузки [4]. Обследование проводилось в условиях изоляции от холода, ветра и атмосферных осадков, постоянной освещенности в течение дня, стабильной влажности, при температуре 23 °С.

Расчет систолического объема (СО), минутного объема крови (МОК), общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС), должного минутного объема крови (ДМОК), должного общего периферического сопротивления сосудов (ДОПСС) проведен по стандартным формулам.

Определялись средние арифметические значения гемодинамических показателей. По полученным данным проводился корреляционный анализ, а также обработка результатов путем применения пакета прикладных программ «MS Excel 2010».

Результаты исследования и их обсуждение.

Физическая нагрузка является одним из наиболее значительных факторов, влияющих на ССС. Адаптация ССС к физическим нагрузкам связана с развитием функциональных изменений, которые обеспечивают эффективное и менее затратное расходование энергии при мышечном сокращении. Срочная адаптация осуществляется с помощью работы вегетативной нервной системы. Повышается активность деятельности различных компонентов функциональной системы, которая обеспечивает выполнение мышечной работы. Организм реагирует на физическую нагрузку увеличением ЧСС, МОК, АД, а также уровня вентиляции легких и потребления кислорода [1].

Для сравнения лиц с разной степенью выраженности метеочувствительности мы исследовали состояние организма в покое, после физической нагрузки, а также особое внимание обратили на показатели восстановительного периода.

Как было отмечено выше, способом дозированной физической нагрузки был выбран велоэргометр. Для получения гемодинамических показателей измеряли АД и ЧСС до физической нагрузки, непосредственно после нагрузки и через 5 минут после ее прекращения для оценки периода восстановления. Физическая нагрузка вызвала у исследуемых учащенное сердцебиение, умеренное повышение АД, увеличение работы сердца по доставке обогащенной кислородом крови к работающим мышцам и, соответственно, повышение потребности миокарда в кислороде. Результаты исследований приведены в **таблице**.

Результаты оценки исходных данных студентов в покое показали, что у группы с низким уровнем метеочувствительности СОср составило 55 мл, МОКср = 3,75 л, ОПССср = 2146 дин. с. см⁻⁵; в группе со средним уровнем метеочувствительности СОср = 56,1 мл, МОКср = 4,21 л, ОПССср = 1846,1 дин. с. см⁻⁵. Данные показатели в обеих группах находятся в пределах нормы, а большее значение МОК у лиц со средним уровнем метеочувствительности объясняется меньшим сопротивлением сосудистой стенки и облегчением сердечного выброса.

Подобная динамика наблюдается и при анализе гемодинамических показателей непосредственно после физической нагрузки: у лиц с низким уровнем метеочувствительности СОср составил 68,7 мл, МОКср = 6,5 л, ОПССср = 1070,7 дин. с. см⁻⁵; в группе со средним уровнем метеочувствительности СОср = 69,7 мл, МОКср = 9,3 л, ОПССср = 946,02 дин. с. см⁻⁵.

В периоде восстановления были выявлены существенные различия. В группе с низким уровнем метеочувствительности наблюдалось полное восстановление значений показателей до исходных: СОср = 56,8 мл, МОКср = 4,5 л, ОПССср = 1759,8 дин. с. см⁻⁵. В группе со средним уровнем

Показатели гемодинамики у лиц с разным уровнем метеочувствительности в состоянии покоя, после физической нагрузки и в периоде раннего восстановления

Метеочувствительность	Расчетные показатели до нагрузки			Расчетные показатели после нагрузки			Расчетные показатели в периоде восстановления			МОК/ДМОК	ОПСС/ДОПСС
	СО	МОК	ОПСС	СО	МОК	ОПСС	СО	МОК	ОПСС		
Группа											
Низкий уровень метеочувствительности	55,041	3,75	2146,5	68,74	6,55	1070,67	56,8	4,5	1759,8	111,88	84,8
Средний уровень метеочувствительности	56,089	4,21	1846,1	69,73	9,27	946,024	59,2	5,05	1592	148,16	58,956

метеочувствительности $CO_{\text{ср}} = 59,2$ мл, $МОК_{\text{ср}} = 5,05$ л, $ОПСС_{\text{ср}} = 1592$ дин.с.см⁻⁵. Подобное повышенное значение CO свидетельствует о неадекватности активности парасимпатической нервной системы. Восстановление показателей ССС у лиц со средним уровнем метеочувствительности произошло в течение 20 минут, что свидетельствует об ухудшении адаптации ССС к физической нагрузке и может быть следствием повышенной чувствительности к погодным колебаниям.

При сравнении соотношения МОК/ДМОК выявлены значительные различия в полученных результатах между исследуемыми группами. Фактическая величина МОК в норме не должна отличаться от ДМОК более чем на 10% [3]. Наши исследования метеозависимых людей показали некоторые отклонения от этой нормы. В группе с низкой метеочувствительностью, мы видим, что в рамки нормы МОК/ДМОК попадает 50% испытуемых ($100\% \pm 10\%$). У 40% исследуемых это соотношение превышает норму на 35%, что было обусловлено повышением ЧСС, среднее значение которого составило 90 уд/мин. Остальные 10% исследуемых составили группу людей, у которых показатель МОК/ДМОК ниже нормы.

Проведенный анализ показателей у группы со средним уровнем метеочувствительности показал значительное превышение указанной нормы МОК/ДМОК у 90% исследуемых и лишь у 10% этот показатель не превышает пределы физиологических

колебаний. Это свидетельствует о неадекватности деятельности ССС напряженности обменных процессов.

Выводы и перспективы дальнейших исследований. У лиц со средним уровнем метеочувствительности адаптация сосудистой системы происходит в основном не за счет сосудистого компонента, а за счет сердечного [3]. Восстановление у этих лиц замедлено за счет сердечной деятельности, ЧСС и CO , которые не успевают восстановиться до исходных показателей вследствие неадекватности активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Соответственно, хотя все показатели в пределах нормы, переносимость физической нагрузки у лиц со средним уровнем метеочувствительности хуже – менее эффективна и более затратная. Подобные изменения у лиц юношеского возраста, в котором метеочувствительность встречается гораздо реже прочих категорий населения, а также увеличение распространенности и повышение уровня метеочувствительности и выраженности метеопатических реакций при недостаточно их изученности обуславливают необходимость дальнейшего и более подробного изучения данной проблемы. Только в случае глубокого понимания механизмов, приводящих к развитию метеозависимости, возможно создание адекватных способов профилактики, которые улучшат состояние здоровья и качество жизни метеочувствительных лиц.

Литература

1. Берёзов В. М. Адаптация сердечно-сосудистой системы к значительным физическим нагрузкам и клинические методы оценки [Электронный ресурс] / В.М. Берёзов. – Доступно : <http://newests.narod.ru/2/nma7.htm>.
2. Большаков С. В. Гемодинамические характеристики и их коррекция средствами физической культуры у студентов вуза / С. В. Большаков // Издание ТулГУ. Физическая культура. Спорт. – 2013. – Вып. 1. – С. 14–18.
3. Евлахов В. И. Основы физиологии сердца / В. И. Евлахов, А. П. Пуговкин, Т. Л. Рудакова, Л. Н. Шалковская. – СПб.: Спец.Лит., 2015. – 336 с.
4. Егоров В. Н. Методология современных технологий диагностики здоровья человека / В. Н. Егоров // Известия ТулГУ. Серия: Физическая культура и спорт. – 2006. – Вып. 1. – С. 97–105.
5. Иванушкина Н. Ф. Нормирование физических нагрузок для студентов с ослабленным здоровьем в периоды неблагоприятных геомагнитных условий / Н. Ф. Иванушкина // Издание ТулГУ. Физическая культура. Спорт. – 2013. – Вып.1. – С. 64–69.
6. Уховский Д. М. Некоторые патогенетические механизмы дезадаптации у метеозависимых больных гипертонической болезнью и профилактика синдрома барометеочувствительности на Крайнем Севере / Д. М. Уховский, В. Ю. Терза, Т. М. Беликова // СИСП. – 2013. – № 4 (24). – С. 1–40.

References

1. Beryozov VM. Adaptatsiya serdechno-sosudistoy sistemy k znachitel'nym fizicheskim nagruzkam i klinicheskiye metody otsenki. Available from: <http://newests.narod.ru/2/nma7.htm>.
2. Bol'shakov S.V. Gemodinamicheskiye kharakteristiki i ikh korrektsiya sredstvami fizicheskoy kul'tury u studentov vuza. Izdaniye TulGU. Fizicheskaya kul'tura. Sport. 2013;1:14–18.
3. Yevlakhov VI, Pugovkin AP, Rudakova TL, Shalkovskaya LN. Osnovy fiziologii serdtsa. Sp.B.: Spets.Lit.; 2015. 336 s.
4. Yegorov VN. Metodologiya sovremennykh tekhnologiy diagnostiki zdorov'ya cheloveka. Izvestiya TulGU. Seriya: Fizicheskaya kul'tura i sport. 2006;1:97–105.

5. Ivanushkina NF. Normirovaniye fizicheskikh nagruzok dlya studentov s oslablennym zdorov'yem v periody neblagopriyatnykh geomagnitnykh usloviy. Izdaniye TulGU. Fizicheskaya kul'tura. Sport. 2013;1:64–69.
6. Ukhovskiy DM, Tegza VYu, Belikova TM. Nekotoryye patogeneticheskiye mekhanizmy dezadaptatsii u meteozavisimyykh bol'nykh gipertonicheskoy boleznyu i profilaktika sindroma barometeochuvstvitel'nosti na Kraynem Severe. SISP. 2013;4(24): 1–40.

УДК 612.59:613.11:613.73

АДАПТАЦІЯ ОСІБ З РІЗНИМ РІВНЕМ МЕТЕОЧУТЛИВОСТІ ДО ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕНЬ

Сомкіна Є. А., Чеснакова Д. Д., Глоба Н. С., Ващук М. А.

Резюме. В даній статті досліджено адаптаційні реакції серцево-судинної системи організму до фізичних навантажень. В результаті анкетування студентів медичного університету була виявлена група людей, що реагують на зміни метеорологічних умов. Оцінкою отриманих результатів було виділено дві групи досліджуваних з низьким і середнім рівнем метеочутливості. Для визначення особливостей адаптації до фізичного навантаження проведена велоергометрія з використанням дозованих навантажень. На основі проведеного дослідження гемодинамічних показників був проведений аналіз відповідних величин – хвилинного обсягу крові і належного хвилинного обсягу крові, а також загального периферійного опору судин і належного периферійного опору судинного русла. Виявлено та обґрунтовано певні відхилення від норми. Особливу увагу в статті звернено на переносимість фізичного навантаження і особливості відновного періоду.

Ключові слова: метеочутливість; метеопатичні реакції; адаптація до фізичних навантажень; серцево-судинна система.

UDC 612.59:613.11:613.73

ADAPTATION OF PEOPLE WITH DIFFERENT METEOSENSITIVITY LEVELS TO PHYSICAL EXERTION

Somkina E. A., Chesnakova D. D., Hloba N. S., Vaschuk N. A.

Abstract. This article examines the adaptive response of the body's cardiovascular system (CVS) to physical activity. The choice of this theme for research is associated with the development of meteopathological reactions, which have a significant contribution to the formation of many pathological processes. This primarily concerns with the development of disadaptive and pathological disorders of the cardiovascular system. Cardiovascular diseases are the most common and they are sufficiently presented in the available literature, but adaptive reactions of the CVS to meteorofactors are insufficiently explored to date. Physical activity is one of the most significant factors which affect the state of the CVS. It increases the activity of various components of a functional system that enforces muscular work. The examination discovered a group of people that respond to changes in meteorological conditions among the students of Medical University. Based on obtained results, there were two groups such as with low and average levels of meteopathy. The definition of features of adaptation to physical activity was conducted by cardiac stress test with graduated physical exercise. Arithmetic mean values of hemodynamic parameters were obtained. According to these parameters the correlation analysis was conducted, as well as the processing of the results with a view of their further comparison. In order to compare people with varying degrees of severity of meteopathy, the body state was studied at rest, after physical activity, as well as special attention was drawn to indicators of recovery period. Each stage of this study involves a comparison of individuals with varying degrees of meteopathy and justification of changes in these indicators. On the basis of the conducted research of hemodynamic parameters the analysis of the following values was carried out – minute blood volume and proper minute blood volume, total peripheral resistance of vessels and proper total peripheral resistance of vessels. The basis for this research is the comparison ratio of small blood volume and proper small blood volume for the purpose of demonstration of differences in adaptive responses of the heart in different groups in the period of recovery. Some deviation from the norm has been identified and justified. The article provides the calculation data of the deviations mentioned above and their occurrence is specified. Special attention is paid to tolerance of physical activity and features of the recovery period. Research data allowed concluding about the duration and effectiveness of rehabilitation period in patients with different levels of sensitivity to weather fluctuations.

Keywords: meteosensitivity; meteopathic reactions; adaptation to physical activity; cardiovascular system.

Стаття надійшла 06.04.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування.

УДК 612.821:159.944

Чернобай Л. В., *Макарова К. М.

ДОСЛІДЖЕННЯ МІЖСИСТЕМНОЇ ІНТЕГРАЦІЇ В ПРОЦЕСІ АДАПТАЦІЇ ДО ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТРЕСУ В УМОВАХ ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕНЬ

Харківський національний медичний університет
*Комунальний заклад охорони здоров'я «Обласна клінічна лікарня –
Центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф», м. Харків

physiologykhnmu@ukr.net

У статті наведені сучасні дані про дослідження фізіологічних механізмів розвитку стійкості до психоемоційного стресу, який виникає у студентів-медиків у динаміці навчання у ВНЗ (перші три курси).

Показано, що розвиток адаптаційного синдрому в цих умовах значною мірою залежить від швидкості формування і ступеня вираженості міжсистемної інтеграції в кардіореспіраторній системі. Ця залежність особливо проявляється на тлі фізичного навантаження (робота на велоергометрі до відмови). Виявлено варіабельність стабільності розвитку адаптації (3 стадії).

Ключові слова: адаптація; психоемоційний стрес; кардіореспіраторна система; інтелектуальна працездатність.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження було проведено у рамках НДР кафедри фізіології ХНМУ «Особливості інтегративних та вегетативних функцій в процесі адаптації до інтелектуальних, емоційних та фізичних навантажень», № держ. реєстрації 0115U000239, термін виконання 2015–2017 рр.

Вступ. Розуміння фізіологічних основ стійкості до емоційного (психоемоційного) стресу і вироблення теоретичного обґрунтування засобів її підвищення ускладнюються тим, що відомі в теперішній час механізми адаптації до стресових впливів у значній мірі відносяться до вузького кола експериментальних умов, що обмежує інтерпретацію отриманих результатів ті їх клінічну екстраполяцію. Не менш обмежуюче значення має те, що звичайно ігнорується: комплексний характер дії середових факторів: соціальні фактори, що утворюють нервово-психічне напруження (стрес), яке у теперішній час набуло хронічний стан, а також еволюційно незвичні впливи техногенного походження [1–3].

Перспективним шляхом вивчення функціонального стану організму є оцінка його цілісності, єдності та узгодженості механізмів регуляції. Разом з тим, дані, що є у теперішній час, мають однобічний характер, орієнтовані на оцінку стану лише одної

системи (частіше за все серцево-судинної); міжсистемна інтеграція, єдність організму як цілого залишаються за межами інтересів дослідників, хоча якраз цілісність організму є основою успішної адаптації до факторів навколишнього середовища.

Мета дослідження. Попередні дослідження впливу психоемоційного стресу у студентів-медиків у стані показали динамічний і багатофакторний характер адаптації до навчального навантаження [4]. Але з метою більш поглибленого визначення закономірностей адаптації, що приховані у стані спокою, у цьому дослідженні застосовувалося фізичне навантаження до відмови (визначення фізичної витривалості).

Матеріали та методи дослідження. Об'єктом дослідження були студенти-дівчата основної групи I–III курсів. Дослідження проведено в умовах навчального процесу, що імітувало психоемоційне навантаження динамічного характеру.

Студентки, що вступили до I-го курсу медичного університету складали контрольну групу. До складу експериментальних груп входили студентки I, II та III-х курсів, обстеження яких проводили наприкінці навчального року. Вивчення особливостей міжсистемної інтеграції кардіореспіраторної системи організму та інтегративної діяльності мозку проводили під час обстеження за визначеною схемою. Для цього була розроблена індивідуальна карта обстежуваного, яка відображала параметри функцій, що досліджували та реєстрували, а також антропометричні дані у вихідному стані та після фізичного навантаження.

Фізичне навантаження створювали під час роботи на велоергометрі до відмови. В дослідженні був використаний велоергометр ЕРГ-3 постійної міцності 200 Вт з частотою обертання педалей 60 Гц.

У студентів досліджували показники гемодинаміки – частоту пульсу пальпаторно; артеріальний тиск (сistolічний, діастолічний, пульсовий, середній) за методом Н. С. Короткова. Для дослідження вегетативних показників на підставі наведених лі-

тературних джерел визначали частоту дихання, функціональні дихальні проби Штанге (затримка дихання на вдиху) та Генча (затримка дихання на видиху).

Для аналізу міжсистемних взаємовідносин серцево-судинної та респіраторної систем розраховували «індекс сполучення» (IC), як відношення частоти серцевих скорочень (ЧСС) до частоти дихання (ЧД). Розрахунок робили у вихідному стані одразу після закінчення фізичного навантаження.

Був досліджений стан інтелектуальної працездатності та стійкості уваги в умовах тесту коректурної проби. Її показниками були загальний відсоток виповненої роботи, кількість помилок за 2 хвилини тесту, а також за кожну хвилину. В обстеженні приймали участь 217 студенток ХНМУ. Обстеження проводили на початку занять (контрольна група), а потім наприкінці 1-го, 2-го та 3-го курсів (основна група).

Дослідження проведено з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.), а також наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Результати дослідження та їх обговорення.

Дослідження показників інтегративних функцій мозку у стані спокою, проведене перед початком занять на 1-му курсі, показало, що весь контингент обстежених по загальному обсягу виконаної за 2 хвилини інтелектуальної роботи за даними коректурної проби, може бути розподілений на три групи. I-а група – низька працездатність, обсяг виконаної роботи не перевищував 30 % ($26,48 \pm 1,7\%$). II-а група – середня працездатність, обсяг виконаної роботи перевищував 30 % ($33,4 \pm 2,36\%$) і III-а група – висока працездатність, обсяг виконаної роботи перевищував 40 % ($43,5 \pm 3,77\%$). У таблиці 1 представлені дані про динаміку зміни кількості студентів у групах з різною інтелектуальною працездатністю в динаміці навчання.

З метою виявлення закономірностей адаптації до навчальних навантажень, схованих у стані спо-

кою, застосовувалося фізичне навантаження до відмови.

Дослідження фізичної витривалості за часом роботи на велоергометрі до початку занять у вузі показало, що найбільш витривалими є студентки I-ї групи (167,5 с.). В II-й і III-й групах відповідно спостерігалось зменшення цього показника на 23,2 % і 44,5 % у порівнянні з I-ю групою. Наприкінці 1-го курсу фізична витривалість збільшується в порівнянні з вихідним рівнем у всіх трьох групах: на 15,3 % – у I-й групі, і, відповідно, у II-й та III-й групах – на 52,5 % і 84,3 %.

Встановлено, що до кінця 2-го курсу між I-ю і II-ю групами відбувається зворотний перерозподіл фізичної витривалості: у I-й групі час роботи на велоергометрі збільшується на 34 %, а в II-й – тільки на 13 %. Стабільно високу витривалість показують студентки III-ї групи – 215 с., що на 95,5 % вище, ніж перед початком занять.

До кінця 3-го курсу студентки з низькою інтелектуальною працездатністю (I-а група) знову показали найменший результат серед груп і зменшення його на 22 % у порівнянні з вихідним рівнем. Працездатність у II-й групі відновилася до вихідного рівня, а в III-й групі – збільшилася на 83,9 %. Найбільш витривалими є студентки III-ї групи, у студенток I-ї і II-ї груп спостерігаються коливання, I-а група є найменш витривалою.

З боку серцево-судинної і дихальної систем, у всіх групах студенток до початку занять у вузі у відповідь на фізичне навантаження відзначалася адекватна реакція і нормативне відновлення показників у процесі відпочинку. Аналіз реакцій кардіореспіраторної системи до початку занять показав, що збільшення артеріального тиску (АТ) систолічного відзначається у студенток усіх трьох груп, але найбільше – у I-й групі на 41 % у порівнянні з 33 % і 30 % відповідно у II-й та III-й групах. Найбільш низькі значення АТ діастолічного були встановлені у студенток I-ї та III-ї групи: на 14,7 % і 10,2 % у порівнянні зі студентками II-ї групи. Зменшення АТ діаст. може бути зв'язане зі зменшенням загального периферичного судинного опору і розширенням судин в умовах фізичного навантаження. Доказом останнього є те, що АТ пульс. збільшується у середньому в 2–2,5 рази у студентів усіх груп. Це забезпечує компенсаторне збільшення лінійної та об'ємної швидкості кровообігу. Ця зміна найбільш виражена у студенток крайніх груп: відповідно на 39 % і 31 %. У студенток II-ї групи цей показник зростав на 20 %. Отримані дані представлені в таблицях 2–4.

Таблиця 1 – Динаміка змін кількості студентів-дівчат з різним ступенем інтелектуальної працездатності по рокам навчання

Групи студентів	До початку занять	Наприкінці 1-го курсу	Наприкінці 2-го курсу	Наприкінці 3-го курсу
Низька працездатність, (%)	29	26	11	16
Середня працездатність, (%)	54	43	30	58
Висока працездатність, (%)	17	31	59	26

Таблиця 2 – Динаміка змін комплексу функціональних показників кардіореспіраторної системи у студентів-дівчат з низькою працездатністю після фізичного навантаження

Функціональні показники	До початку занять		Наприкінці 1-го курсу		Наприкінці 2-го курсу		Наприкінці 3-го курсу	
	абс. кількість	відсоток, (%)	абс. кількість	відсоток, (%)	абс. кількість	відсоток, (%)	абс. кількість	відсоток, (%)
АТ сист., мм рт.ст.	159,5	41,0	154,3	37,8	150,0	36,4	139,5	31,6
АТ діаст., мм рт.ст.	65,0	-14,0	62,2	-12,0	75,0	1,9	71,4	5,0
АТ серед., мм рт.ст.	96,4	9,7	97,4	14,5	88,9	3,4	93,6	17,0
АТ пульс., мм рт.ст.	94,5	152,0	91,1	110,0	72,1	98,0	68,2	83,3
ЧСС, скор./хв.	98,3	38,6	117,0	64,7	127,0	76,4	101,0	36,5
ЧД, дих./хв.	22,4	39,0	26,4	18,0	25,4	69,3	24,9	47,0
Штанге, сек	24,3	-33,8	19,2	-42,0	34,6	-21,0	27,0	-43,6
Генча, сек	17,3	-45,6	29,8	-42,0	20,1	-35,2	19,5	-37,0
ІС, відн. од.	4,25	–	4,43	–	5,0	–	4,05	–

Таблиця 3 – Динаміка змін комплексу функціональних показників кардіореспіраторної системи у студентів-дівчат з середньою працездатністю після фізичного навантаження

Функціональні показники	До початку занять		Наприкінці 1-го курсу		Наприкінці 2-го курсу		Наприкінці 3-го курсу	
	абс. кількість	відсоток, (%)	абс. кількість	відсоток, (%)	абс. кількість	відсоток, (%)	абс. кількість	відсоток, (%)
АТ сист., мм рт.ст.	149,9	33,0	154,3	37,8	147,0	31,25	143,0	32,5
АТ діаст., мм рт.ст.	72,9	-2,9	72,4	-1,0	75,6	5,0	70,3	3,5
АТ серед., мм рт.ст.	95,9	11,2	97,4	14,5	103,0	21,2	93,2	13,6
АТ пульс., мм рт.ст.	77,7	102,0	84,3	110,0	71,7	80,0	71,4	83,0
ЧСС, скор./хв.	100,8	28,8	113,7	55,7	119,0	63,0	110,7	49,6
ЧД, дих./хв.	27,0	68,0	20,7	31,8	30,3	87,0	28,4	67,0
Штанге, сек	28,2	-36,8	30,6	-44,4	274,2	-22,0	30,9	-37,0
Генча, сек	32,1	-21,7	20,0	-46,0	19,6	-29,0	24,8	-22,5
ІС, відн. од.	3,73	–	5,49	–	3,92	–	3,90	–

Таблиця 4 – Динаміка змін комплексу функціональних показників кардіореспіраторної системи у студентів-дівчат з високою працездатністю після фізичного навантаження

Функціональні показники	До початку занять		Наприкінці 1-го курсу		Наприкінці 2-го курсу		Наприкінці 3-го курсу	
	абс. кількість	відсоток, (%)	абс. кількість	відсоток, (%)	абс. кількість	відсоток, (%)	абс. кількість	відсоток, (%)
АТ сист., мм рт.ст.	149,4	30,0	151,4	35,2	145,0	29,5	142,0	27,9
АТ діаст., мм рт.ст.	64,4	-10,2	67,7	-8,5	75,1	3,5	73,3	4,7
АТ серед., мм рт.ст.	99,3	15,7	98,1	13,6	98,1	15,0	97,4	17,4
АТ пульс., мм рт.ст.	85,0	96,3	84,3	110,8	69,5	76,3	69,2	73,0
ЧСС, скор./хв.	95,9	27,3	114,7	-24,0	124,0	67,6	117,0	51,6
ЧД, дих./хв.	18,1	31,3	19,55	25,3	29,7	65,0	28,3	66,4
Штанге, сек	32,1	-21,7	30,6	-44,2	25,4	-53,6	33,2	-21,3
Генча, сек	21,0	-35,0	19,6	-33,2	20,1	-34,8	29,6	-26,0
ІС, відн. од.	5,33	–	5,86	–	4,17	–	4,13	–

Доведено що збільшення ЧД відбувається пропорційно збільшенню ЧСС у динаміці навчання. Однак, наприкінці 2-го курсу це збільшення найбільш виражене. Так, у вихідному стані ЧД збільшена на 39 %, 68 % та 37,0 % відповідно в I-й, II-й та III-й групах. Наприкінці 1-го року навчання збільшення ЧД найменше, наприкінці 2-го курсу – на 69 %, 87 % та 67 % більше вихідного рівня відпові-

дно в групах обстежених. Наприкінці 3-го курсу ЧД у відповідь на фізичне навантаження збільшується на 47 % у I-й групі, на 67 % – у II-й та на 66 % – у III-й групах.

Встановлено, що відповідна реакція кардіореспіраторної системи на фізичне навантаження по рокам навчання у всіх трьох групах змінюється в двох варіантах. Перший варіант реакції відзнача-

ється у студенток I-ї групи: у них відзначається тенденція поступового зменшення всього комплексу функціональних показників кардіореспіраторної системи у відповідь на фізичне навантаження. Найбільшою ця тенденція є наприкінці I-го курсу і найменшою – наприкінці 3-го курсу.

Другий варіант реакції відбувається у студенток II-ї та III-ї групи. Відповідна реакція в них двуфазна. Наприкінці 1-го року навчання відзначене збільшення відповідної реакції за всіма показниками в порівнянні зі станом спокою в середньому на (15–20) %, з наступним поступовим зниженням виразності всіх показників кардіореспіраторної системи в середньому на (17–20) %.

Пропорційність змін функціональних показників кардіореспіраторної системи в порівнянні зі станом спокою по рокам навчання поліпшується. Це просліджується по всім групам в динаміці перших двох років навчання. ІС нормалізується у студенток II-ї та III-ї груп, а в I-й групі він на 25 % менше, ніж у стані спокою відхиляється від норми. Наприкінці 3-го курсу інтегруючого впливу фізичного навантаження не виявляється: ІС по всім групам знову знижується більш, ніж на 20 % від нормального рівня.

Зміни показників інтелектуальної працездатності під впливом фізичного навантаження в динаміці навчання представлені в **таблиці 5**. Згідно з наведеними в **таблиці 5** даними, кількість допущених помилок на тлі фізичного навантаження зменшується, однак ця реакція виникає в динаміці навчання в різний час по групах: у I-й групі – наприкінці 2-го курсу, а в II-й та III-й – наприкінці 1-го курсу навчання. Але тенденція поліпшення зберігається в динаміці навчання у всіх групах.

Висновки. Вивчення комплексу психофізіологічних показників у студентів-дівчат протягом трьох років навчання у ВНЗ показало, що воно супроводжується формуванням хронічної емоційної напруги, ступінь виразності якої при однаковому навантаженні залежить від індивідуальних особливостей психофізіологічного статусу студентів, а також рівня фізичної активності. Використання фізичного навантаження як провокуючого фактору дозволило встановити, що формування адаптації до навчального стресу носить стадійний характер. Початковий

період навчання у вузі супроводжується активацією неспецифічних адаптаційних механізмів практично у всіх студенток (1-ша стадія).

Починаючи з 2-го курсу було виявлено три варіанти розвитку адаптаційного процесу: у першій частині студенток (40 %) відбувається формування адекватної адаптації до навчальних навантажень. Це виявляється підвищенням інтелектуальної і фізичної працездатності, раціоналізацією вегетативного забезпечення як фізичної, так і інтелектуальної роботи. Об'єктивним критерієм формування адаптаційного оптимуму є швидке формування стійкої інфраструктури міжсистемних зв'язків, що відбиває підвищення цілісності організму, і збільшення сили позитивних кореляційних зв'язків між функціональними показниками систем організму (2-га стадія).

У другій частині студенток (17 %) стадія активації неспецифічних адаптаційних механізмів відразу змінюється їхнім виснаженням (3-я стадія), що супроводжується зниженням інтелектуальної і фізичної працездатності, недостатністю їхнього вегетативного забезпечення. Зазначені явища виявляються відсутністю стійкої інфраструктури кореляційних зв'язків, що свідчать про перевагу дезінтеграційних явищ в організмі, дефіциту адаптаційних можливостей.

У третій частині студенток (43 %) первинна активація неспецифічних адаптаційних механізмів (1-ша стадія) на другому році навчання у вузі переходить у стадію формування специфічної адаптації (2-га стадія). Однак, виразність змін психофізіологічних показників носить надмірний характер. Витрата надлишкової кількості ресурсів організму робить «ціну» адаптації дуже високою і закономірно приводить до третьої стадії – виснаженню адаптаційних можливостей.

Зрив адаптації в цієї категорії учнів супроводжується дестабілізацією вегетативних реакцій, зниженням фізичної та інтелектуальної працездатності, загальною невротизацією. Інфраструктура міжсистемних зв'язків, що сформувалася на 2-й стадії адаптації до навчальних навантажень, руйнується. Зростає загальна кількість кореляційних зв'язків і кількість негативних зв'язків.

Таблиця 5 – Динаміка змін якісного показника виконання коректурної проби у студентів-дівчат з різним ступенем інтелектуальної працездатності після фізичного навантаження по рокам навчання

Групи студентів	Кількість помилок (%)							
	До початку занять		Наприкінці 1-го курсу		Наприкінці 2-го курсу		Наприкінці 3-го курсу	
	абс. кількість	відсоток, (%)	абс. кількість	відсоток, (%)	абс. кількість	відсоток, (%)	абс. кількість	відсоток, (%)
Низька працездатність	5,09	–31,7	4,13	18,3	3,76	–43,3	11,8	–9,0
Середня працездатність	4,22	–15,5	6,94	–21,3	5,15	–12,8	7,07	–20,0
Висока працездатність	10,41	–14,7	4,36	–34,0	11,7	–19,0	8,0	–17,5

Таким чином, формування адаптаційного оптимуму виявляється лише у (40) % студенток. Велика частина (60 %) учнів-дівчат виявляє або споконвічно недостатні адаптаційні можливості, або надмірну адаптацію. Як недостатня, так і надлишкова адаптація закономірно приводить до психологічних і вегетативних порушень з наступним виникненням психосоматичних невротичних проявів.

Перспективи подальших досліджень, на наш погляд, полягають в подальшому вивченні гендерних особливостей розвитку адаптивних реакцій до психоемоційного стресу, який розвивається в умовах навчання у ВНЗ. Це дасть можливість виявити особливості механізмів формування стійкості в залежності від статі.

Література

1. Баевский Р. М. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний / Р. М. Баевский. – М. : Медицина, 1997. – 265 с.
2. Кошманюк М. В. Особенности формирования здорового способа жизни студентов в условиях высшего учебного заведения / М. В. Кошманюк // Научный вестник Ужгородского университета: Серия: Педагогика. Социальная работа. – Ужгород : Говерла, 2014. – Вып. 30. – С. 69–73.
3. Судаков К. В. Информационный феномен жизнедеятельности / К. В. Судаков. – М. : РМА Поб, 1999. – 380 с.
4. Marakushin D. Intersystem integration in terms of the educational process in the initial courses of higher medical school / D. Marakushin, L. Chernobay, O. Vasylieva, I. Karmazina // Geordian Medical News. – 2016. – № 7–8 (256–257). – P. 88–92.

References

1. Bayevskiy RM. Otsenka adaptatsionnykh vozmozhnostey organizma i risk razvitiya zabolevaniy. M.: Meditsina; 1997. 265 s.
2. Koshmanyuk MV. Osobennosti formirovaniya zdorovogo sposoba zhizni studentov v usloviyakh vysshego uchebnogo zavedeniya. Nauchnyy vestnik Uzhgorodskogo universiteta: Seriya: Pedagogika. Sotsial'naya rabota. Uzhgorod: Goverla, 2014;30:69–73.
3. Sudakov KV. Informatsionnyy fenomen zhiznedeiatel'nosti. M.: RMA Pob; 1999. 380 s.
4. Marakushin D, Chernobay L, Vasylieva O, Karmazina I. Intersystem integration in terms of the educational process in the initial courses of higher medical school. Geordian Medical News. 2016;7–8(256–257):88–92.

УДК 612.821:159.944

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕЖСИСТЕМНОЙ ИНТЕГРАЦИИ В ПРОЦЕССЕ АДАПТАЦИИ К ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОМУ СТРЕССУ В УСЛОВИЯХ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК

Чернобай Л. В., Макарова Е. М.

Резюме. В статье приведены современные данные об исследовании физиологических механизмов развития устойчивости к психоэмоциональному стрессу, который возникает у студентов-медиков в динамике обучения в ВУЗе (первые три курса).

Показано, что развитие адаптационного синдрома в этих условиях в значительной мере зависит от скорости формирования и степени выраженности межсистемной интеграции в кардиореспираторной системе. Эта зависимость особенно проявляется на фоне физической нагрузки (работа на велоэргометре до отказа). Выявлена вариабельность стадийности развития адаптации (3 стадии).

Ключевые слова: адаптация; психоэмоциональный стресс; кардиореспираторная система; интеллектуальная работоспособность.

UDC 612.821:159.944

RESEARCH OF INTERSYSTEM INTEGRATION IN PROCESS OF ADAPTATION TO PSYCHO-EMOTINAL STRESS IN CONDITIONS OF PHYSICAL EXERTION

Chernobay L. V., Makarova K. M.

Abstract. The state features modern research data about physiological mechanisms of development of resistance to psycho-emotional stress that appears in medical students in dynamics of studies in university (during first 3 years).

Results showed that development of adaptation syndrome in those conditions greatly depends on speed of formation and intensity level of intersystem integration in cardiorespiratory system. That relation is revealed most of all on the background of physical activity (exertion on bicycle ergometer to the full). The variability of stages of adaptation development was found out.

In the first group of students the first stage of adaptive syndrome is characterized by activation of non-specific adaptive mechanisms (1st year of studies), that is naturally replaced by the second stage – specific adaptive reactions, when the intellectual work capacity increases on the background of rationalization of its autonomic supply.

In the second group of students the second variant of adaptation development occurs as non-specific adaptive mechanisms (1st stage) on the 2nd year of study are changed by the stage of specific adaptation (2nd stage), that is accompanied by excessive psychophysiological indices. On the 3rd year of study it leads to the depletion of adaptive capabilities (3rd stage).

In the third group of students the stage of activation of non-specific adaptive mechanisms was rapidly changed by their depletion, that was accompanied by decrease of intersystem integration and intellectual workability.

Therefore, the formation of adaptive optimum occurs only in 40% of students. The majority (60%) of students-young women demonstrate either the initially insufficient adaptive capabilities, or excessive adaptation. Both insufficient and excessive adaptation naturally leads to psychological and autonomic disorders followed by appearance of psychosomatic neurotic manifestations.

The prospects for further research should be defined for further investigation of gender peculiarities of adaptive reactions development up to psycho-emotional stress that develops in conditions of studying in university. That will make an opportunity to reveal the features of mechanisms of resistance formation depending on gender.

Keywords: adaptation; psycho-emotional stress; cardiorespiratory system; intellectual capacity.

Стаття надійшла 03.04.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.248-036.8-06.616.211-002-021.5

Чернякова А. Е., *Оспанова Т. С., **Кармазина И. С.

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Харьковский национальный медицинский университет

* – кафедра пропедевтики внутренней медицины № 2 и медсестринства,

** – кафедра физиологии

irinakarmazina805@gmail.com

В статье анализируются результаты исследования качества жизни (КЖ) с помощью международного общего опросника MOS SF-36. У 30 больных бронхиальной астмой (БА) обнаружено значительное снижение показателей физического здоровья, фазовые колебания психического здоровья, связанные с нарушением адаптации к болезни. Аллергический ринит (АР) не оказывает влияния на показатели физического здоровья, но значительно снижает показатели психического здоровья пациентов. На основании полученных данных выделены 2 субфенотипа у пациентов с БА с учетом показателей КЖ.

Ключевые слова: бронхиальная астма; аллергический ринит; качество жизни; фенотип.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Работа выполнена в рамках НИР «Чинники формування, прогресування різних клінічних фенотипів бронхіальної астми, ХОЗЛ та негоспітальної пневмонії: особливості перебігу, коморбідні стани, їх прогнозування та профілактика», № гос. регистрации 0001U01896866.

Актуальность темы. Бронхиальная астма (БА) и аллергический ринит (АР) относятся к наиболее распространенным аллергическим болезням. Аллергические болезни рассматриваются в настоящее время как глобальная проблема общественного здравоохранения в связи с устойчивым ростом распространенности аллергии: одно или несколько аллергических заболеваний (АЗ) обнаруживается у 30–40% населения Земли, как в развитых, так и в развивающихся странах. За последние 30 лет количество пациентов, страдающих аллергией, удваивается каждое десятилетие, значительную часть заболевших представляют дети и подростки, всё чаще встречаются поливалентная сенсibilизация, полиорганное поражение (сочетание БА, АР, аллергического конъюнктивита). Согласно прогнозам ВОЗ к 2050 году от аллергии будет страдать большая часть населения планеты, XXI век объявлен эпохой аллергии [1]. Причины возникновения эпидемии аллергических бо-

лезней являются предметом оживлённых дискуссий. В частности, доказано, что в иммунной системе плода при нормально протекающей беременности преобладает функция Т-лимфоцитов-хелперов 2-го типа (Тх2), которые способствуют активации гуморального ответа, в том числе, продукции IgE, активации мастоцитов, эозинофилов, и в перспективе – развитию atopических болезней (астмы, ринита, дерматита). После рождения ребёнка под влиянием вирусных и бактериальных антигенов усиливаются функции Тх1, которые продуцируют гамма-интерферон, подавляющий функцию Тх2. Улучшение качества жизни, тщательный уход за ребёнком, уменьшающий контакты с микроорганизмами, препятствуют стимуляции Тх1 и являются предикторами развития аллергии. Обнаружен генетический контроль усиленной функции Тх2 по продукции IgE, ИЛ-4 и ИЛ-5, гиперреактивности бронхов. Несомненное значение в развитии аллергических реакций играют факторы окружающей среды, выхлопные газы, табачный дым, которые за счёт содержания NO₂, SO₂, NO усиливают функцию Тх2 и продукцию IgE [3]. Специфический IgE принимает участие в связывании антигенов на поверхности мастоцитов слизистых оболочек, дегрануляция мастоцитов высвобождает вазоактивные амины, гистамин и другие биологически активные субстанции, создающие барьер для поступления аллергена в общий кровоток за счёт развития отёка, выделения слизи, бронхоконстрикции. Роль дисбаланса Тх1 и Тх2 лимфоцитов в развитии аллергии, возможности его терапевтической коррекции при аллергических болезнях продолжает изучаться [7]. Следует отметить, что реакция гиперчувствительности немедленного типа рассматривается в контексте общего адаптационного синдрома как один из защитных механизмов, возникший у высших организмов в процессе эволюции [17].

По данным Всемирной организации по аллергии (WAO) БА страдают 300 миллионов человек, из них умирают до 250 тысяч в год, АР страдают сотни миллионов. Эти болезни значительно снижают

качество жизни (КЖ) пациентов, они отрицательно сказываются на социально-экономическом благосостоянии социума в целом благодаря значительным потерям, связанным с лечением, снижением трудоспособности, инвалидизацией [2, 16]. АР является фактором риска развития БА, сочетание БА и АР отмечается в 15–38% случаев [11, 13]. Эти болезни характеризуются общностью этиологии, патогенеза, эпидемиологии, физиологических характеристик, подходов к терапии, значительным снижением КЖ пациентов.

Цель исследования. Оценить влияние аллергического ринита на качество жизни больных бронхиальной астмой.

Материалы и методы исследования. Обследовано 30 больных БА, находившихся на лечении в аллергологическом отделении Харьковской областной клинической больницы, 22 женщины и 8 мужчин, средний возраст которых составил $45,8 \pm 13$ лет (от 20 до 61 года). У 10 пациентов диагностирована БА II степени тяжести (лёгкая), у 12 – III степени (средней тяжести) и у 8 – IV степени (тяжёлая). Неконтролируемое течение болезни констатируется у 14 пациентов, у 16 – частично контролируемое. Отягощённый семейный анамнез выявлен у 10 больных (БА у нескольких поколений родственников). У родственников отмечены также сахарный диабет (6 случаев), пептическая язва двенадцатиперстной кишки (2 случая). У 9 пациентов (30%) диагностирован аллергический ринит, у 6 – полипозная риносинусопатия, у 18 – медикаментозная аллергия, у 6 – пыльцевая и у 1 – пищевая аллергия. У 11 пациентов выявлена артериальная гипертензия II ст. (АГ), у 6 – ишемическая болезнь сердца. Диагноз АР основывался на оценке жалоб пациента, цитологическом исследовании мазка со слизистой носа, исследовании количества эозинофилов в периферической крови, уровня IgE в венозной крови, консультации отоларинголога. У всех 9 пациентов был персистирующий (круглогодичный) ринит средней тяжести.

Качество жизни, связанное со здоровьем, изучалось с помощью общего международного опросника MOS SF-36. Он включает в себя 36 вопросов, объединенных в 2 высших упорядоченных кластера физического и психического здоровья, каждый из которых содержит 8 составляющих здоровья (шкалы), наиболее подвергающихся влиянию болезни. Вопросы представляют оперативные показатели здоровья, в том числе поведенческие функции, ощущение бедствия и благополучие, объективные признаки и субъективные оценки состояния здоровья. Опросник построен с учётом минимальных психометрических стандартов, необходимых для построения групп сравнения, является много-

целевым, позволяя оценить профиль функционального здоровья и благополучия на психометрической основе физического и психического здоровья. Описательные исследования и клинические испытания показали, что MOS SF-36 является надёжным инструментом для выявления различий между больными и здоровыми, для оценки влияния на КЖ различных болезней, а также для оценки преимуществ различных видов лечения [9, 20]. Результаты анкетирования пациентов обрабатываются с помощью специальной компьютерной программы, оцениваются в баллах по шкале от 0 до 100 (www.sf-36.org/demos/SF-36/html). Цифровые значения полученных индексов обрабатывались статистически с помощью программы Excel for Windows и STATISTICA 7.0.

Исследование проведено с соблюдением основных биоэтических положений Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине (от 04.04.1997 г.), Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения научных медицинских исследований с участием человека (1964–2008 гг.), а также приказа МЗ Украины № 690 от 23.09.2009 г.

Результаты исследования и их обсуждение.

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что при БА закономерно снижаются показатели физического здоровья в зависимости от тяжести болезни: суммарный показатель физического здоровья PCS $41,0 \pm 4,8$ баллов у пациентов при БА II ст. тяжести, $34,2 \pm 5,0$ при III ст. тяжести и $30,4 \pm 4,5$ при БА IV ст. тяжести ($p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой). Снижение PCS происходило за счёт всех шкал, за исключением показателя физической боли. Суммарный показатель психического здоровья MCS претерпевает фазовые колебания: снижен при лёгкой форме ($38,2 \pm 6,3$), увеличивается при средней тяжести болезни ($43,7 \pm 8,1$), значительно снижается при тяжёлой БА ($33,9 \pm 4,4$). Эти колебания связаны, по-видимому, с тем, что пациенты в начале заболевания психологически тяжело адаптируются к приступам удушья, необходимостью пользоваться ингаляторами. В дальнейшем они привыкают к существованию в новых условиях и, несмотря на ухудшение физического здоровья, с оптимизмом оценивают свои перспективы. При тяжёлой форме развитие частых приступов, снижение эффективности терапии, необходимость использования высоких доз кортикостероидов, в том числе системных, снижает показатели психического здоровья. БА значительно ухудшает показатели домена физического здоровья в зависимости от тяжести болезни, при отсутствии контроля, в старших возрастных группах, у женщин, при избыточной массе тела. Показатели психиче-

ского здоровья значительно меньше влияют на КЖ пациентов с БА, отмечено улучшение показателей у лиц старших возрастных групп, при избыточной массе тела, у женщин. АГ сопровождается снижением всех показателей КЖ, как физического, так и психического доменов.

Для анализа влияния АР на показатели КЖ пациентов с БА больные разделены на 2 группы: 1-ю группу составили 9 пациентов с БА и АР, 2-ю группу – пациенты с БА без симптомов АР (21 больной).

У больных 1-й группы (БА с АР) показатели шкал физического здоровья и суммарный показатель физического здоровья не отличались от таковых у пациентов 2-й группы (БА без признаков АР), ($p>0,1$) (табл.). Таким образом, АР не влияет на показатели физического здоровья больных с БА. Показатели психического здоровья у больных 1-й группы (БА и АР) были достоверно сниженными по сравнению с больными 2-й группы (БА без признаков АР), ($p<0,05$). Среднетяжелое течение АР может неблагоприятно влиять на КЖ пациентов с БА: заложенность носа, частые жидкие выделения из носа, чихание, зуд, нередко слезотечение могут оказывать угнетающее воздействие на психоэмоциональное состояние пациента и снижать его КЖ.

Вклад АР в снижение КЖ пациентов с БА оценивается исследователями этой проблемы неоднозначно. При среднетяжелом и тяжелом течении персистирующего и интермиттирующего АР симптомы болезни, связанные с аллергическим воспалением слизистой оболочки носа и околоносовых пазух (отёк, заложенность носа, зуд, чихание и гиперсекреция), могут быть мучительными [5, 6] и сопровождаться нарушениями сна, ночным апноэ, снижением дневной активности, работоспособности, общего когнитивного функционирования, развитием осложнений (синуситов, отитов) [14, 19]. Снижению КЖ может способствовать также потеря

работы, снижение посещаемости учебных заведений. При невозможности достичь контроля болезни, несмотря на использование стандартизированной терапии, констатируется тяжёлое хроническое заболевание верхних дыхательных путей (severe chronic upper airway disease, SCUAD). Для оценки здоровья и КЖ пациентов с БА и АР апробирован опросник RAPP (Rhinitis Asthma Patient Perspective), для изучения вклада АР в снижение КЖ пациентов с БА используется также международный общий опросник SF-36 [10, 12]. В своем исследовании О. Aydemir с соавторами [8] обнаружили снижение социальных функций и общего психического здоровья у больных с АР, и объясняют это ощущениями стыдливости, тревожностью, сложностях при общении у пациентов. Показатели физических функций, общего здоровья при этом остаются в пределах общепопуляционных значений. Влияние АР на эмоциональные функции у подростков обнаружено также с помощью опросников ISAAC и PedsQL [18]. В. Leynart с соавторами [15] считают, что вклад АР в снижение КЖ пациентов с БА незначителен.

В основе патогенеза гетерогенности АЗ находится разнообразие взаимодействий между генетическими факторами и окружающей средой, восприимчивости к аллергии, эпигенетическими влияниями, что приводит к формированию многочисленных конкретных фенотипов и субфенотипов болезней.

Сопоставление и анализ данных, полученных при изучении КЖ пациентов с БА с помощью MOS SF-36 позволяет выделить субфенотипы в зависимости от показателей КЖ с целью оптимизации лечения и реабилитации. Так, субфенотип БА с низкими показателями психического здоровья (MCS 34–37 баллов) характерен для молодых пациентов (20–39 лет), преимущественно мужчин при наличии АР и АГ. Субфенотип БА с относительно высокими показателями КЖ (MCS 39–45 баллов) демонстрируют женщины, лица старших возрастных групп, пациенты с избыточной массой тела ($24–30 \text{ кг/м}^2$), нормальным АД, отсутствием АР. Для пациентов с БА и субфенотипом низких показателей психического здоровья в программу реабилитации следует включать чёткое выполнение протоколов лечения АР, АГ, своевременно прибегать к помощи психотерапевта, особенное внима-

Показатели шкал физического и психического здоровья у пациентов с БА и АР

Показатели опросника MOS SF-36	1 группа (БА и АР)	2 группа (БА без АР)
PCS – суммарный показатель физического здоровья	36,8±6,1	34,8±9,3
PF – физическое функционирование	39,5±11,2	34,1±9,9
RP – роль физических функций	30,0±3,4	34,4±11,1
BP – физическая боль	42,1±10,9	46,2±11,2
GH – общее функционирование	34,4±6,6	39,3±6,2
MCS – суммарный показатель психического здоровья	31,9±4,8*	44,6±5,1
VT – жизнеспособность	38,2±4,7*	45,6±3,6
SF – социальное функционирование	31,6±2,1*	37,4±3,9
RE – роль эмоций	29,7±1,8*	38,1±3,0
MH – психическое здоровье	32,6±4,0*	44,2±5,1

Примечание: * – достоверные отличия по сравнению с 1 группой, $p<0,05$.

ние уделять психоэмоциональному состоянию молодых пациентов и лиц мужского пола.

Для дальнейшего углубления персонализированных подходов к диагностике и лечению аллергических болезней необходимо проведение исследований биомаркеров респираторных аллергических болезней с целью выделения фенотипов, стратификации пациентов [4].

Выводы.

1. Согласно результатам изучения КЖ пациентов с БА и АР с помощью международного общего опросника MS SF-36 влияние АР на показатели физического здоровья у больных БА не обнаружено.
2. Аллергический ринит ухудшает КЖ пациентов с БА за счёт низких показателей психического здоровья.

3. У пациентов с БА и АР предлагается выделение 2 субфенотипов с высокими и низкими показателями психического здоровья с целью оптимизации лечения и программ реабилитации.

4. У пациентов с БА и низкими показателями психического здоровья необходимо чётко соблюдать рекомендации протоколов по лечению АР, АГ, в программу реабилитации необходимо включать психотерапевтическую помощь.

Перспективы дальнейших исследований. В дальнейшем планируется проведение исследований для идентификации биомаркеров АР и БА с целью фенотипирования пациентов, реализации персонализированных подходов к диагностике и лечению аллергических болезней.

References

1. Belaya kniga WAO po allergii 2011–2012. Rezyume. Pod red. akad. AN Gruzii RI Sepiashvili, prof GF Slavyanskoy. M: Meditsina-Zdorov'ye; 2011. 12 s.
2. Bezsheyko VG. Montelukast v terapii allergicheskogo rinita i nazal'nykh polipov: mekhanizm deystviya, klinicheskaya effektivnost'. Ukr. med. chasopis. 2013;3(95):101–5.
3. Drannik GN. Klinicheskaya immunologiya i allergologiya: posobiye dlya studentov, vrachey-internov, immunologov, allergologov, vrachey lechebnogo profilya vseh spetsial'nostey. 4-ye izd, dop. K; 2010. 552 s.
4. Kaydashev IP. MACVIA-ARIA – signal'na merezha kontrolyu alergichnogo rinitu (MASK-rinít): vprovadzhennya rekomendatsiy novogo pokolinnya. Clín ímunologíya. Alergologíya. Ínfektologíya. 2016;6(95):5–14.
5. Pukhlik BM, Pukhlik SM, Korshunov IV, i dr. Sovremennyye vzglyady na problemu lecheniya allergicheskogo rinita. Ukr. pul'monol. zhurnal. 2004;2:18–21.
6. Feshchenko Yul, Yashina LA, Polyanskaya MA, i dr. Rezultaty issledovaniya primeneniya modifikatorov leykotriyenov u bol'nykh bronkhial'noy astmoy. Astma i allergiya. 2011;4:5–12.
7. Akdis M, Blaser K, Akdis CA. T-regulatory cells in allergy: novel concepts in the pathogenesis, prevention, and treatment of allergic diseases. J Allergy and Clin Immunol. 2005;116:961–9.
8. Aydemir O, Sacar A, Kirmaz C, et al. Quality of life in asthma and allergic rhinitis: a hospital-based comparative study. Turkish Respiratory Journ. 2006;7(3):101–4.
9. Bellido-Casado J, Martin-Escudero J, Duenas-Laita A, et al. The SF-36 questionnaire as measurement of health-related quality of life: assessing short- and medium-term effects of exposure to tobacco versus the known long-term effects. European J Intern Med. 2004;15(8):511–7.
10. Berger W, Hampel F, Bernstein J, et al. Impact of azelastine nasal spray on symptoms and quality compared with cetirizine oral tablets in patients with seasonal allergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006;97(3):375–81.
11. Bousquet J, Schunemann HJ, Samolinsk B, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. J Allergy Clin Immunol. 2012;130(5):1049–62.
12. Bousquet J, Duchateau J, Pignat JC. Improvement of quality of life by treatment with cetirizine in patient with perennial allergic rhinitis as determined by a French version of the SF-36 questionnaire. J Allergy Clin Immunol. 1996;98(2):309–16.
13. Brozek IL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic Rhinitis and its impact on asthma (ARIA). Guidelines revision. 2010; 9/8:153 p.
14. Lakhani N, North M, Ellis AK. Clinical manifestations of allergic rhinitis. J of Allergy and Therapy. 2012;5:5:007.doi:10.4172/2155-6121.55.007.
15. Leynaert B, Neukirch C, Liard R, [et al.] Quality of life in allergic rhinitis and asthma. A population-based study of young adults. Am J Respir Care Med. 2000;162(4 pt 1):1391–6.
16. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SG, et al. Clinical practice guideline: Allergic rhinitis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2015;152 (1Suppl):1–43.
17. Selye H. Allergy and the General Adaptation Syndrome. Int Archs Allergy appl Immun. 1952;111/4:267–78.
18. Sritipsukho P, Satdhabudha A, Nanthapaisal S. Effect of allergic rhinitis and asthma on the quality of life in young Thai adolescents. Asian Pac J Allergy Immunol. 2015;33(3):222–6.
19. Thompson AK, Juniper E, Metzger EQ. Quality of life in patients with allergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2000;85:338–43.
20. Ware JE, Sherbourne CA. The MOS-36 – item short form health survey (SF-36): conceptual framework and item selection. Med Care. 1992;30:473–83.

УДК 616.248-036.8-06.616.211-002-021.5

АЛЕРГІЧНИЙ РИНИТ ТА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ З БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ

Чернякова О. Є., Оспанова Т. С., Кармазіна І. С.

Резюме. У статті аналізуються результати дослідження якості життя (ЯЖ) за допомогою міжнародного опитувальника MOS SF-36. У 30 хворих на бронхіальну астму (БА) виявлено значне зниження показників фізичного здоров'я, а також фазові коливання, пов'язані з порушенням адаптації до хвороби. Алергічний риніт (АР) не впливав на показники фізичного здоров'я, але значно знижував показники психічного здоров'я пацієнтів. На підставі отриманих даних запропоновано виділення 2 субфенотипів у пацієнтів з БА з урахуванням показників ЯЖ.

Ключові слова: бронхіальна астма; алергічний риніт; якість життя; фенотип.

UDC 616.248-036.8-06.616.211-002-021.5

ALLERGIC RHINITIS AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

Cherniakova A. E., Ospanova T. S., Karmazina I. S.

Abstract. Bronchial asthma (BA) and allergic rhinitis (AR) are the most widespread allergic diseases. Nowadays, allergic diseases are concerned as a global challenge of medical care due to their sustained expansion: 30–40 percent of Earth population suffers from one or more allergic diseases. Number of patients, who suffer from allergy, has been doubling every decade for last 30 years. According to the World Allergy Organization's (WAO) data, 300 millions of people suffer from BA, and 250 thousands of them die every year. BA and AR significantly impair the quality of life (QL) of patients; these diseases impact social and economic well-being of society. AR is the risk factor of BA development; combination of BA and AR is found out in 15–38 per cent of cases (I.L. Brozek et al., 2010; J. Bousquest et al., 2012).

The *aim* is to assess allergic rhinitis influence on the quality of life in patients with bronchial asthma.

Materials and methods It was investigated 30 patients with BA, who took medical care in Kharkiv regional hospital. BA of the 2nd degree (mild persistent) has been diagnosed in 10 patients, BA of the 3rd degree (moderate persistent) – in 12 patients, and BA of the 4th degree (severe) – in 8 patients. Uncontrolled clinical course of BA has been ascertained in 14 patients and partially controlled – in 16 persons. For the research of patients QL general international questionnaire MOS SF-36 has been used. Results of questioning have been calculated with the help of special computer program and represented in points of scale from 0 to 100 ([www. sf-36.org/demos/SF-36/html](http://www.sf-36.org/demos/SF-36/html)). Statistical processing of data has been used for figures assessment (Excel for Windows 10, STATISTICA 7.0).

Results and discussion For the analysis of AR influence on the QL of patients with BA patients were separated into two groups: 1st group included 9 patients with both BA and AR, 2nd group contained 21 patients with BA but without symptoms of AR. It has been found out that parameters of physical health (PCS) have not been significantly different in both groups. Nevertheless, summary parameters of mental health (MCS) such as vitality (VT), social functioning (SF), role of emotions (RE) and mental health (MH) have been lower in patients of the 1st group than in the 2nd one. It was defined two sub-phenotypes of patients with BA. Thus, BA sub-phenotype with low parameters of mental health (MCS 34–37 points) has been established in young patients (20–39 y. o.), mainly men with either BA or AR. Meanwhile, BA sub-phenotype with relatively high QL parameters (MCS 39–45 points) has been demonstrated in women, and in patients with normal arterial pressure and without symptoms of AR.

Conclusions. The research of QL in patients with BA and AR with the help of general international questionnaire MOS SF-36 has revealed that AR did not affect the physical health of patients with BA. AR has impacted parameters of mental health on patients with BA. To improve treatment and follow-up care of patients with BA and AR two sub-phenotypes, which are characterized by high and low parameters of mental health, have been offered to identify. Patients with BA, who have low parameters of mental health, must follow recommendations strictly of the Protocols for AR and arterial hypertension treatment and the program of their rehabilitation should involve psychotherapeutic care.

Following researches are necessary to identify BA and AR biomarkers for patient phenotyping and personification of approaches for allergic diseases diagnostics and treatment.

Keywords: bronchial asthma; allergic rhinitis; quality of life; phenotype.

Стаття надійшла 06.04.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 546.15+546.72+616.12-008.318+616-056.2

Шаламай У. П., Воронич-Семченко Н. М.

ВПЛИВ ЛЕГКОГО ЙОДОДЕФИЦИТУ ТА ЛАТЕНТНОГО ЗАЛІЗОДЕФИЦИТУ НА ТИП РЕАКЦІЇ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ ДІТЕЙ НА ФІЗИЧНЕ НАВАНТАЖЕННЯ

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

voronich@meta.ua

Одним із критеріїв оцінки здоров'я дітей та підлітків є стан функціональних резервів організму, який оцінюють за реакцією серцево-судинної системи на фізичне навантаження. Дана реакція залежить від енергетичної забезпеченості клітин організму, на яку може впливати дефіцит йоду та заліза.

Проведено обстеження 133 практично здорових дітей віком 6–18 років, які були поділені за віком, статтю та рівнем йодо- та залізобезпечення. Тип реакції серцево-судинної системи на фізичне навантаження оцінювали за пробою Мартіне-Кушелевського. У результаті дослідження у дітей із йодо- та залізодефіцитом встановлено зменшення у сироватці крові вмісту вільних трийодтироніну та тироксину, сироваткового заліза, феритину, зростання тиреотропного гормону аденогіпофізу, загальної залізов'язувальної здатності сироватки крові, збільшення розмірів щитоподібної залози щодо контролю. Тип реакції серцево-судинної системи на фізичне навантаження у дітей із мікроелементозом несприятливий, механізми адаптації – незадовільні, а резервно-адаптаційні можливості – звужені.

Ключові слова: легкий йододефіцит; латентний залізодефіцит; тип реакції серцево-судинної системи; фізичне навантаження; діти шкільного віку.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження проведені в рамках НДР «Метаболічні основи впливу есенціальних мікроелементів на забезпечення структурного і функціонального гомеостазу щитоподібної залози», № державної реєстрації 0111U000871.

Вступ. Характерною проблемою на популяційному рівні для всієї території України є дефіцит есенціальних мікроелементів, зокрема, йоду та заліза. Відомо, що йодо- та залізодефіцит негативно впливає на фізичний, психічний та інтелектуальний розвиток і стан здоров'я дитини [7, 8, 9, 10]. Так, дефіцит йоду зумовлює розвиток вегетативної дистонії, яка призводить до звуження діапазону адаптаційних можливостей організму і виснаження регуляторних впливів [6]. Несприятливий фон, створений сидеропенічним станом, може потенцію-

вати порушення тиреоїдної дисфункції. Інформативним критерієм при комплексній оцінці здоров'я дітей і підлітків є характеристика резервних можливостей організму, які можна оцінити за функціональним станом органів і систем, зокрема, за реакцією серцево-судинної системи на фізичне навантаження. Дана реакція залежить від ряду чинників, у тому числі від енергетичної забезпеченості клітин організму, функціонального стану щитоподібної залози [2, 4, 5]. Оцінка функціональних резервів дозволяє проводити донозологічну діагностику порушень, розробити та оцінити ефективність оздоровчих, профілактичних і реабілітаційних програм [2, 4].

Зважаючи на поширеність залізодефіцитних анемії в ендемічних по зубу регіонах, актуальним є вивчення впливу комбінованого йодо- та залізодефіциту на функціональні резерви і вегетативну дисфункцію організму дітей та підлітків.

Мета роботи полягала у з'ясуванні впливу легкого йододефіциту та латентного залізодефіциту на реакцію серцево-судинної системи на фізичне навантаження дітей шкільного віку.

Матеріали та методи дослідження. Обстежено 133 практично здорових (група здоров'я I і II) дітей (68 юнаків та 65 дівчат), яких поділи за віком на дві групи: I-ша (n=68) – діти віком від 6-ти до 11-ти років, II-га (n=65) – від 12-ти до 18-ти років. У кожній віковій групі всі діти були поділені на чотири підгрупи: 1-ша – юнаки та дівчата із належним йодо- та залізобезпеченням (контрольна група), 2-га – діти із обмеженим забезпеченням йодом та належним обміном заліза, 3-тя – школярі із належним забезпеченням йодом та латентним залізодефіцитом, 4-та – обстежені із легким йододефіцитом та латентним залізодефіцитом.

Дослідження проведено з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.), а також наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Для вивчення функціонального стану щитоподібної залози методом імуноферментного аналізу (тест-набір «DRG», США) у сироватці крові визначали вміст тиреоїдних гормонів: вільних T_3 (fT_3) та T_4 (fT_4), тиреотропного гормону аденогіпофізу (ТТГ) [12]. Для з'ясування рівня йодозабезпечення знаходили показник екскреції йоду з сечею у разових порціях сечі згідно з реакцією Sandell-Kolthoff і знаходили медіану йодурії [12]. За допомогою ультразвукового скануючого приладу «ULTIMA PRD-30» (лінійний датчик 7,5 МГц діаметром 40 мм) оцінювали морфометричний стан щитоподібної залози. За класичною формулою J. Brunn зі співавт. розраховували об'єм щитоподібної залози [11]. Результати оцінювали за нормативами тиреоїдного об'єму (97 перцентиль) з урахуванням статі та площі поверхні тіла [13]. Для оцінки обміну заліза у дітей визначали вміст гемоглобіну (Hb) у капілярній крові, рівень сироваткового заліза (СЗ), загальну залізов'язувальну здатність сироватки крові (ЗЗС) (тест набір «Cormay», Польща). Стан депо заліза характеризували за рівнем сироваткового феритину (СФ), який визначали імунохемілюмінесцентним методом на аналізаторі «Immulate 2000» (виробництво «SimensDRC», США) [1, 3]. Тип реакцій серцево-судинної системи на дозоване фізичне навантаження оцінювали за допомогою проби Мартіне-Кушелевського та розраховували показник якості реакції (ПЯР) [4].

Статистичну обробку отриманих даних проводили із використанням пакету математичних програм Microsoft Excel 7.0.

Результати дослідження та їх обговорення.

При аналізі показників тиреоїдного статусу у школярів із легким йододефіцитом (2-га та 4-та дослідні підгрупи) встановлено зменшення вмісту fT_3 (на 18,5–19,9%, $p<0,05$) та fT_4 (на 14,9–20,8%, $p<0,05$) щодо здорових однолітків незалежно від віку та статі. У обстежених дітей цих підгруп спостерігали зростання у сироватці крові ТТГ у юнаків у 2,5–2,6 рази ($p<0,05$), у дівчат – у 2,8–3,4 рази ($p<0,05$) щодо контролю. Привертає увагу збільшення вмісту ТТГ у сироватці крові дівчат віком від 6-ти до 11-ти років із належним йодозабезпеченням на тлі латентного залізодефіциту (3-тя дослідна підгрупа) на 73,7% ($p<0,05$) щодо контрольних даних. Цих дітей можна віднести у групу ризику щодо розвитку тиреоїдної дисфункції.

Характеризуючи обмін заліза у дітей із латентним залізодефіцитом (3-тя та 4-та дослідні підгрупи), встановлено зменшення вмісту гемоглобіну у капілярній крові на 12,1–14,2%, ($p<0,05$) щодо даних у контрольній групі. Такі зміни асоціювалися зі зменшенням СЗ (на 44,9–53,6%, $p<0,05$), феритину (на 43,5–69,0%, $p<0,05$) та супроводжувалися зростанням ЗЗС (на 70,9–73,6%, $p<0,05$) щодо контролю.

У результаті аналізу показників УЗД щитоподібної залози встановлено збільшення її розмірів (загального об'єму) у 40,0% хлопчиків і 33,0% дівчат віком 6–11 років та у 50,0% юнаків і 37,5% дівчат віком 12–18 років із йододефіцитом; у 66,6% юнаків і 75,0% дівчат віком 6–11 років та у 50,0% юнаків і 50,0% дівчат віком 12–18 років із легким йододефіцитом та латентним залізодефіцитом.

При дослідженні реакції серцево-судинної системи на дозоване фізичне навантаження встановлено, що у здорових школярів віком 6–11 років (I-ша група) реакція серцево-судинної системи на фізичне навантаження (за ПЯР) була доброю у 62,5% дітей і задовільною у 37,5% обстежених. Тип реакції на фізичне навантаження у всіх обстежених контрольної підгрупи нормотонічний, період відновлення не перевищував 3-х хв. Такий тип реакції є сприятливим для організму і характеризує фізіологічні механізми відповіді фізіологічних систем на фізичне навантаження. У школярів із монодефіцитом йоду реакція серцево-судинної системи на фізичне навантаження була наступною: доброю у 25,0% юнаків і 22,2 дівчат, задовільною – у 50,0% юнаків і 66,7% дівчат, нераціональною – у 25,0% юнаків та 11,1% дівчат. Загалом реакція на фізичне навантаження у всіх дітей даної групи протікала за нормотонічним типом, період відновлення не перевищував 3-х хв. У школярів із латентним залізодефіцитом реакція серцево-судинної системи на фізичне навантаження була доброю у 37,5% дітей та задовільною у 62,5% обстежених, тип реакції – нормотонічний, період відновлення не перевищував 3-х хв. За умов комбінованого мікроелементного дисбалансу (4-та підгрупа) реакція серцево-судинної системи на фізичне навантаження була доброю, нормотонічною у 11,1% юнаків та 25,0% дівчат, задовільною у 55,6% юнаків та у 50,0% дівчат, нераціональною – у 33,3% юнаків та 25,0% дівчат, у тому числі у 66,7% юнаків та 50,0% дівчат реакція протікала за гіпотонічним типом, а період відновлення складав у середньому 5,3 хв. Такий тип реакції є есприятливим, оскільки механізм адаптації до фізичного навантаження незадовільний.

Така ж тенденція зберігалась і у II-й віковій групі. У дітей контрольної підгрупи віком 12–18 років реакція серцево-судинної системи на фізичне навантаження була доброю, нормотонічною у 66,7% юнаків і у 75,0% дівчат та задовільною, нормотонічною у 33,3% юнаків і 25,0% дівчат. Період відновлення у цих дітей не перевищував 3-х хв. У 2-й підгрупі добра, нормотонічна реакція виявлена у 50,0% юнаків і 25,0% дівчат, задовільна, нормотонічна – у 50,0% юнаків і 62,5% дівчат, нераціональна нормотонічна – у 12,5% дівчат. У 3-й підгрупі добра, нормотонічна реакція серцево-судинної

системи на фізичне навантаження виявлена у 62,5% юнаків і 50,0% дівчат, задовільна, нормотонічна – у 37,5% дітей та незадовільна у 12,5% обстежених (усі дівчата). У 4-й підгрупі тільки 25,0% дітей мали добру, нормотонічну реакцію, 50,0% юнаків і 37,5% дівчат – задовільну, нормотонічну реакцію, 25,0% юнаків та 37,5% дівчат – незадовільну реакцію, з них 12,5% дівчат – гіертонічний тип реакції з періодом відновлення 4,5 хв.

Висновок. За умов мікроелементного дисбалансу у школярів порушується тиреоїдний гомеостаз, який супроводжується виснаженням резервно-адаптаційних можливостей на етапі доклінічних змін фізіологічних систем.

Перспективи подальших досліджень. З'ясування ефективності корекції виявлених порушень резервно-адаптаційних можливостей серцево-судинної системи мікроелементними комплексами.

Література

1. Воронич-Семченко Н. М. Вплив тиреоїдного статусу на нервово-психічний розвиток та вегетативну систему дітей шкільного віку / Н. М. Воронич-Семченко, Б. М. Павликівська // Буковинський медичний вісник. – 2007. – Т. 11, № 4. – С. 22–27.
2. Граевская Н. Д. Спортивная медицина / Н. Д. Граевская, Т. И. Долматова. – М.: Советский спорт, 2004. – 304 с.
3. Єрохіна О. І. Клініко-патогенетичні аспекти йододефіцитних захворювань у дітей шкільного віку в умовах легкої йодної ендемії: автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.10 «Педіатрія» / Оксана Іванівна Єрохіна; Харківська медична академія післядипломної освіти. – Харків, 2008. – 20 с.
4. Звіт «Про національне дослідження вживання населенням харчових мікронутрієнтів». – К.: Прем'єр Медіа, 2004. – 64 с.
5. Маменко М. Є. Поєднання дефіциту йоду та заліза у дітей молодшого шкільного віку / М. Є. Маменко // Перинатологія і педіатрія. – 2009. – № 4. – С. 80–83.
6. Марушко Ю. В. Залізодефіцитні стани у дітей на сучасному етапі / Ю. В. Марушко, О. О. Лісоченко // Современная педиатрия. – 2011. – № 1. – С. 84–88.
7. Михайлюк Є. Л. Переваги проби Мартіне-Кушелевського для оцінки функціонального стану школярів та студентів / Є. Л. Михайлюк, С. М. Малахова // Вісник Чернігівського національного педагогічного університету. Сер.: Педагогічні науки. Фізичне виховання та спорт. – 2014. – Вип. 118 (3). – С. 182–184.
8. Романчук А. П. Лікарсько-педагогічний контроль в оздоровчій фізичній культурі: [навчально-методичний посібник] / А. П. Романчук. – Одеса: Букаєв Вадим Вікторович, 2010. – 206 с.
9. Сміян О. І. Діагностика залізодефіцитних станів: сучасний погляд на проблему / О. І. Сміян, Х. І. Василюшин, М. Климовець, А. Шишчук // Вісник СумДУ: Сер. «Медицина». – 2012. – № 1. – С. 105–110.
10. Шідловський В. О. Йододефіцитні захворювання: діагностика, лікування, профілактика / В. О. Шідловський, І. М. Дейкало, О. В. Шідловський. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2006. – 84 с.
11. Delange F. Thyroid volume and urinary iodine in European schoolchildren: 11 standardization of values for assessment of iodine deficiency / F. Delange, G. Benker, Ph. Caron [et al.] // Eur. J. Endocr. – 1997. – Vol. 136. – P. 180–187.
12. Dunn J. T. Methods for measuring iodine in urine. The Netherlands ICCIDD / J. T. Dunn, H. E. Crutchfield, R. Gutekunst [et al.] // Netherlands, International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders, 1993. – 71 p.
13. Zimmermann M. B. Updated Provisional WHO/ICCIDD Reference Values for Sonographic Thyroid Volume in Iodine Replete School-age Children / M. B. Zimmermann, L. Molinari, M. Spehl [et al.] // IDD Newsletter. – 2001. – Vol. 17, № 1. – P. 12.

References

1. Voronych-Semchenko NM, Pavlykivska BM. Effect of thyroid status in neuro-psychological development and the autonomic system of school-age children. Bukovynky Medical Journal. 2007;4(11): 22–7.
2. Hraevskaya ND, Dolmatova TI. Sports medicine. Moscow: Soviet sport; 2004. 304p.
3. Erokhina O.I. Clinical and pathogenetic aspects of iodine deficiency disorders in school-age children in condition of light iodine endemy [avtoreferat]. Kharkov Med.Un., Kharkov; 2008. 20p.
4. The report. About national examination of consumption of food micronutrients of people. Kiev: Prime Media; 2004. 64p.
5. Mamenko ME. The combination of iodine and iron deficiency in children of primary school age. Perinatology and pediatrics. 2009;4:80–3.
6. Marushko UV, Lisochnenko A. Iron deficiency states in children at the modern stage. Modern pediatrics. 2011;1:84–8.
7. Mykhayliuk YL, Malakhov SM. Benefits of Martin Kuschel's test for evaluation of functional status of schoolchildren and students. Herald. 2014;18(III):182–4.
8. Romanchuk AP. Medical teaching control in health physical culture [training handbook]. Odesa: Bukayev Vadym Viktorovich; 2008. 206p.
9. Smiyan AI, Vasylyshyn IX, Klymovets M, Shyshchuk A. Diagnostic of iron deficiency states: a modern conception the problem. Herald of Sumy St.Un. 2012;1:105–10.

10. Shidlovskyy VA, Deykalo IM, Shidlovskyy O. Iodine deficiency disorders: diagnosis, treatment, prevention. Ternopil: Ukrmedknyha; 2006. 84h.
11. Delange F, Benker G, Caron Ph, et al. Thyroid volume and urinary iodine in European schoolchildren: 11 standardization of values for assessment of iodine deficiency. Eur J Endocr. 1997;136:180–7.
12. Dunn JT, Crutchfield HE, Gutekunst R, Dunn AD, Bourdoux P, Gaitan E, Karmarkar M, et al. Methods for measuring iodine in urine. Netherlands, International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders; 1993. 71 p.
13. Zimmermann MB, Molinari L, Spehl M, et al. Updated Provisional WHO/ICCIDD Reference Values for Sonographic Thyroid Volume in Iodine Replete School-age Children. IDD Newsletter. 2001;17(1):12.

УДК 546.15+546.72+616.12-008.318+616-056.2

ВЛИЯНИЕ ЛЕГКОГО ЙОДОДЕФИЦИТА И ЛАТЕНТНОГО ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТА НА ТИП РЕАКЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ДЕТЕЙ НА ФИЗИЧЕСКУЮ НАГРУЗКУ

Шаламай У. П., Воронич-Семченко Н. Н.

Резюме. Одним из критериев оценки состояния здоровья детей и подростков является состояние функциональных резервов организма, которые можно оценить по реакции сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку. Данная реакция зависит от энергетической обеспеченности клеток организма, на которую может влиять дефицит йода и железа.

Проведено обследование 133 практически здоровых детей 6–18 лет, которые были разделены по возрасту, полу и уровню поступления в организм йода и железа. Тип реакции сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку оценивали по пробе Мартине-Кушелевского. В результате исследования у детей с йодо- и железodefицитом установлено уменьшение в сыворотке крови содержания свободных трийодтиронина и тироксина, сывороточного железа, ферритина, увеличение тиреотропного гормона аденогипофиза, общей железосвязывающей способности сыворотки крови, увеличение размеров щитовидной железы относительно контроля. Тип реакции сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку у детей с микроэлементозами неблагоприятный, механизмы адаптации – неудовлетворительные, а резервно-адаптационные возможности – сужены.

Ключевые слова: легкий йододефицит; латентный железodefицит; тип реакции сердечно-сосудистой системы; физическая нагрузка; дети школьного возраста.

UDC 546.15+546.72+616.12-008.318+616-056.2

INFLUENCE OF MILD IODINE DEFICIENCY AND LATENT IRON DEFICIENCY ON THE TYPE OF REACTION OF CARDIOVASCULAR SYSTEM IN PHYSICAL ACTIVITY

Shalamay U. P., Voronych-Semchenko N. M.

Abstract. The study involved 133 practically healthy (group of health I and II) children (68 boys and 65 girls), who were divided according to the age into two groups: Ist (n=68) – children aged from 6 to 11 years, IInd (n=65) – children from 12 to 18 years. In each age group all the children were divided into four subgroups: 1st – boys and girls with appropriate iodine and iron supply (control group), 2nd – children with limited iodine supply without iron deficiency, 3rd – with proper iodine supply and latent iron deficiency, 4th – with mild iodine deficiency and latent iron deficiency.

In order to study thyroid gland function in blood serum samples, the contents of thyroid hormones were determined: free T₃ (fT₃) and T₄ (fT₄), thyroid stimulating hormone adenohypophysis (TSH). To determine the rate of iodine supply the index of urinary iodine excretion in urine single portions according to Sandell-Kolthoff reaction the median urinary iodine (Me) was found. Results of morphometry of the thyroid gland were evaluated according to the standards of thyroid volume (97 percentile) considering the sex and body surface area. To evaluate iron metabolism in children the level of hemoglobin (Hb) in capillary blood, serum iron (SI) level, common-binding capacity of serum (CBCS) with the help of ELISA test (test kit «Cormay», Poland) were measured. Condition of iron stores was characterized by the level of serum ferritin (SF) level. Type of the reactions of cardiovascular system to the dosed physical activity was assessed using sample of Martine-Kushelevsky and counting the quality reaction index (QRI).

To analyze the parameters of thyroid status in pupils with mild iodine deficiency (2nd and 4th subgroups), the reduction of fT₃ contents (at 18.5–19.9%, p<0.05) and fT₄ (at 14.9–20.8%, p<0.05) regardless of age and gender is determined. Also in these subgroups the increase of TSH in blood serum of boys at 2.5–2.6 times (p<0.05), in girls – at 2.8–3.4 times (p<0.05) is observed. These changes were associated with a decrease of the SI (at 44.9–53.6%, p<0.05), ferritin (at 43.5–69.0%, p<0.05) and were accompanied by the growth of CBCS (at 70.9–73.6%, p<0.05) as for the control.

Iodine the reaction by QRI was the next one: it was good in 25% of boys and 22.2% of girls; satisfactory – in 50% of boys and 66.7% of girls; irrational – in 25% of boys and 11.1% of girls. Reaction to physical exercise in all children of this group is according to normotonic type; the recovery period does not exceed 3 minutes. In pupils with latent iron deficiency reaction by QRI was good in 37.5% of children and satisfactory in 62.5% of patients, the response to physical activity in all children is normotonic and recovery period does not exceed 3 minutes. On the basis of the combined trace element imbalance the reaction is good, normotonic in 11.1% of boys and 25% of girls; satisfactory in 55.6% of boys and 50% of girls; irrational – in 33.3% of boys and 25% of girls, including 66.7% of boys and 50% of girls whose reaction is by hypotonic type, and the recovery period was an average 5.3 minutes. The same tendency is in the IInd age group (pupils aged 12–18). At the same time in the 4th subgroup only 25% of children have good, normotonic reaction; 50% of boys and 37.5% of girls – satisfactory, normotonic reaction; 25% of boys and 37.5% of girls – poor reaction, of them in 12.5% of girls – it was hypertonic type of reaction with the recovery period of 4.5 minutes.

On the basis of the trace element imbalance the thyroid homeostasis is impaired in pupils; it is accompanied by exhaustion of reserve-adaptive capacities.

Keywords: mild iodine deficiency; latent iron deficiency; reaction type of cardiovascular system; physical activity; school-aged children.

Стаття надійшла 14.03.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

СТОМАТОЛОГІЯ

УДК 616.31-003-053.9:616.314-77:159.922.13

Ватаманюк М. М.

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОЇ КАРТИНИ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ ТА ПСИХОЛОГІЧНИХ ЗМІН У ПАЦІЄНТІВ ГЕРІАТРИЧНОГО ВІКУ З ПОВНОЮ ВІДСТУНІСТЮ ЗУБІВ ПРИ УСКЛАДНЕНИХ КЛІНІЧНИХ УМОВАХ ДЛЯ ПРОТЕЗУВАННЯ

Вищий навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет»

dr.vatamm@mail.ru

Проаналізовано стан 97 пацієнтів віком 75–90 років, чоловічої (n=38) та жіночої (n=59) статі. Серед них 58.74% – протезувались уперше, 41.26% раніше користувались повними знімними протезами. При огляді ротової порожнини хворих виявлено ряд патологічних змін кістки та слизової оболонки. Дослідження анамнезу хворих геріатричного віку з повною втратою зубів виявило значний відсоток загальносоматичної патології, що вказує на зниження компенсаторних можливостей старіючого організму.

Також із анамнезу захворювання було встановлено причини втрати зубів. Так, у 20 (21,62%) пацієнтів зуби були видалені внаслідок карієсу та його ускладнень, у 77 (78,38) внаслідок комбінованих причин: захворювання тканин пародонта, соматична патологія тощо.

При вивченні психологічних змін у геріатричних хворих встановлено, що у 66 (68,04%) був урівноважений, гармонійний тип особистості; у 25 (25,77%) – стурбовано-невпевнений, а астеничний, збудливий, сензитивний типи мали незначний відсоток від загальної кількості пацієнтів. Тобто, при протезуванні пацієнтів геріатричного віку для досягнення максимальної ефективності треба враховувати клінічну картину, вікові зміни, психологічні особливості, дотримуючись лікарської тактики та деонтології.

Ключові слова: повна відсутність зубів; клінічні вікові зміни; психологічні ускладнення; геріатричний вік.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом

НДР кафедри ортопедичної стоматології Вищого навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» «Мультидисциплінарний підхід до діагностики, лікування та профілактики основних стоматологічних захворювань зі збереженням регенеративних властивостей тканин і відновлення протетичних властивостей анатомічних структур у мешканців Північної Буковини», № держ. реєстрації 0116U002929; 2016–2020 рр.

Вступ. Старіння та старість – це не патологія і не хвороба, це нормальний фізіологічний процес, певний відрізок онтогенезу [1, 5, 6]. Між календарними (віковим) та фактичним (тілесним та психічним) старінням є різниця, вони не завжди співпадають. Мають місце як раннє, так і уповільнене старіння, але тільки пізній вік власне визначає старечі зміни у людини [4, 8]. Життя людини, як замкнутий процес, підрозділяється на повільно переходячі одна в одну фази з віком в 45 років, коли починається процес старіння, який потім переходить у старість.

Хронологічно виділяють наступні фази:

- Старіння 45–59 років.
- Похилий вік 60–75 років.
- Старечий або геріатричний 75–90 років.
- Довгожителі 90 років і старше.

Разом з віком та повною втратою зубів спостерігаються значні зміни в щелепно-лицевому апараті [2, 6], а це ускладнює якісне надання стоматологічної ортопедичної допомоги пацієнтам [11], і, як наслідок, знижує якість ортопедичного стоматологічного лікування [10].

За даними ВООЗ третина хворих, яким виготовляли повні знімні протези, ними не користуються, або користуються короткочасно під час приймання

їжі [2, 3, 9]. Також велике значення мають адаптаційні можливості органів та тканин ротової порожнини, які з віком пацієнта змінюються [7, 10].

Мета дослідження. Визначити особливості клінічної картини ротової порожнини та психологічні зміни у пацієнтів геріатричного віку з повною відсутністю зубів при ускладнених клінічних умовах до протезування.

Матеріали і методи дослідження. На основі огляду, аналізу амбулаторних карт стоматологічного хворого, нами проаналізовано стан 97 пацієнтів чоловічої (n=38) та жіночої (n=59) статі. Серед них 40 (41.26%) – раніше користувались повними знімними протезами, 57 (58.74%) – протезувались вперше. Для постановки діагнозу використовували загальновідомі класифікації атрофії щелеп за Шредером і Келлером, стан піддатливості слизової оболонки за Суппле та стан особистості хворих за Трезубовим В. М.

Результати дослідження та їх обговорення. При огляді ротової порожнини було встановлено наступне. У 60 (61.85%) хворих на протезному ложі були виявлені різні кісткові утворювання: у 27 (45.00%) наявність гострої щелепно-під'язикової лінії з одного або обох боків; у восьми (13.33%) при пальпаторному або візуальному дослідженні – екзостози; у 12 (20.00%) – піднебінний торус різного розміру і довжини; у трьох (9.27%) різко виступаюча підборідньо-язикова ость. У 88 (90.72%) хворих на верхній щелепі слизова оболонка альвеолярних відростків і твердого піднебіння була щільною, не-піддатливою; і тільки у дев'яти (9.31%) була відмічена її вертикальна піддатливість в задній третині твердого піднебіння. У 10 (10.36%) пацієнтів мав місце рухомий альвеолярний гребінь; у шести (6.18%) – в ділянці кутів рота спостерігалася маце-рація шкіри, і навіть тріщини.

У пацієнтів, які користувались повними знімними протезами раніше, мав місце підвищений тонус м'язів язика і губ. Враховуючи те, що під нашим спостереженням знаходилися пацієнти геріатричного віку з повною втратою зубів і важкими клініч-

ними умовами для протезування, то при зборі анамнезу звертали увагу на наявність загальносоматичної патології (табл. 1), що є важливим моментом для вибору тактики лікування. В свою чергу складні клінічні умови для протезування підсилюють перебіг супутніх захворювань у геріатричних хворих.

Із даних таблиці 1 видно, що серед 97 хворих геріатричного віку з повною втратою зубів у 57 випадках (58.76%) мала місце гіпертонічна хвороба; у 28 хворих (28.86%) ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія; у 26 (26.80%) – хронічне порушення мозкового кровообігу. Також у анамнезі було відмічена коморбідна патологія: у 23 (23.71%) хворих цукровий діабет типу 2, глаукома, артеріальна гіпертензія, а у 22 (22.68%) – виразка шлунка, дванадцятипалої кишки і гастрит. Отже наявність значного відсотка загальносоматичної патології у хворих старечого віку з повною втратою зубів та поєднання двох-трьох захворювань вказує на зниження компенсаторних можливостей старіючого організму.

Вивчення анамнезу захворювань дало можливість виявити причини втрати зубів. Так, у 20 (21.62%) пацієнтів зуби були видалені внаслідок карієсу та його ускладнень, у 77 (78.38%) причини були комбіновані: захворювання тканин пародонта, соматична патологія тощо.

При оцінці атрофії щелеп за Шредером та Келлером було встановлено переважання II типу атрофії на нижній та I типу – на верхній щелепі. Тобто умови для протезування на верхній щелепі були сприятливі, а на нижній несприятливі до протезування.

Клінічні спостереження хворих геріатричного віку доводять, що недостатня увага до стану психіки цих пацієнтів, ігнорування необхідності встановлення типа їх особистості перед ортопедичним втручанням часто призводять до несприятливих наслідків [12]. Пацієнти з обтяженими клінічними умовами протезного ложа в більшості мають досвід невдалого ортопедичного протезування в мину-

Таблиця 1 – Супутні захворювання геріатричних пацієнтів

Діагноз	Кількість випадків, n=97		Чоловіки, n=38		Жінки, n=59	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Гіпертонічна хвороба	57	58.76	29	29.89	28	28.87
Ішемічна хвороба серця (ІХС), Артеріальна гіпертензія (АГ)	28	28.86	15	15.46	13	13.40
Цукровий діабет типу 2, глаукома, (АГ)	23	23.71	10	10.30	13	13.40
Виразка шлунку та дванадцятипалої кишки, гастрит	22	22.68	14	14.43	8	8.24
Хронічне порушення мозкового кровообігу, (АГ)	26	26.80	12	12.37	14	14.43
Катаракта та глаукома	6	6.18	2	2.06	4	4.12
Алергійні реакції на різні речовини	5	5.15	3	3.9	2	2.06

Таблиця 2 – Типи особистості обстежуваних пацієнтів за В. Н. Трезубовим

Стать	Тип особистостей											
	Гармонійна		Астенічна		Стурбована		Збудлива		Сензитивна		Всього	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Чоловіки	27	71.06	1	2.63	9	23.68	1	2.63	–	–	38	39.17
Жінки	39	66.10	2	3.38	16	27.11	1	1.69	1	1.69	59	60.83
Разом	66	68.04	3	3.09	25	25.77	2	2.06	1	1.03	97	100%

лому, і потребують індивідуального підходу до лікування з урахуванням психологічного стану за типами нервової системи і типами особистостей за класифікацією В. Н. Трезубова.

Як видно із даних **таблиці 2**, із 97 обстежених пацієнтів урівноважений, гармонійний тип був виявлений у 66 (68.04%) чоловік. Ці пацієнти адекватно реагували на незручності, які виникали після накладання протезів, та швидко адаптувалися до них. Стурбованих, ставлячих під сумнів позитивний результат ортопедичного лікування виявлено 25 (25.77%) пацієнтів. З неуврівноваженою психікою та астенічним типом особистості в нашому дослідженні було лише троє (3.11%) осіб. Для пацієнтів з такою психікою була притаманна схильність до самоаналізу, а саме: незгода з думкою лікаря в правильності і якості виготовленого протеза, а в деяких випадках вимоги до його переробки, із повторенням розмірів та форми старих конструкцій.

Тому при протезуванні пацієнтів геріатричного віку завжди треба суворо дотримуватися принципів лікарської етики та деонтології, завжди підкреслювати задовільне їх виготовлення, в зрозумілій формі пояснювати пацієнту вплив важких клінічних умов до протезування і складність адаптації до нових знімних протезів.

Висновок. При протезуванні пацієнтів геріатричного віку для досягнення максимальної ефективності треба враховувати клінічну картину, вікові зміни, психологічні особливості, дотримуючись лікарської тактики та деонтології.

Перспективи подальших досліджень. Проведені дослідження дають можливість на основі врахування клінічних особливостей надалі покращувати якість протезування повними знімними пластинковими протезами хворих геріатричного віку.

Література

1. Алпызбаева Ж. М. Старость как социально-физиологический феномен / Ж. М. Алпызбаева, Т. В. Курышева // 77-я студ. Межрегиональная конференция «Молодые учёные – здравоохранению». – Саратовский ГМУ, 2016. – С. 5–7.
2. Блонкин В. П. Реабилитация больных при значительной атрофии костной ткани альвеолярного отростка / В. П. Блонкин, Т. В. Меленберг, И. В. Блонкин // Уральский медицинский журнал. – 2009. – № 5 (59). – С. 12–17.
3. Веденеева Е. В. Роль стоматологического лечения в улучшении качества жизни пациентов : автореф. дис. на соискание научной степени канд. мед. наук : спец. 14.01.14 «Стоматология» / Елена Владимировна Веденеева; ФГУ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Росмедтехнологий». – М., 2010. – 24 с.
4. Гажва С. И. Качество жизни пациентов с заболеваниями полости рта (обзор литературы) / С. И. Гажва, Р. С. Глуев, Ю. В. Гажва // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 4. – С. 25–27.
5. Дяченко Л. И. Феномен старости в современном обществе : автореф. дис. на соискание научной степени канд. мед. наук : спец. 09.00.11 «Социальная философия» / Лиана Инсафовна Дяченко; ГОУ ВПО «Казанский государственный университет». – Казань, 2009. – 18 с.
6. Жданова И. В. Теоретико-методологические основания изучения старости и старения в современном обществе / И. В. Жданова. – Томск, 2007. – 11 с.
7. Жолудев С. К. Адгезивные средства в ортопедической стоматологии / С. К. Жолудев. – М. : Медицинская книга издательства «Стоматология», 2007. – 112 с.
8. Кан В. В. Методы оценки качества жизни у пациентов стоматологического профиля / В. В. Кан, А. В. Лазаренко, В. Ф. Капитонов // Современные исследования социальных проблем (электронно-научный журнал). Красноярск. – 2012. – № 10 (18). – С. 12–16.
9. Лебеденко И. Ю. Ортопедическая стоматология / И. Ю. Лебеденко, Э. С. Каливрадзян. – М. : «ГЭОТАР-медиа», 2011. – 364 с.
10. Нугуманов А. Г. Сравнительная оценка результатов протезирования больных полными съёмными акриловыми протезами : автореф. дис. на соискание научной степени канд. мед. наук : спец. 14.01.14 «Стоматология» / Альберт Галимович Нугуманов; ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет». – Самара, 2012. – 24 с.

11. Ряховский А. Н. Компенсаторное проектирование зубных рядов полных съемных протезов / А. Н. Ряховский, Н. В. Полякова // Стоматология (Киев). – 2011. – № 2. – С. 65–70.
12. Саввиди К. Г. Особенности психологии пациентов пожилого и старческого возраста с полной потерей зубов и выбор ортопедического лечения / К. Г. Саввиди, Г. Л. Савиди, К. Е. Ратников // Стоматология (Тверь). – 2012. – № 4. – С. 37–42.

References

1. Alpyzbayeva ZhM, Kurysheva TV. Starost' kak sotsial'no-fiziologicheskii fenomen. 77-ya stud. Mezhhregional'naya konferentsiya «Molodyye uchonyye – zdravookhraneniye». Saratovskiy GMU; 2016. s. 5–7.
2. Blonkin VP, Melenberg TV, Blonkin IV. Reabilitatsiya bol'nykh pri znachitel'noy atrofii kostnoy tkani al'veolyarnogo otrostka. Ural'skiy meditsinskiy zhurnal. 2009;5(59):12–7.
3. Vedeneyeva EV. Rol' stomatologicheskogo lecheniya v uluchshenii kachestva zhizni patsiyentov [avtoreferat]. FGU «Tsentral'nyy nauchno-issledovatel'skiy institut stomatologii i chelyustno-litsevoy khirurgii Rosmedtekhologii». M.; 2010. 24 c.
4. Gazhva SI, Gluyev RS, Gazhva YuV. Kachestvo zhizni patsiyentov s zabolevaniyami polosti rta (obzor literatury). Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2012;4:25–7.
5. Dyachenko LI. Fenomen starosti v sovremennom obshchestve [avtoreferat]. GOU VPO «Kazanskiy gosudarstvennyy universitet». Kazan'; 2009. 18 s.
6. Zhdanova IV. Teoretiko-metodologicheskiye osnovaniya izucheniya starosti i stareniya v sovremennom obshchestve. Tomsk; 2007. 11 c.
7. Zholudev SK. Adgezivnyye sredstva v ortopedicheskoy stomatologii. M.: Meditsinskaya kniga izdatel'sva «Stomatologiya»; 2007. 112 c.
8. Kan VV, Lazarenko AV, Kapitonov VF. Metody otsenki kachestva zhizni u patsiyentov stomatologicheskogo profilya. Sovremennyye issledvaniya sotsial'nykh problem (elektronno-nauchnyy zhurnal). Krasnoyarsk. 2012;10(18):12–6.
9. Lebedenko IYu, Kalivradzhiyan ES. Ortopedicheskaya stomatologiya. M.: «GEOTAR-media»; 2011. 364 s.
10. Nugumanov AG. Sravnitel'naya otsenka rezul'tatov protezirovaniya bol'nykh polnymi s'yemnymi akrilovymi protezami [avtoreferat]. GBO UVPO «Samskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet». Samara; 2012. 24 s.
11. Ryakhovskiy AN, Ryakhovskiy AN, Polyakova NV. Kompensatornoye proyektirovaniye zubnykh ryadov polnykh s'yemnykh protezov. Stomatologiya (Kiyev). 2011;2:65–70.
12. Savvidi KG, Savidi GL, Ratnikov KE. Osobennosti psikhologii patsiyentov pozhilogo i starcheskogo vozrasta s polnoy poterey zubov i vybor ortopedicheskogo lecheniya. Stomatologiya (Tver'). 2012;4:37–42.

УДК 616.31-003-053.9:616.314-77:159.922.13

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ПОЛОСТИ РТА И ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ ГЕРИАТРИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ПОЛНЫМ ОТСУТСТВИЕМ ЗУБОВ ПРИ СЛОЖНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ ДЛЯ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ

Ватаманюк Н. М.

Резюме. Проанализировано состояние 97 пациентов в возрасте 75–90 лет, мужского (n=38) и женского (n=59) пола. Среди них 58.74% – протезировались впервые, 41.26% ранее пользовались полными съемными протезами. При осмотре полости рта больных выявлен ряд патологических изменений кости и слизистой оболочки. Исследование анамнеза больных герiatricкого возраста с полной потерей зубов выявило значительный процент общесоматической патологии, что указывает на снижение компенсаторных возможностей стареющего организма.

Также из анамнеза заболевания было установлено причины потери зубов. Так, у 20 (21,62%) пациентов зубы были удалены вследствие кариеса и его осложнений, в 77 (78,38) вследствие комбинированных причин: заболевания тканей пародонта, соматическая патология и тому подобное.

При изучении психологических изменений у герiatricких больных установлено, что у 66 (68,04%) был уравновешенный, гармоничный тип личности; в 25 (25,77%) – тревожно-неуверенный, а астенический, возбудимый, сензитивный типы имели незначительный процент от общего количества пациентов.

Таким образом, при протезировании пациентов герiatricкого возраста для достижения максимальной эффективности надо учитывать клиническую картину, возрастные изменения, психологические особенности, соблюдая врачебную тактику и деонтологию.

Ключевые слова: полное отсутствие зубов; клинические возрастные изменения; психологические осложнения; герiatricкий возраст.

UDC 616.31-003-053.9:616.314-77:159.922.13

**FEATURES OF CLINICAL PICTURES OF THE MOUTH AND PSYCHOLOGICAL MUTATIONS
IN PATIENTS OF GERIATRIC AGE WITH COMPLETE LACK OF TEETH WITH COMPLEX
CLINICAL CONDITIONS FOR PROSTHETICS**

Vatamaniuk M. M.

Abstract. 97 of both sexes (males – 38 and females- 59) at the age of 75–90 years were analyzed. Among them, 58.74% patients used prosthetics firstly, 41.26% previously used complete removable dentures. During examination of the oral cavity in 61.85% bone formation was revealed and in 27 (45.00%) presented acute maxillofacial line from one or other sides, in eight (13.33%) with palpation or visual examination exostoses was revealed, 12 (20.00%) presented palatal torus of different size and length, in three (9.27%) sharply protruding lingual awn was revealed. In 88 (90.72%) patients the mucosa of the alveolar processes and the hard palate was dense, not amenable, and only in nine (9.31%) its vertical compliance in the posterior third of the hard palate was noted, in 10 (10.36%) patients there was A mobile alveolar ridge, in six (6.18%) – maceration of the skin and even cracks were observed in the corners of the mouth.

When studying the psychological changes in geriatric patients it was found that 66 (68.04%) had a balanced, harmonious personality type, 25 (25.77%) presented uncertain, and asthenic, excitable, sensitive type and had a negligible percentage of the total number of patients. Among 97 patients with geriatric age with complete loss of teeth in 57 cases (58.76%) hypertension was present, in 28 patients (28.86%) ischemic heart disease, arterial hypertension were present, in 26 (26.80%) chronic disorder of the cerebral circulation was revealed. Also in the anamnesis it was noted that 23 (23.71%) patients presented such diseases as type 2 diabetes, glaucoma, arterial hypertension and 22 patients (22.68%) had stomach and duodenal ulcers and gastritis. The presence of a large percentage of general somatic pathology in elderly patients with complete loss of teeth and a combination of two or three diseases indicates a decrease in the compensatory capacities of the aging organism.

The study of the anamnesis of diseases revealed the causes of tooth loss. Thus, in 20 (21.62%) patients teeth were removed due to caries and its complications, in 77 (78.38%) the causes were combined: tissue diseases, somatic pathology and others.

To access the jaws according to Schroeder and Keller, the predominance of type II atrophy was established at the bottom and I- at the upper. I.e, the conditions for prosthetics on the upper jaw were favorable, and on the lower one were not favorable to prosthetics.

Clinical observations of geriatric patients prove that the lack of attention to the patient's state of mind, disregarding the need to establish the type of their personality before orthopedic intervention often leads to unfavorable consequences.

Keywords: complete absence of teeth; aging; age changes; psychological complications; geriatric age.

Стаття надійшла 06.04.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.311.2-002.2-053.81-018:577.121.7

Ревич В. О., Антоненко М. Ю.

МЕТАБОЛІЧНЕ ТА СТРУКТУРНЕ ПІДГРУНТЯ ЗМІН ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ТКАНИН ПАРОДОНТА ЗА РОЗВИТКУ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ У ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ

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

revych.v@gmail.com

Мета дослідження – конкретизація ролі порушень енергетичного обміну в розвитку функціональних змін і клінічних симптомів запально-деструктивних захворювань пародонта в осіб молодого віку.

Проведені комплексні клінічні, лабораторні та морфологічні дослідження особливостей змін енергетичного обміну у хворих на генералізований пародонтит (ГП) початкового – I ступеня. Гістохімічно вивчена активність комплексу лімітуючих ферментів дихання, гліколізу, пентозного циклу та термінального окиснення за загальноприйнятими методиками. Морфологічні дослідження виконані на інцизійних біоптатах ясен у 30 хворих на ГП. У 13 хворих патологія пародонта була у стадії загострення. Контрольну групу склали 7 здорових осіб. Всі обстежені були в віці з 19 до 30 років.

В результаті дослідження були виявлені зміни енергетичного обміну в яснах за ГП, дозволяють вважати, що в механізмах розвитку їх функціональних змін та клінічних проявів велике значення мають порушення енергетичного забезпечення тканин пародонта з розвитком ознак тканинної гіпоксії. Виходячи з отриманих даних, можна рекомендувати як доцільне раннє профілактичне та лікувальне застосування в комплексній терапії препаратів метаболічного типу дії: антигіпоксантів та антиоксидантів. Їх використання дозволить досягти метаболічної компенсації зниженої енергетичної забезпеченості, підвищення функціональної активності епітеліальних та сполучнотканинних клітин пародонта, що сприятиме підтриманню їх функціональної активності та попередженню прогресування клінічних симптомів цих захворювань.

В основі патологічних змін в тканинах пародонта за розвитку ГП у осіб молодого віку лежить перебудова енергетичного обміну з переходом на менш чутливі до нестачі кисню шляхи генерації енергії та формування ознак тканинної гіпоксії.

Клінічні симптоми ГП розвиваються на фоні порушення метаболічних шляхів енергоутворення, що проявляється зниженням активності ферментів

тканинного дихання, пентозного циклу та термінального окиснення за одночасного підвищення активності ензимів гліколізу.

На основі отриманих даних, в комплексній терапії ГП у осіб молодого віку раціонально рекомендувати раннє профілактичне та лікувальне застосування фармакологічних препаратів метаболічного типу дії – антигіпоксантів та антиоксидантів.

Ключові слова: тканини пародонта; запалення; енергетичний обмін.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Наукове обґрунтування оптимізації діагностики, лікування та профілактики основних стоматологічних захворювань в осіб працездатного віку», № держ. реєстрації 0115U000907.

Вступ. Функціональна активність тканин пародонта, які є складовою частиною переднього відділу травної системи, пов'язана головним чином з механічною обробкою їжі. В ній приймають участь всі структури пародонта: ясна, альвеолярний відросток, періодонт, будова та обмін котрих і забезпечують ці процеси, а порушення їх перебігу обумовлює розвиток патологічних процесів. Особливо важливими є енергетичні процеси, які, виходячи з сучасних даних біології і медицини, займають одне із центральних місць в метаболізмі органів і тканин і виступають як вирішальний фактор, що обумовлює направлення і характер розвитку фізіологічних і патологічних процесів [1, 2, 3, 5, 8, 9]. Зважаючи на спільність походження, кровопостачання та інервації, про рівень енергетичних процесів усіх складових пародонта можна судити за відповідними показниками епітеліальних та сполучнотканинних клітин ясен, так як вони є найбільш доступним матеріалом в методичному плані. В літературі встановлені головні складові патогенезу генералізованого пародонтиту (ГП), але загальноприйнята концепція розвитку патології пародонта у осіб молодого віку чітко не сформульована.

Виходячи з представлених даних, **метою дослідження** стала конкретизація ролі порушень енергетичного обміну та структури тканин пародонта в розвитку функціональних порушень і клінічних симптомів ГП в осіб молодого віку.

Матеріал і методи дослідження. Проведені комплексні клінічні і морфологічні (гістологічні та гістохімічні) дослідження особливостей змін енергетичного обміну у хворих на генералізований пародонтит початкового – I ступеня. Морфологічні дослідження виконані на інцизійних біоптатах ясен у 30 хворих ГП. У 13 хворих патологія пародонта була у стадії загострення. Контрольну групу склали 7 здорових осіб. Всі обстежені були в віці з 19 до 30 років; жінки – 16 осіб, чоловіки – 14 осіб.

Від кожної людини отримано письмову згоду на проведення дослідження, згідно з рекомендаціями етичних комітетів з питань біомедичних досліджень, законодавства України про охорону здоров'я та Гельсінської декларації 2000 р., директиви Європейського товариства 86/609 стосовно участі людей у медико-біологічних дослідженнях.

Для патоморфологічного дослідження біоптати фіксували в 10% нейтральному формаліні, проводили через батарею спиртів висхідної концентрації, хлороформ, парафін і заливали в парафін. Серійні парафінові зрізи товщиною 7 мкм фарбували гематоксиліном і еозином та за ван Гізон.

Гістохімічне вивчення енергетичного обміну в яснах проведене на кріостатних зрізах товщиною 10 мкм. Вивчена активність комплексу лімітуючих ферментів дихання, гліколізу, пентозного циклу та термінального окиснення: сукцинатдегідрогенази (СДГ) – за Нахласом та співавт., малатдегідрогенази (МДГ), лактатдегідрогенази (ЛДГ), цитоплазматичної α -гліцерофосфатдегідрогенази (α -гпДГ), глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (гл-6ф-ДГ) – за Гессом, Скарпеллі та Пірсом; НАД-Н та НАДФ-Н дегідрогеназ – за Фарбером. Гістохімічні методики взяті з посібника Е. Пірс [10].

Цифровий матеріал обробляли за загальноприйнятими статистичними методами з використанням t-критерія Стюдента.

Результати дослідження та їх обговорення.

У осіб молодого віку клінічний діагноз ГП початкового – I ступеня співпадає з розвитком метаболічних та структурних змін на значній площі епітеліального покриву і сполучнотканинної основи ясен. Дистрофічні зміни з розвитком ознак вакуольної і вакуольно-гідропічної дистрофії епітелію, навіть з розвитком некрозу, виявляються в більшості клітин сулькулярного епітелію. Виявляється ушкодження міжепітеліальних контактів, розширюються міжклітинні проміжки; епітеліальний шар пухкий, набряклий, інфільтрований лімфоцитами і елементами мікробної флори.

Розповсюдження інфільтративних процесів в сполучнотканинній основі ясен відмічається більше в сосочковому шарі ближче до сулькулярного епітелію. Інфільтрати також вогнищево охоплюють прилягаючі ділянки сосочкового шару під епітелієм вестибулярної поверхні. У частини хворих інфільтрати розташовані і в сітчатому шарі. Вони складаються переважно з малих та середніх лімфоцитів, плазмочитів, тканинних базофілів, макрофагів; в період загострення ГП в них з'являються нейтрофільні гранулоцити. Для більшості клітин інфільтратів характерна помірна активність окисно-відновних ферментів всіх циклів.

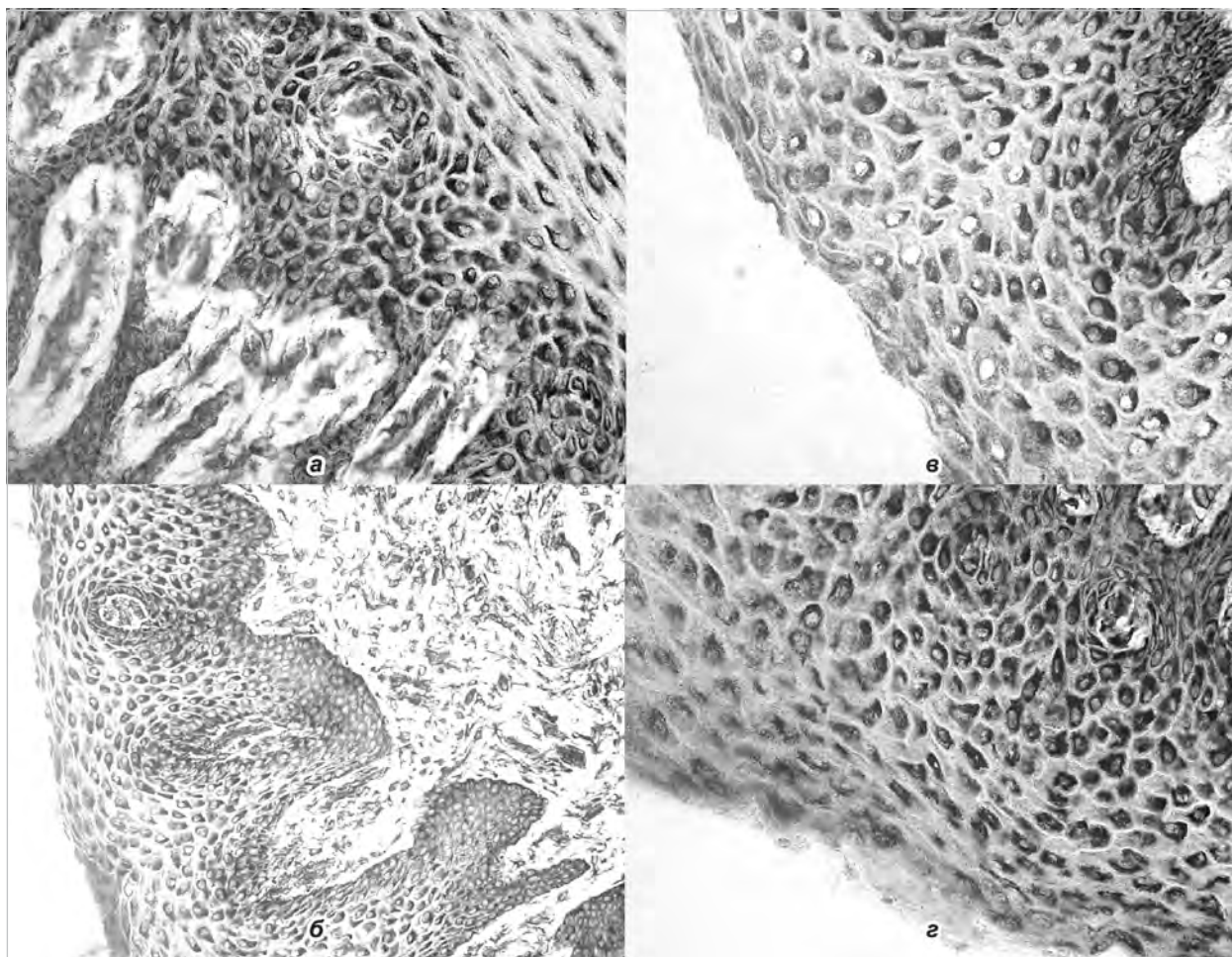
Структурні зміни епітеліальних та сполучнотканинних клітин розвиваються на фоні зниження активності ферментів дихання, пентозного циклу і підвищення гліколізу (**рис., б, г**) порівняно з нормою (**рис., а, в**). Однак ріст гліколізу на цьому етапі захворювання не повністю компенсує знижене дихання, що призводить до невеликого пригнічення активності ферментів термінального окиснення (НАД-Н ДГ і НАДФ-Н ДГ, **табл.**).

Аналізуючи в цілому стан метаболічних шляхів, які обумовлюють в пародонті характер енергетичного обміну, ми встановили, що в нормі відсоткове співвідношення процесів дихання та гліколізу в структурах ясен становить 54,3% і 45,7% відповідно. Такий стан енергетичних процесів забезпечує нормальні фізіологічні та клінічні параметри ясен (колір, тургор, відсутність кровоточивості і пародонтальних кишень) [4, 5, 6].

Наші дослідження показали, що у хворих на ГП початкового – I ступеня змінюється метаболічний профіль епітелію ясен. На цьому етапі розвитку ГП співвідношення процесів тканинного дихання та гліколізу в яснах змінюється на користь вірогідного переважання останнього: 42,2% і 57,8% відповідно. Ці дані разом з іншими показниками свідчать на користь розвитку в пародонті ознак тканинної гіпоксії. Тканинна гіпоксія є одним з пускових механізмів каскаду реакцій перекисного окислення ліпідів, яке зумовлює розвиток в тканинах пародонта альтеративних процесів, функціональних змін та клінічних проявів ГП.

Тому уже на цьому етапі розвитку патології пародонта у осіб молодого віку з'являється об'єктивне підґрунтя до зниження синтезу макроергів, що обумовлює загальне зниження енергетичного забезпечення функціональної активності тканин пародонта і призводить до розвитку клінічної симптоматики ГП.

Аналізуючи отримані результати зі змін різних метаболічних шляхів енергетичного обміну в яснах осіб молодого віку з даними літератури, ми дійшли наступних висновків. Про стан циклу трикарбоно-



Активність окисно-відновних ферментів в епітелії ясен в нормі та за генералізованого пародонтиту (ГП):

- а** – Активність СДГ в нормі. Метод Нахласа і співавт. 36.: об.20, ок.10.
б – Активність СДГ за ГП. Метод Нахласа і співавт. 36.: об.10, ок.10.
в – Активність ЛДГ в нормі. Метод Гесс, Скарпеллі і Пірс. 36.: об.20, ок.10.
г – Активність ЛДГ за ГП. Метод Гесс, Скарпеллі і Пірс. 36.: об.20, ок.10.

вих кислот, який є одним з основних регуляторів метаболізму і універсальною енергетичною системою клітин взагалі, ми судили по активності МДГ і СДГ [3, 4, 8]. Дослідження показали поступове зниження активності МДГ в епітеліальних і сполучнотканинних клітинах ясен. З урахуванням відомої чутливості фермента до зниження парціального тиску кисню, такі зміни можна розцінювати як один з показників наростаючої кисневої недостатності і тканинної гіпоксії в тканинах пародонта. Разом з тим, пригнічення активності МДГ, яка каталізує зворотню реакцію перетворення яблучної кислоти в оксалоацетат, показує також на зниження її можливої ролі як окислювача цитоплазматичного НАД-Н. Таким чином, в тканинах пародонта виникають додаткові умови для великого накопичення відновлених форм дихальних ферментів, що має місце при кисневій недостатності.

Виходячи з даних літератури [9] про те, що в умовах гіпоксії може відбуватися переключення

Активність ферментів гермінативного шару епітелію ясен в нормі та за генералізованого пародонтиту початкового – І ступеня в стадії ремісії (одиниці активності; $M \pm m$; P)

Ферменти	Норма (n=7)	Генералізований пародонтит (n=9)
СДГ	$2,35 \pm 0,03$	$1,84 \pm 0,01^*$
МДГ	$2,48 \pm 0,03$	$1,89 \pm 0,03^*$
ЛДГ	$2,34 \pm 0,03$	$2,56 \pm 0,02^*$
α -гл ДГ	$1,75 \pm 0,02$	$1,95 \pm 0,03^*$
НАД-Н ДГ	$2,86 \pm 0,02$	$1,92 \pm 0,03^*$
НАДФ-Н ДГ	$1,96 \pm 0,04$	$1,19 \pm 0,04^*$
Гл.-6-ф ДГ	$1,94 \pm 0,03$	$1,16 \pm 0,02^*$

Примітка: * – вірогідність $<0,05$ по відношенню до норми.

окиснювальних перетворень в циклі Кребса від НАД – залежних субстратів до сукцинату, ми проаналізували динаміку змін активності СДГ за розвитку запально-деструктивних змін в пародонті і виявили поступово наростаюче її пригнічення. Ці

данні дозволяють рахувати, що за ГП в пародонті не реалізується можливість ліквідації дефіциту макроергів шляхом переключення енергоутворення на переважне окиснення янтарної кислоти, що могло б бути дуже вигідним в умовах гіпоксії.

Про розвиток гіпоксії в тканинах пародонта за цієї патології свідчить також встановлене нами пригнічення активності НАД-Н ДГ, котра є сумарним показником активності ферментів, які використовують в якості кофермента НАД. Виявлена у таких хворих активація гліколізу в яснах, також може бути віднесена до одного з проявів розвитку гіпоксії. Встановлене підвищення активності ЛДГ і цитоплазматичної α – гліцерофосфат ДГ спрямоване на підтримку задовільного рівня енергетичних процесів. В умовах гіпоксії посилення гліколізу можна розцінювати як підключення одного з компенсаторних механізмів, за якого енергетичний обмін забезпечується шляхом переходу на менш чутливі до недостатці кисню шляхи.

Вивчаючи показники метаболічних шляхів дихання і гліколізу в цілому, ми виявили різнонаправленість змін активності СДГ (зниження) і ЛДГ (підвищення). Це може свідчити про роз'єднання процесів дихання і фосфорилування в тканинах пародонта і призвести до зниження синтезу макроергів.

Нами також встановлено порушення енергозабезпечення синтетичних процесів. Воно проявляється зниженням активності Г-6-Ф ДГ і НАДФ-Н ДГ. Зниження активності Г-6-Ф ДГ, що є представником пентозофосфатного шляху, в якому утворюються пентози, з яких синтезуються нуклеїнові кислоти, нуклеотиди та інші речовини, є фактором порушення синтетичних процесів і розвитку дистрофічних і деструктивних змін в тканинах пародонта. Про це також свідчить і пригнічення активності НАДФ-Н ДГ, як комплексного показника активності НАДФ-Н – генеруючої системи дегідрогеназ.

Таким чином, виявлені зміни енергетичного обміну в яснах за генералізованого пародонтиту початкового – I ступеня, дозволяють вважати, що в механізмах розвитку клінічних проявів ГП велике значення мають порушення енергетичного забез-

печення тканин пародонта з розвитком ознак тканинної гіпоксії. Виходячи з отриманих даних, можна рекомендувати як доцільне раннє профілактичне та лікувальне застосування в комплексній терапії препаратів метаболічного типу дії антигіпоксантів та антиоксидантів. Їх використання дозволить досягти метаболічної компенсації зниженої енергетичної забезпеченості, підвищення функціональної активності епітеліальних та сполучнотканинних клітин пародонта, що сприятиме підтриманню їх функціональної активності та попередженню прогресування клінічних симптомів цих захворювань.

Висновки

1. Проведені дослідження показали, що в основі патологічних змін в тканинах пародонта за розвитку генералізованого пародонтиту у осіб молодого віку лежить перебудова енергетичного обміну з переходом на менш чутливі до нестачі кисню шляхи генерації енергії та формування ознак тканинної гіпоксії.
2. Клінічні симптоми генералізованого пародонтиту розвиваються на фоні порушення метаболічних шляхів енергоутворення, що проявляється зниженням активності ферментів тканинного дихання, пентозного циклу та термінального окиснення за одночасного підвищення активності ензимів гліколізу.
3. На основі отриманих даних в комплексній терапії генералізованого пародонтиту у осіб молодого віку раціонально рекомендувати раннє профілактичне та лікувальне застосування фармакологічних препаратів метаболічотропного типу дії – антигіпоксантів та антиоксидантів.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується вивчити особливості стану кісткової тканини альвеолярного відростка та її мінеральної щільності (рентгенологічні та денситометричні дослідження), провести порівняльний аналіз отриманих результатів зі змінами енергетичного обміну у хворих на генералізований пародонтит в молодому віці. Отримані результати ляжуть в основу розробки патогенетично спрямованих методів профілактики та лікування захворювань пародонта у осіб молодого віку.

Література

1. Dagley S. An introduction to metabolic pathways / S. Dagley, D. Nicholson. – Oxford and Edinburgh, 1970. – 310 p.
2. Кондрашова М. Н. Молекулярные механизмы клеточного гомеостаза / М. Н. Кондрашова, Е. В. Григоренко, А. М. Бабский, В. А. Хазанов. – Новосибирск : Наука, 1987. – С. 40–68.
3. Кондрашова М. Н. Сигнальное действие янтарной кислоты, ее лечебное применение в малых дозах / М. Н. Кондрашова, М. В. Захарченко, В. А. Самохвалов, А. И. Шихлерова [и др.] // Регуляторы энергетического обмена. Клинико–фармакологические аспекты. – М., 2005. – С. 8–16.
4. Левицкий Е. Ф. Регуляторы энергетического обмена в оптимизации физиотерапевтических программ / Е. Ф. Левицкий, В. Я. Эскин, С. А. Грибов, Е. В. Бородулина [и др.] // Регуляторы энергетического обмена. Клинико–фармакологические аспекты. – М., 2005. – С.17–22.
5. Лукьянова Л. Д. Роль биоэнергетических нарушений в патогенезе гипоксии / Л. Д. Лукьянова // Патофизиология. – 2004. – Т. 52, № 2. – С. 2–11.

6. Мазур И. П. Клиническая и микробиологическая эффективность применения местных противомикробных и антисептических препаратов при лечении заболеваний пародонта / И. П. Мазур, Н. А. Бакшутова, Д. Н. Ставская // Современная стоматология. – 2014. – № 1. – С. 32–35.
7. Макаренко М. В. Роль мікроекології порожнини рота в етіопатогенезі запальних захворювань пародонту у осіб молодого віку / М. В. Макаренко, І. В. Ковач // Современная стоматология. – 2014. – № 3. – С. 28–31.
8. Newsholme E. Regulation in Metabolism / E. Newsholme, C. Start. – London-New York-Sydney-Toronto, 1973. – 407 p.
9. Новиков В. С. Гипоксия: адаптация, патогенез, клиника / В. С. Новиков, В. Ю. Шанин. – СПб : ЭЛБИ, 2000. – 384 с.
10. Пирс Э. Гистохимия теоретическая и прикладная / Э. Пирс. – М. : ИЛ. 1962. – 962 с.
11. Семенюк В. М. Состояние органов, тканей и сред полости рта у лиц пользующихся длительно несъемными зубными протезами / В. М. Семенюк, В. В. Жеребцов, О. Е. Жеребцова // Институт стоматологии. – 2008. – № 2. – С. 48–50.

References

1. Dagley S, Nicholson D. An introduction to metabolic pathways. Oxford and Edinburgh; 1970. 310p.
2. Kondrashova MN, Grygorenko EV, Babskyj AM, Hazanov VA. Molekuljarnye mehanizmy kletocznego gomeostaza. Novosybyrsk: Nauka; 1987. s. 40–68.
3. Kondrashova MN, Zaharchenko MV, Samohvalov VA, Shyhlerova AY, y dr. Sygnal'noe dejstvie jantarnoj kysloty, ee lechebnoe prymenenye v maluh dozah. Reguljatoru energetyčeskogo obmena. Klynyko–farmakologičeskie aspekty. M.; 2005. s.8–16.
4. Levyckij EF, Эскын VJa, Grybov SA, Borodulyna EV, y dr. Reguljatoru energetyčeskogo obmena v optymyzacyu fyzyoterapevtyčeskyh programm. Reguljatory energetyčeskogo obmena. Klynyko–farmakologičeskie aspekty. M.; 2005. s.17–22.
5. Luk'janova LD. Rol' byoenergetyčeskyh narushenij v patogeneze gypoksyy. Patofyzyologija. 2004;52(2):2–11.
6. Mazur YP, Bakshutova NA, Stavskaja DN. Klynyčeskaja y mykrobyologičeskaja efektyvnost' prymenenija mestnyh protivomykrobnuh y antyseptyčeskyh preparatov pry lechenij zabolevanij parodonta. Sovremennaja stomatologija. 2014;1:32–5.
7. Makarenko MV, Kovach IV. Rol' mikroekologii' porozhnyny rota v etiopatogenezi zapal'nyh zahvorjuvan' parodontu u osib molodogo viku. Sovremennaja stomatologija. 2014;3:28–31.
8. Newsholme E, Start C. Regulation in Metabolism. London-New York-Sydney-Toronto; 1973. 407 p.
9. Novykov VS, Shanyn VJu. Gypoksiya: adaptacyja, patogenez, klynyka. SPb: ЭЛБЫ; 2000. 384 s.
10. Pyrs Э. Gystohymija teoretyčeskaja y prykladnaja. M.: YL; 1962. 962 s.
11. Semenjuk VM, Zherebcov VV, Zherebcova OE. Sostojanje organov, tkanej y sred polosty rta u lyc pol'zujushhyhsja dlytel'no nesjemnymi zubnymi protezamy. Ynstytut stomatologyy. 2008;2:48–50.

УДК 616.311.2-002.2-053.81-018:577.121.7

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И СТРУКТУРНЫЕ ОСНОВЫ ИЗМЕНЕНИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА В РАЗВИТИИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Ревич В. А., Антоненко М. Ю.

Резюме. Цель исследования – конкретизация роли нарушений энергетического обмена в развитии клинических симптомов воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта у лиц молодого возраста.

Проведены комплексные клинические, лабораторные и морфологические исследования особенностей изменений энергетического обмена у больных генерализованным пародонтитом (ГП) начальной – I степени. Гистохимически изучена активность комплекса лимитирующих ферментов дыхания, гликолиза, пентозного цикла и терминального окисления по общепринятым методикам. Морфологические исследования выполнены на инцизионных биоптатах десны у 30 больных ГП. У 13 больных патология пародонта была в стадии обострения. Контрольную группу составили 7 здоровых лиц. Все обследованные были в возрасте от 19 до 30 лет.

В результате исследования были обнаружены изменения энергетического обмена в десне при ГП, позволяют считать, что в механизмах развития их клинических проявлений большое значение имеют нарушения энергетического обеспечения тканей пародонта с развитием признаков тканевой гипоксии. Исходя из полученных данных, можно рекомендовать как целесообразное раннее профилактическое и лечебное применение в комплексной терапии препаратов метаболического типа действия: антигипоксантов и антиоксидантов. Их использование позволит достичь метаболической компенсации пониженной энергетической обеспеченности, повышения функциональной активности эпителиальных и соединительнотканых клеток пародонта, что будет способствовать поддержанию их функциональной активности и предупреждению прогрессирования клинических симптомов ГП.

Установлено, що в основі патологічних змін в тканинах пародонта при розвитку ГП у осіб молодого віку лежить перестройка енергетичного обміну з переходом на менш чутливі до нестачі кисню шляхи генерації енергії та формування ознак тканинної гіпоксії.

Клінічні симптоми ГП розвиваються на фоні порушення метаболічних шляхів енергообміну, що проявляється зниженням активності ферментів тканинного дихання, пентозного циклу та термінального окислення при одночасному підвищенні активності ферментів гліколізу.

На основі отриманих даних, в комплексній терапії ГП у осіб молодого віку раціонально рекомендувати раннє профілактичне та лікувальне застосування фармакологічних препаратів метаболотропного типу дії – антигіпоксантів та антиоксидантів.

Ключові слова: тканини пародонта; запалення; енергетичний обмін.

UDC 616.311.2-002.2-053.81-018:577.121.7

METABOLIC AND STRUCTURAL BASIS OF CHANGES IN THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF PERIODONTAL TISSUES IN THE DEVELOPMENT OF GENERALIZED PERIODONTITIS IN YOUNG ADULTS

Revych V. A., Antonenko M. Yu.

Abstract. *The relevance of the study is related to the fact that, despite the availability of data on the main components of the pathogenesis of generalized periodontitis (HP) in the literature, the generally accepted concept of the development of periodontal pathology in young people has not clearly investigated.*

The aim is to specify the role of energy metabolism disorders in the development of clinical symptoms of inflammatory-destructive periodontal diseases in young people.

Material and methods. Complex clinical, laboratory and morphological studies of the features of changes in energy metabolism in patients with generalized periodontitis (GP) of the initial (I degree) were carried out. The activity of the complex of the limiting respiratory enzymes, glycolysis, pentose cycle and terminal oxidation has been histochemically studied according to conventional methods. Morphological studies were performed on incisional gingival biopsies on 30 patients with GP. In 13 patients, the pathology of the periodontal disease was in the stage of exacerbation. The control group consisted of 7 healthy individuals. All examined patients were aged from 19 to 30.

Results. Changes in energy metabolism in gingiva were found, and it can be assumed that the mechanisms of the development of their clinical manifestations are of great importance for violations of the energy supply of periodontal tissues with the development of signs of tissue hypoxia. Proceeding from the received data, it is possible to recommend as expedient early preventive and medical application in complex therapy of preparations of metabolic type of action: antihypoxants and antioxidants. Their use will allow us to achieve metabolic compensation of reduced energy supply, an increase in the functional activity of epithelial and connective tissue periodontal cells, which will help maintain their functional activity and prevent the progression of clinical symptoms of GP.

Conclusions. At the core of pathological changes in periodontal tissue in the development of HP in young people is the restructuring of energy metabolism with the transition to less sensitive to the lack of oxygen pathways of energy generation and the formation of signs of tissue hypoxia.

Clinical symptoms of HP develop on the background of disruption of metabolic pathways of energy formation, which is manifested by a decrease in the activity of tissue respiration enzymes, the pentose cycle and terminal oxidation, while the activity of glycolysis enzymes increases.

On the basis of the data obtained, it is rational to recommend early preventive and therapeutic use of pharmacological preparations of metabolotropic type of action – antihypoxants and antioxidants in complex therapy of GP in young adults.

Keywords: periodontal tissue; inflammation; energy metabolism.

Стаття надійшла 06.04.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ФІЗІОЛОГІЯ ТРУДА І СПОРТА

УДК 612.821+613.8:001.891

^{1,2} Кальниш В. В., ²Пашковский С. Н., ¹Стасишин Р. О.ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО
ОТБОРА И МОНИТОРИНГА ПРОФЕССИОНАЛЬНО ВАЖНЫХ
КАЧЕСТВ ОПЕРАТОРОВ¹ГУ «Институт медицины труда НАМН Украины», г. Киев²Украинская военно-медицинская академия, г. Киев

v.v.kalnysh@gmail.com

Актуальной проблемой, которая довлеет над умами современных ученых и управленцев является кадровая проблема, направленная на совершенствование способов профессионального отбора и контроля за состоянием профессионально важных качеств специалистов. Решение этой проблемы дает большой шанс на дальнейшее благополучие в развитии человеческого общества.

Цель настоящей работы – обоснование и разработка новых подходов, направленных на совершенствование профессионального психофизиологического отбора и мониторинга профессионально важных качеств операторов, работающих в человеко-машинных системах.

Методы исследования. Содержательный анализ литературных данных, а также данных собственных исследований.

Результаты исследований и обсуждение. Освещены вопросы интеллектуализации труда современных работников; выделены трудности проведения исследований; сформулированы подходы к тестированию профессионально важных качеств; обращено внимание на закономерности трансформации профессионально важных качеств за короткие и длительные промежутки времени; приведены данные эмпирического подтверждения сформулированных предложений о путях выявления профессионально важных качеств операторов; дано теоретическое обоснование предложенного подхода и обсуждены трудности формирования заключения о профессиональной пригодности работника.

Выводы. Выделены особенности проведения профессионально психофизиологического отбора и мониторинга профессионально важных качеств работника, которые затрудняют получение ценной

информации о его профессиональной пригодности. Выявлены психофизиологические характеристики операторов, которые незначительно изменяются в процессе дневной и ночной работы разной продолжительности, а также с их возрастом. На основе этих характеристик можно разрабатывать критерии профессиональной пригодности. На основе положений теории функциональных систем и системогенеза П. К. Анохина осуществлено теоретическое обоснование разработанных подходов к выявлению профессионально важных качеств оператора.

Ключевые слова: профессиональный отбор; мониторинг; психофизиологические функции; теория функциональных систем П. К. Анохина; профессионально важные качества.

Введение. Измерение и отслеживание динамики выраженности профессионально важных характеристик специалистов в человеческом обществе осуществлялось всегда. Правда, на каждом этапе его развития значимыми для проведения этой процедуры были не все профессии. Из всего их перечня всегда выделялись ключевые, важные для жизнедеятельности человека и общества в целом. В последние десятилетия таковыми считаются операторские профессии, суть которых состоит в строгом выполнении определенных, заранее оговоренных, действий. Именно на эти профессии общество накладывает наибольшую ответственность за производство материальных благ и безопасность людей [3, 17, 21, 22]. Поэтому актуальной проблемой, которая довлеет над умами современных ученых и управленцев является кадровая проблема, направленная на совершенствование способов профессионального отбора и конт-

роля за состоянием профессионально важных качеств специалистов [5]. Решение этой проблемы дает больший шанс на дальнейшее благополучие в развитии человеческого общества.

Целью настоящей работы является обоснование и разработка новых подходов, направленных на совершенствование профессионального психофизиологического отбора и мониторинга профессионально важных качеств операторов, работающих в человеко-машинных системах.

Методы исследования. Содержательный анализ литературных данных, а также данных собственных исследований.

Результаты исследований и обсуждение. Анализ литературных данных последних десятилетий позволяет найти и использовать те аспекты научных изысканий, которые были не развиты современниками, но их актуальность начинает обнаруживаться только сейчас, когда содержание профессиональной деятельности операторов существенно изменилось. К таким проявившимся сейчас особенностям деятельности оператора относятся ее информационные аспекты [4, 5, 8].

Интеллектуализация труда современных работников. Наличие мощной компьютерной базы делает труд современного специалиста гораздо более сложным, чем это было в предшествующие эпохи. Дело в том, что машина берет на себя те операции и действия, которые являются простыми, рутинными и не требуют больших умственных усилий со стороны человека. Эти действия, связанные с простейшим реагированием на запросы производства, составляли основную часть работы человека-оператора. Их автоматизация, которая направлена на решение наиболее легких задач, сделала труд человека интеллектуализированным, творческим, оставив ему решение более серьезных проблем и тем самым существенно усложнив его повседневную деятельность. Оставшиеся в результате этих преобразований более сложные задачи имеют совершенно другую природу и требуют иных подходов к их решению. Кроме того, производство, насыщенное еще не очень совершенными машинами и даже роботами, заставляет человека осуществлять дополнительные действия, связанные с их обслуживанием, что существенно повышает интеллектуальную составляющую его профессиональной деятельности. Однако в современном мире остается еще много работ, имеющих ручной компонент, но вместе с тем, определенным образом связанных с современными компьютерными технологиями. Удельный вес таких работ пока не снижается за счет наличия еще неавтоматизированных или слабо автоматизированных участков различных устаревших производств и техно-

логий. Поэтому наличие устаревшего оборудования, как это ни парадоксально звучит, повышает интеллектуальную нагрузку на лиц его обслуживающих, за счет пониженной надежности функционирования такого оборудования.

Трудности проведения исследований. Если, в свете изложенного, взять достаточно узкий вопрос психофизиологии труда – профессиональный отбор и мониторинг профессионально важных качеств, которые являются в чем-то очень близкими задачами, то его решение также сейчас стало существенно более серьезным. Указанное осложнение произошло как за счет постоянного и достаточно быстрого изменения содержания труда работников, так и вследствие интеллектуального наполнения этого труда. Поэтому сейчас необходимо обратить особое внимание на возникшие узкие места в технологии проведения профессионального отбора, которые не были решены ранее или их решение было неудовлетворительным.

Технология проведения профессионального отбора достаточно громоздка. Прежде всего, он начинался с тщательного изучения и описания профессиональных действий и условий, в которых они осуществляются. Этот подход очевиден и естественен. Однако его реализация сопровождается рядом трудностей. Они связаны с тем, что психофизиолог, который разрабатывает профессиограмму, не является специалистом в изучаемой профессии. Поэтому он не может знать всех тонкостей ее теоретической и практической базы. Конечно, он может обратиться за консультацией к специалистам, хорошо владеющим изучаемой профессией. Но при этом всегда существует определенный когнитивный барьер между специалистами разных профилей, не позволяющий им до конца понять друг друга. В результате, разработанная психофизиологом профессиограмма и психограмма, не отражают многих важных аспектов профессиональной деятельности работника. Иными словами, с самого начала проведения профессионального отбора возникают обстоятельства, преодолеть которые достаточно нелегко.

Потенциальные затруднения вызывает также окончательная «калибровка» комплекса исследуемых характеристик или определение набора информативных профессионально важных качеств работника изучаемой профессии. Эта процедура, как правило, осуществляется с помощью значительных интеллектуальных усилий психофизиолога и/или с помощью специальных математических приемов, опирающихся на имеющуюся у него оценку успешности деятельности каждого работника. Но и в этом случае создателя требуемого набора профессионально важных качеств подстерегает

значительные препятствия. Они состоят в том, что количественно оценить успешность деятельности тоже довольно трудно, поскольку это понятие включает в себя множество качественных и количественных критериев и вопросов, которые затруднительно формализовать. Например, сколько сделал, насколько вовремя сделал, какое качество произведенной продукции и т.п. Возникают также проблемы интеграции этих сведений в одну или несколько оценок.

Существует, по крайней мере, два пути решения этих вопросов: с помощью объективных данных или субъективных впечатлений. Но даже оба пути, применяемые вместе, не могут существенно элиминировать сложность решаемой задачи. Объективные данные об успешности профессиональной деятельности можно получить не во всех профессиях. Имеется ряд профессий, особенно умственного и операторского труда, в которых количественные данные об успешности деятельности вообще отсутствуют или обладают очень низкой информационной ценностью. В других случаях, когда имеется штучное производство, количественные данные об успешности труда получить можно, но их нужно дополнять характеристиками качества произведенной продукции. Субъективные данные об успешности деятельности по самой своей природе страдают неточностью и большим разбросом получаемых оценок. И объективнее и субъективнее характеристики в итоге анализа в любом случае нужно интегрировать в одну характеристику успешности деятельности. Эта процедура, не смотря на наличие множества математических приемов свертки информации, также имеет элемент субъективности, поскольку необходимо выбрать один из множества существующих приемов агрегации информации.

Еще одно существенное препятствие в проведении качественного профессионального отбора связано с возрастными особенностями работников. Дело в том, что действительно оценить успешность профессиональной деятельности можно только у стажированного работника, поскольку именно у такого работника имеются достаточно стабильные характеристики деятельности, которые можно более менее надежно оценить. Получаемые на такого работника характеристики являются наиболее точными, но для проведения профессионального отбора к ним необходимо делать определенные поправки. Наличие этих поправок обусловлено тем, что у человека в процессе трудовой деятельности проявляется несколько тенденций изменения собственных профессиональных качеств. С одной стороны с возрастом (особенно после 40 лет) определенные его психо-

физиологические характеристики, как правило, несколько ухудшаются [15, 19]. С другой стороны в процессе работы осуществляется тренировка профессионально важных качеств, которая зависит от стажа деятельности. Какой из этих процессов будет превалировать в формировании отдельного профессионально важного качества на конкретном промежутке времени, зависит от многих факторов.

Одной из основных трудностей оценки профессиональной пригодности человека является применение указанных характеристик к отбору молодых претендентов на работу в данной профессии. Если эти характеристики использовать без поправок на возраст и стаж, то требования к претендентам будут завышенными. Выходом из этого положения есть тестирование претендентов, а затем, скажем, через 5 лет определение успешности профессиональной деятельности этих же, но уже стажированных работников. Причем критерии пригодности к деятельности необходимо разрабатывать на основе первоначального тестирования психофизиологических качеств. Однако применение этого приема занимает достаточно много времени и средств, а также является негибким при постоянном изменении требований к профессиям в связи с их естественным совершенствованием.

Как видно из приведенного описания имеется целый ряд препятствий, которые необходимо преодолеть в процессе подготовки к разработке критериев психофизиологического профессионального отбора. Многолетний опыт проведения профессионального отбора подсказывает, что для реализации этой цели необходимо использовать те психофизиологические показатели, которые являются фундаментальными для приобретения и эффективного использования полученных профессиональных умений и навыков, которые незначительно меняются за короткие периоды работы (смена), а также с возрастом и стажем [16].

Подходы к тестированию профессионально важных качеств. Уместно высказать еще одно важное соображение. Для оценки выраженности того или иного качества деятельности нервной системы применяют целый ряд тестирующих процедур. При реализации этих процедур создаются специальные условия для выявления уровня развития устанавливаемого качества. Это может быть предъявление разномодальной информации с максимально высоким темпом для оценки функциональной подвижности нервных процессов [Макаренко]; предъявление информации в определенном темпе с максимальной длительностью тестирования, в условиях, когда успешность ответных реакций значительно не ухудшается, используемое для оценки силы нервных процессов [14]; дли-

тельное предъявление однородной информации в медленном темпе для оценки склонности к развитию состояния монотонии [6, 7] и т.п.

Если не применять эти специальные условия, то установление уровня развития определенного индивидуально-типологического качества становится затруднительным и не точным. Вместе с тем, имеет смысл всегда помнить, что при выполнении человеком тестовых заданий он в любом случае использует различные фундаментальные психодинамические свойства своего организма (различные формы внимания, памяти, мышления, скоростные возможности с учетом фоновой активности организма испытуемого и др.). В результате этого при выявлении уровня развития одного конкретного качества в той или иной мере осуществляется тестирование целого комплекса взаимосвязанных нервных процессов, и наименование этого качества является достаточно субъективным. Поэтому оценку каждого из психофизиологических качеств можно в какой-то мере считать интегральной, зависящей от других психофизиологических свойств человеческого организма и условий их определения. Кроме того, если профессиональная деятельность не связана с формированием высокого нервно-эмоционального напряжения при выполнении действий, которые опираются на конкретное психофизиологическое качество оператора, то на подобном качестве вообще нет смысла основываться при осуществлении профессионального отбора [5]. Такой путь подбора адекватных для данной деятельности профессионально важных качеств, даст возможность существенно сократить объем исследований, повысить результативность профессионального отбора.

Таким образом, в практике профессионального отбора и мониторинга профессионально важных качеств человека целесообразно подбирать определенный комплекс тестов, который бы как можно ближе моделировал психофизиологические процессы в организме человека, протекающие в разных ситуациях и условиях осуществления им профессиональной деятельности. Прежде всего, целесообразно обратить внимание на те качества, которые остаются стабильными в этих ситуациях и условиях.

Закономерности трансформации профессионально важных качеств за короткие промежутки времени. Здесь целесообразно сделать несколько замечаний. Уже давно известен эффект избирательности сохранения способности выполнять профессионально значимые поведенческие акты, когда на действиях не имеющих решающего для поддержания профессиональной работоспособности уже сказывается утомление [18]. Примером реализации такого эффекта является труд теле-

фонисток, у которых к концу рабочей смены замедляется время двигательных реакций на счет и на громкие звуки. В то же время на тихие звуки, более важные для их профессиональной деятельности, реакции остаются без изменений. Причем эта избирательность характерна только для квалифицированных работников. Автор считает, что период, в течение которого профессиональная работоспособность еще сохраняется, а работоспособность, связанная с непрофессиональными действиями уже снижена, представляет собой самостоятельный процесс утомления, который можно назвать «скрытым» утомлением. Выделение избирательного сохранения профессиональной работоспособности является основанием для заключения о более или менее автономном протекании физиологических процессов в системах нервных связей, определяющих выполнение различных действий. Избирательное сохранение профессиональной работоспособности соответствует представлениям о возникновении в этих системах нервных связей возбуждения, имеющего черты доминанты. Однако, избирательное сохранение профессиональной работоспособности может мешать осуществлению защитных функций утомления, поскольку в таких случаях трудовые нагрузки могут незаметно становиться чрезмерными из-за перенапряжения, не сопровождающегося нарушением профессиональной работоспособности.

Как видно из приведенного суждения избирательное изменение работоспособности, являющееся феноменом развития «скрытого» утомления, может служить ценным источником информации для объективного выявления перечня профессионально важных качеств, то есть тех качеств, уровень которых не изменяется при развитии утомления во время работы.

Закономерности трансформации профессионально важных качеств за длительные промежутки времени. Если рассматривать становление психофизиологических функций специалиста в возрастном аспекте, то вероятней всего определенные профессионально важные качества, составляющие основу его профессиональной деятельности, будут сохранять свой стабильный уровень в течение достаточно длительного периода работы (годы, десятилетия). Возможно, что некоторые отклонения от устоявшегося со временем уровня этих качеств будут наблюдаться в тех случаях, когда человек сильно устал или заболел [16]. Поэтому предположение о стабильности профессионально важных характеристик во времени и в разных ситуациях имеет все основания на истинность в условиях «нормального» состояния организма человека.

Эмпирическое подтверждение сформулированных предложений. Теперь уместно подтвердить указанные закономерности материалами эмпирических исследований. К сожалению, в настоящее время, по ряду объективных причин, трудно осуществить многогранное исследование психофизиологических функций у операторов непосредственно на рабочем месте. Поэтому целесообразно использовать данные о сменной и возрастной динамике комплекса психофизиологических функций, считающихся профессионально важными для операторской деятельности, полученные ранее на некоторых энергетических предприятиях. Кроме этих сведений, можно учесть данные, полученные на этом же контингенте, в результате перевода операторов с 8-часового сменного графика на 12-часовой после адаптации организма работников к удлиненным сменам. Период между проведенными замерами, за который происходит, составлял 0,5 года. Причиной обсуждения такого широкого спектра аспектов исследований является необходимость подтверждения высказанных положений о стабильности профессионально важных характеристик специалистов в разных условиях осуществления ими деятельности: днем, ночью, при 8-часовых и удлиненных сменах и в процессе адаптации к ним, а также у специалистов разного возраста.

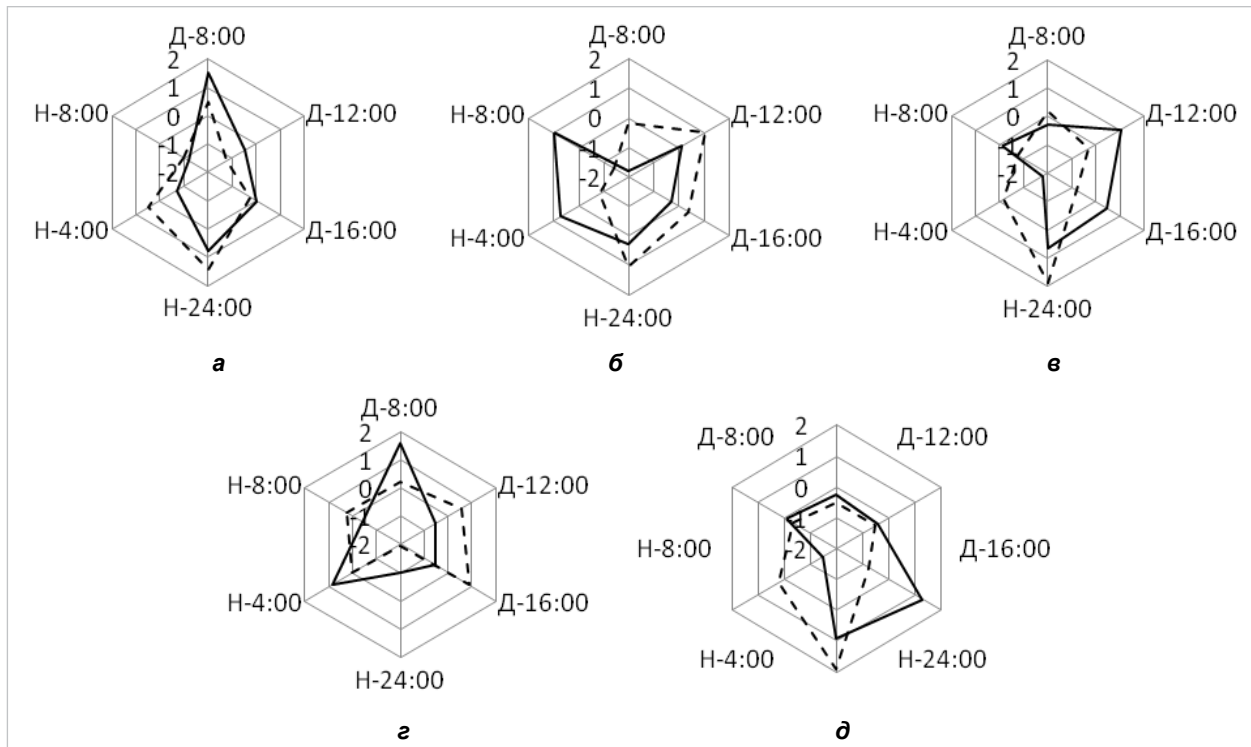
Сравнение психофизиологических показателей в течение 8-часовой и 12-часовой (через полгода после перехода на новый график работы) у машинистов энергоблоков показало их достаточную стабильность [13]. Необходимо отметить, что характер изменения показателей высших психических функций в условиях 8- и 12-часовых рабочих смен был сходным. Большинство из них (концентрация внимания, сила нервных процессов в обеих сменах, переключение внимания и латентный период сложной зрительно-моторной реакции в ночных сменах) оставались приблизительно постоянными в течение всей смены, а некоторые (переключение внимания в дневной 12-часовой и латентный период сложной зрительно-моторной реакции в дневной 8-часовой смене улучшались на уровне $p < 0,05$). В то же время независимо от длительности смены обнаружено достоверное снижение на уровне $p < 0,05$ объема кратковременной памяти в конце ночной смены. Увеличение латентного периода простой зрительно-моторной реакции к концу дневной и ночной смен, выражающееся в виде тенденции при 8-часовом графике, становится достоверным на 12-м часу работы в условиях 12-часовой смены ($p < 0,05$ для дневной смены, $p < 0,01$ для ночной смены).

Сравнение среднесменных уровней психофизиологических функций показало, что результаты

исследования на I (работа по 8-часовому графику) и III (через один год после перехода на работу по 12-часовому графику) этапах, полученные при различных графиках работы, имели большее сходство, чем при исследовании на II (через 0,5 года после перехода на работу по 12-часовому графику) и III этапах [11, 13]. На II этапе наблюдалось достоверное улучшение по сравнению с 8-часовым режимом среднесменных уровней большинства показателей умственной работоспособности: концентрации внимания, переключение внимания, латентный период сложной зрительно-моторной реакции, сила нервных процессов ($p < 0,05$).

Что касается возрастных изменений профессионально важных качеств, то в этом случае также следует учитывать не только стабильность каждого из выделенных качеств, но и условия его оценки. Группы операторов электроэнергетики разного возраста (20–29 лет и 30–39 лет) исследовались в течение дневных и ночных 8-часовых смен [12]. Регистрировался традиционный для операторских профессий набор психофизиологических характеристик в разных интервалах дневной и ночной смены. Анализ этих данных показал, что некоторые из этих характеристик (концентрация внимания, латентный период сложной зрительно-моторной реакции) были стабильными, как в течение дневной и ночной смен, так и в разных возрастных группах. Другие, существенно ухудшались в какой-либо из возрастных групп, но только к концу дневной или ночной смены, когда у работников особенно сильно проявляется падение функциональных резервов организма и развивается значительное утомление. На **рис., а–д** представлены стандартизованные (для представления данных в одном масштабе, где за единицу измерения берутся «сигмальные» отклонения дневных и ночных замеров каждого исследованного показателя) результаты оценки группы профессионально важных психофизиологических характеристик операторов. Такой феномен, по-видимому, не должен влиять на заключение о важности данного исследуемого качества, поскольку при напряженной операторской деятельности даже весьма стабильные функции могут претерпевать определенные изменения к концу рабочего дня. Если же подобные нарушения наблюдаются внутри смены, то такое явление заставляет задуматься о целесообразности использования исследуемого показателя в качестве профессионально важного.

Вместе с тем, отсутствие значимой корреляции между дневной и ночной динамикой отдельных психофизиологических характеристик, а именно такой феномен наблюдается у операторов разного возраста, по-видимому, свидетельствует о



Сменная динамика психофизиологических характеристик операторов электроэнергетики разного возраста в стандартизованных единицах. Д – дневная смена и время регистрации показателя; Н – ночная смена и время регистрации показателя; непрерывная линия – возраст операторов – 20–29 лет; пунктирная линия – 30–39 лет; **а** – объем кратковременной памяти; **б** – латентный период простой зрительно-моторной реакции; **в** – сила нервных процессов; **г** – динамичность нервных процессов; **д** – функциональная подвижность нервных процессов.

сформировавшихся у них разных механизмах поддержания должного уровня этих функций в исследованных возрастных группах. Данный феномен может указывать на наличие определенных механизмов компенсации, позволяющих поддерживать нужную для осуществления профессиональной деятельности величину профессионально важных качеств на большом (десятилетия) отрезке времени. Как правило, по таким достаточно стабильным во времени данным можно судить о наличии довольно низкого уровня напряжения функций организма, которые свободно меняют направления своей трансформации в процессе осуществления деятельности, что было бы невозможно при высоком уровне их напряжения.

Таким образом, было показано, что комплекс исследованных психофизиологических характеристик операторов является достаточно стабильным на разных промежутках времени, днем и ночью, в результате адаптации к удлинненному режиму работы. Это свидетельствует о том, что этот комплекс показателей можно использовать в качестве профессионально важных качеств. Естественно, что для разных профессий и рабочих мест перечень профессионально важных качеств будет отличаться. Но сам подход к их выявлению является продуктивным.

Для проведения профессионального отбора и мониторинга профессионально важных качеств необходимо выяснить еще один важный вопрос: определить критерии непригодности к профессиональной деятельности. Решение этого вопроса можно осуществить таким путем. Во-первых, определить в какую сторону сдвиг уровня каждого психофизиологического показателя может свидетельствовать об ухудшении профессиональной пригодности. Во-вторых, с помощью определенного статистического критерия определить произошло ли достоверное ухудшение конкретной психофизиологической функции. В последнем случае по уровню негативного смещения показателя можно судить о степени пригодности тестируемого специалиста к профессиональной деятельности. Конечно, этот подход является самым простым и наименее точным. Для получения более адекватного результата необходимо учитывать степень взаимозависимости уровней различных профессионально важных качеств. Поэтому использование более точных характеристик профессиональной пригодности следует искать в области применения разнообразных множественных методов анализа данных, сведения о применении которых будут представлены в дальнейших публикациях.

Теоретическое обоснование предложенного подхода. Для осмысления полученных результатов целесообразно привлечь положения теории функциональных систем П. К. Анохина [2]. Дело в том, что деятельность человека в профессии способствует приобретению его организмом новых эмерджентных свойств, которые охватывают более высокую форму функционирования организма, способствуют его успешной работе в профессии и, которые необходимо выявить в процессе проведения психофизиологической экспертизы. Обстановка в которой осуществляется деятельность, ставит перед человеком единственную задачу – успешно выполнять свои профессиональные функции «отсюда, действительно, безразлично какая комбинация органов выполняет данную функцию. Важно лишь одно, чтобы эта комбинация органов и взаимодействие частей этих органов приводили к благоприятным результатам в смысле выживания вида» [2; С. 127].

С одной стороны функциональные системы должны быстро настраиваться на преодоление возникшей жизненной ситуации, а с другой – имеют достаточно консервативные свойства отдельных функциональных систем, которые являются фундаментом для формирования поведенческих реакций.

Исследуя возможности организма преодолевать трудности, возникающие в разных жизненных ситуациях, П. К. Анохин пришел к выводу, что «в жизни высших животных в каждый отдельный момент их активной деятельности могут складываться самые разнообразные, так сказать, эпизодические функциональные системы, которые приспособляют организм к какой-то экстремально сложившейся ситуации» [2; С. 129]. И далее: «благодаря этой способности организма в каждый данный момент мобилизуются все те аппараты, которые приводят к достижению определенного приспособительного эффекта. Своеобразие и четкая очерченность функциональных систем в таких случаях характеризуется еще и тем, что каждая развертывающаяся в данный момент функциональная система является единственной. Она целиком занимает интегративные аппараты организма и исключает возможность сосуществования с другими функциональными системами. Исключительность, или взаимоисключение функциональных систем, – одно из самых характерных свойств, подчеркивающих значение функциональной системы как целостной физиологической организации, экстренно складывающейся в приспособительном поведении животного» [2; С. 129].

На каждом определенном этапе становления своевременного обеспечения организма необходи-

мыми приспособительными реакциями нужны как чисто функциональные, так и морфологические корректировки, которые наиболее ярко проявляются в условиях эмбрионального развития. Закономерность такого становления организма П. К. Анохин назвал системогенезом, подчеркивая, что «в природе идет непрерывная борьба за своевременное созревание сложных функциональных систем, и потому, естественно, что у эмбриона эти системы имеют смысл только для будущей жизни» [2; С. 135]. Причем «гетерохрония в развитии органов» есть только наиболее бросающийся в глаза частный признак гетерохронного развития тех функциональных систем, которые приспособляют животное к внешним условиям на всем протяжении его жизни – от рождения до старости» [2; С. 140].

Далее П. К. Анохин декларирует, что «гетерохронность (ускорение) в развитии отдельных фрагментов функциональной системы находится в зависимости от степени сложности и тонкости организации этого фрагмента и его значения в выполнении функции в целом. ... Если учесть, что самый характер функциональной системы, ее механика и качество интеграции определяются тонкостью этих центральных соотношений, то станет понятно то «забегание вперед», которое мы имеем во всех случаях созревания нервных центров для тех или иных функциональных систем» [2; С. 143–144].

Сформулированный П. К. Анохиным принцип минимального обеспечения функциональной системы свидетельствует о том, что система «становится в какой-то степени полноценной задолго до того, как все ее звенья получают окончательное оформление и дефинитивное состояние» [2; С. 146] поскольку «в самых разнообразных условиях жизни различных животных могут быть созданы такие условия, при которых спасение от врагов или добывание пищи становится необходимым задолго до того, как все детали какой-либо функциональной системы получают окончательное оформление» [2; С. 146–147].

Примерно такая же картина может наблюдаться при осуществлении профессиональной деятельности. Естественно, в течение всей профессиональной деятельности может наблюдаться совершенствование навыков и умений специалиста, изменение индивидуального опыта в его деятельности. Однако психофизиологический «фундамент», на котором строится совершенствование стратегий его деятельности, остается неизменным, и изменение этого фундамента будет затрагивать все «надстройки», охватывающие стратегию и тактику его профессиональной деятельности.

Для того, чтобы понять механизм сохранения психофизиологической основы профессионально

важных качеств необходимо опять обратиться к теории функциональных систем П. К. Анохина. Исходя из этой теории, в организме формируется внутренняя субъективная модель будущих событий, основным критерием правильности работы которой, служит тождество достигаемого и должного результата как эталона определенного действия.

Значительная интеллектуализация профессиональной деятельности делает актуальной постоянное использование ее теоретической модели. По-видимому, такое активное использование модели будущих событий не всегда предполагает от человека каких-либо активных действий. Мысленное «проигрывание» такой модели, т.е. проверка гипотезы на соответствие структуре опыта индивида, может привести к такому последствию, когда в качестве системообразующего фактора выступит результат тестирования гипотезы во внутреннем плане [1]. Причем, таких внутренних тестирований, которые как-либо не отражаются на внешнем плане, может быть множество. Осуществляемая внутренняя селекция гипотез, в конце концов, может привести к созданию рациональной стратегии действий, которая уже отражается в видимых поведенческих реакциях. Но основа построения модели – базовые для данного вида деятельности функциональные системы остаются неизменными. Существование таких интенсивных умственных операций приводит к значительному повышению напряженности труда современных работников.

Реализации каждого одиночного акта деятельности соответствуют определенные функциональные системы, которые неизменно вовлекаются в процесс его осуществления [1]. В процессе совершенствования профессиональной деятельности каждый последующий акт проведения определенной рабочей операции отличается от предыдущего хотя бы уже тем, что ему предшествует уже большее количество реализованных действий, по которым получен соответствующий результат, а следовательно может характеризоваться иными уровнями мобилизации, готовности к деятельности, мотивации и др. Но в любом случае основой для построения и модификации поведенческих актов служат базовые для данного вида деятельности функциональные системы. Поэтому в большинстве случаев они должны оставаться неизменными или незначительно модифицироваться в течение всей истории профессиональной деятельности специалиста. Но их значительное нарушение свидетельствует о существенных негативных сдвигах функционального состояния человека, что было, собственно говоря, подтверждено полученными эмпирическими данными на производстве.

Следствием полученного результата является вывод, что для определения перечня информативных психофизиологических показателей необходимо выделить такие профессионально важные качества, которые остаются стабильными на протяжении всей истории деятельности специалиста. Необходимо обратить внимание на тот факт, что если с возрастом или при переживании различных производственных ситуаций какая-либо функция ухудшается, то это говорит о нарушении баланса базовых для данной профессии характеристик работников. Было бы довольно неубедительным снижать требования к основным профессиональным качествам специалиста с его возрастом, поскольку это снижение приводит к уменьшению требований к эффективному выполнению его обязанностей. Другим важным следствием проведенного анализа является то, что критерием профессиональной пригодности специалиста при поступлении на работу и при осуществлении мониторинга психофизиологических функций работника является достоверное ухудшение его характеристик по комплексу выделенных профессионально важных показателей.

Трудности формирования заключения о профессиональной пригодности работника. При реализации данного подхода к проведению профессионального отбора или мониторинга профессионально важных качеств специалиста закономерно возникает вопрос о корректности выводов психофизиолога в случае выявления нарушений одной или ряда психофизиологических функций у исследуемого человека. На этот вопрос нельзя дать однозначного ответа по ряду причин.

Во-первых, ухудшенные показатели психофизиологической функции могут появиться вследствие развития сильного утомления, переутомления, хронического утомления у работника. Выявление причин развития этих состояний отдельная задача, которую можно решить [10]. При объективном наличии этих состояний у испытуемых необходимо предпринять усилия по их элиминации с помощью применения лечебных, реабилитационных и профилактических мероприятий. Возможно, в этом случае психофизиологический статус испытуемого восстановится и его можно будет признать пригодным для выполнения работ в данной профессии.

Во-вторых, снижение уровня профессионально важных качеств может быть вызвано их детренировкой, наступающей вследствие длительного перерыва в осуществлении профессиональной деятельности. В этом случае наиболее адекватным мероприятием является тренировка «ущербных» психофизиологических функций, которая может быть осуществлена с помощью специ-

альных приемов [9, 20] и/или с помощью постепенного вовлечения специалиста в профессиональную деятельность. Длительность таких тренировок может быть разной в зависимости от уровня утраченных навыков в профессиональной деятельности.

В-третьих, если, несмотря на предпринятые усилия, психофизиологический статус все же не обновляется необходимо предусмотреть более осторожный подход к реализации профессионального отбора и мониторинга психофизиологических функций. При этом целесообразно учитывать ряд факторов. Наиболее важным из них является фактор ответственности профессиональной деятельности данного работника. Если этот специалист выполняет работы с повышенной опасностью, то, как правило, имеет смысл предложить ему поменять род деятельности. Это сохранит его здоровье, работоспособность, удлинит период его дальнейшей профессиональной деятельности. В случае острой необходимости продолжения деятельности специалиста с пониженным уровнем некоторых психофизиологических функций вся ответственность за принятое решение лежит на психофизиологе.

В-четвертых, необходимо учитывать также те психофизиологические функции, которые являются нестабильными в разных ситуациях. Это именно те функции, которые являются чувствительными индикаторами неблагоприятных процессов снижения функциональных резервов или развития состояния апатии или близких к ней состояний к выполняемой работе. Такими могут быть формирование состояния монотонии, сильного утомления, переутомления и перенапряжения, хронического утомления и хронического перенапряжения, развивающихся патологических процессов, депрессивных и других психических состояний информационного генеза. Грамотное использование

таких индикаторов даст возможность врачу направленно управлять функциональным состоянием человека, рационально использовать его рабочий потенциал.

Выводы.

1. Выделены особенности проведения профессионально психофизиологического отбора и мониторинга профессионально важных качеств работника, которые затрудняют получение ценной информации о его профессиональной пригодности.
2. Выявлены психофизиологические характеристики операторов, которые незначительно изменяются в процессе дневной и ночной работы разной продолжительности, а также с их возрастом. На основе этих характеристик можно разрабатывать критерии профессиональной пригодности.
3. На основе положений теории функциональных систем и системогенеза П. К. Анохина осуществлено теоретическое обоснование разработанных подходов к выявлению профессионально важных качеств оператора.

Перспективы дальнейших исследований.

Проведенное исследование показало возможность использования нового подхода, использующего идею системогенеза П. К. Анохина о формировании фундаментальных свойств организма человека и животных, направленном на развитие таких функциональных систем, которые обеспечивают основные жизненные процессы организма, в частности, при осуществлении им профессиональной деятельности. Адекватное использование информации о стабильных и неустойчивых психофизиологических характеристиках даст возможность избрать рациональные пути совершенствования процесса профессионального отбора и мониторинга профессионально важных качеств операторов, работающих в разных отраслях хозяйства, ликвидации чрезвычайных ситуаций, охраны порядка и защиты страны.

Литература

1. Александров Ю. И. Введение в системную психофизиологию / Ю. И. Александров // Психология XXI века. – М. : Пер Се, 2003. – С. 39–85.
2. Анохин П. К. Системогенез как общая закономерность эволюционного процесса / П. К. Анохин // Философские аспекты теории функциональной системы. – М. : Изд-во «Наука», 1978. – С. 125–151.
3. Душков Б. А. Основы инженерной психологии / Б. А. Душков, А. В. Королев, Б. А. Смирнов. – М. : Академический Проект; Екатеринбург : Деловая книга, 2002. – 576 с.
4. Кальниш В. В. Психофизиологическая экспертиза как ключевое звено профессионального отбора и мониторинга профессионально важных качеств работника / В. В. Кальниш // Український журнал з проблем медицини праці. – 2013. – № 1 (30). – С. 79–89.
5. Кальниш В. В. Пути совершенствования профессионального психофизиологического отбора и мониторинга профессионально важных качеств специалистов, работающих в условиях с повышенной опасностью / В. В. Кальниш // Український журнал з проблем медицини праці. – 2015. – № 4 (45). – С. 14–25.
6. Кальниш В. В. Монотонная деятельность и состояние монотонии. Сообщение 1. Определение и факторы формирования / В. В. Кальниш // Український журнал з проблем медицини праці. – 2016. – № 1 (46). – С. 18–30.

7. Кальниш В. В. Монотонная деятельность и состояние монотонии. Сообщение 2. Механизмы развития состояния монотонии / В. В. Кальниш // Український журнал з проблем медицини праці. – 2016. – № 2 (47). – С. 33–44.
8. Кальниш В.В. Особенности влияния информационной нагрузки на людей, находящихся в различных психических состояниях / В. В. Кальниш, М. Н. Дорошенко, Г. Ю. Пышнов [и др.] // Укр. мед. часопис. – 2014. – Т. IX/X, № 5(103). – С. 144–148.
9. Кальниш В. В. Психофизиологические аспекты тренажа оперативного персонала энергопредприятий / В. В. Кальниш, Т. В. Кудинова, Е. С. Дружинина // Энергетика и электрификация. – 1988. – № 2. – С. 28–31.
10. Кальниш В. В. Концепция универсальности трансформаций функциональных состояний организма работающего человека при развитии утомления: Сообщение 2. Особенности развития / В. В. Кальниш, Г. Ю. Пышнов // Український журнал з проблем медицини праці. – 2011. – № 4 (28). – С. 33–41.
11. Кальниш В. В. Психофизиологические критерии профессионального отбора оперативного персонала энергопредприятий / В. В. Кальниш, Н. И. Сытник // Энергетика и электрификация. – 1987. – № 4. – С. 48–50.
12. Кальниш В. В. Возрастной аспект оценки профессиональной пригодности лиц операторских профессий / В. В. Кальниш, Н. И. Сытник // Профессионально-трудова реабілітація працівників старшого віку. Матеріали І Всеоюз. конф., Київ, 17–19 жовтня 1989 г. – К., 1990. – С. 54–55.
13. Кальниш В. В. Сравнительный анализ работоспособности оперативного персонала электростанции в условиях 8- и 12-часовой продолжительности рабочих смен / В. В. Кальниш, Н. И. Сытник, С. А. Яковина // Гигиена и санитария. – 1991. – № 7. – С. 34–38.
14. Макаренко Н. В. Теоретические основы и методики профессионального психофизиологического отбора военных специалистов / Н. В. Макаренко. – К., 1996. – 336 с.
15. Навакатикян А. О. Возрастная работоспособность лиц умственного труда / А. О. Навакатикян, В. В. Крыжановская. – К. : Здоров'я, 1979. – 208 с.
16. Навакатикян А.О., Крыжановская В.В., Кальниш В.В. Физиология и гигиена умственного труда / А. О. Навакатикян, В. В. Крыжановская, В. В. Кальниш. – К. : Здоров'я, 1987. – 152 с.
17. Толочек В. А. Современная психология труда / В. А. Толочек. – СПб. : Питер, 2008. – 432 с.
18. Смирнов К. М. Особенности утомления при современных условиях труда / К. М. Смирнов // Физиологические проблемы утомления и восстановления. Тезисы докладов Всесоюзной конференции, посвященной 100-летию со дня рождения академика АН УССР Г. В. Фольборта, г. Черкассы, 4–6 сентября 1985 г. – Киев-Черкассы, 1985. – Ч. II. – С. 152–153.
19. Трахтенберг И. М. Очерки физиологии и гигиены труда пожилого человека / И. М. Трахтенберг, А. А. Поляков. – К. : Авиценна, 2007. – 272 с.
20. Швець А. В. Основи програми психофізіологічного тренажу операторів, діяльність яких пов'язана з підвищеною небезпечкою / А. В. Швець, І. В. Філатова. – К. : НДІ ПБМ ЗС України, 2010. – 180 с.
21. Grozdanovic M. The framework for research of operators' functional suitability and efficiency in the control room / M. Grozdanovic, G. L. Janackovic // Int. J. of Industrial Ergonomics. – 2016. – № 3. – P. 56–72.
22. Lo J. C. Individual Markers of Resilience in Train Traffic Control. The Role of Operators' Goals and Strategic Mental Models and Implications for Variations, and Performance / J. C. Lo, K. R. Pluyter, S. A. Meijer // Human Factors. – 2016. – Vol. 58, № 1. – P. 80–91.

References

1. Aleksandrov Yul. Vvedeniye v sistemnyuyu psikhofiziologiyu. Psikhologiya XXI veka. M.: Per Se; 20033. s. 9–85.
2. Anokhin PK. Sistemogenez kak obshchaya zakonomernost' evolyutsionnogo protsesssa. Filosofskiye aspekty teorii funktsional'noy sistemy. M.: Izd-vo «Nauka»; 1978. s. 125–51.
3. Dushkov BA, Korolev AV, Smirnov BA. Osnovy inzhenernoy psikhologii. M.: Akademicheskii Proyekt; Yekatirenburg: Delovaya kniga; 2002. 576 s.
4. Kal'nish VV. Psikhofiziologicheskaya ekspertiza kak klyuchevoye zveno professional'nogo otbora i monitoringa professional'no vazhnykh kachestv rabotnika. Ukraïns'kiy zhurnal z problem meditsini pratsi. 2013;1(30):79–89.
5. Kal'nish VV. Puti sovershenstvovaniya professional'nogo psikhofiziologicheskogo otbora i monitoringa professional'no vazhnykh kachestv spetsialistov, rabotayushchikh v usloviyakh s povyshennoy opasnost'yu. Ukraïns'kiy zhurnal z problem meditsini pratsi. 2015;4(45):14–25.
6. Kal'nish VV. Monotonnaya deyatel'nost' i sostoyaniye monotonii. Soobshcheniye 1. Opredeleniye i faktory formirovaniya. Ukraïns'kiy zhurnal z problem meditsini pratsi. 2016;1(46):18–30.
7. Kal'nish VV. Monotonnaya deyatel'nost' i sostoyaniye monotonii. Soobshcheniye 2. Mekhanizmy razvitiya sostoyaniya monotonii. Ukraïns'kiy zhurnal z problem meditsini pratsi. 2016;2(47):33–44.
8. Kal'nish VV, Doroshenko MN, Pyshnov GYu, Butsyk AL, Kakadzhanyov TA. Osobennosti vliyaniya informatsionnoy nagruzki na lyudey, nakhodyashchikhsya v razlichnykh psikhicheskikh sostoyaniyakh. Ukr. med. chasopis. 2014;IX/X/KH(5(103)):144–8.
9. Kal'nish VV, Kudinova TV, Druzhinina ES. Psikhofiziologicheskiye aspekty trenazha operativnogo personala energopredpriyatiy. Energetika i elektrifikatsiya. 1988;2:28–31.

10. Kal'nish VV, Pyshnov GYu. Kontseptsiya universal'nosti transformatsiy funktsional'nykh sostoyaniy organizma rabotayushchego cheloveka pri razvitii utomleniya: Soobshcheniye 2. Osobennosti razvitiya. Ukraïns'kiy zhurnal z problem meditsini pratsi. 2011;4(28):33–41.
11. Kal'nish VV, Sytnik NI. Psikhofiziologicheskiye kriterii professional'nogo otbora operativnogo personala energopredpriyatiy. Energetika i elektrifikatsiya. 1987;4:48–50.
12. Kal'nish VV, Sytnik NI. Vozrastnoy aspekt otsenki professional'noy prigodnosti lits operatorskikh professiy. Professional'no-trudovaya reabilitatsiya rabotnikov starshego vozrasta. Materialy I Vses. konf., Kiyev, 17–19 oktyabrya 1989 g. – K.;1990:54–5.
13. Kal'nish VV, Sytnik NI, Yakovina SA. Sravnitel'nyy analiz rabotosposobnosti operativnogo personala elektrostantsii v usloviyakh 8- i 12-chasovoy prodolzhitel'nosti rabochikh smen. Gigina i sanitariya. 1991;7:34–8.
14. Makarenko NV. Teoreticheskiye osnovy i metodiki professional'nogo psikhofiziologicheskogo otbora voyennykh spetsialistov. K.; 1996. 336 s.
15. Navakatikyan AO, Kryzhanovskaya VV. Vozrastnaya rabotosposobnost' lits umstvennogo truda. K.: Zdorov'ya; 1979. 208 s.
16. Navakatikyan AO, Kryzhanovskaya VV, Kal'nish VV. Fiziologiya i gigiyena umstvennogo truda. K.: Zdorov'ya; 1987. 152 s.
17. Tolochechek VA. Sovremennaya psikhologiya truda. SPb.: Piter; 2008. 432 s.
18. Smirnov KM. Osobennosti utomleniya pri sovremennykh usloviyakh truda. Fiziologicheskiye problemy utomleniya i vosstanovleniya. Tezisy dokladov Vsesoyuznoy konferentsii, posvyashchennoy 100-letiyu so dnya rozhdeniya akademika AN USSR GV Fol'borta, g. Cherkassy, 4–6 sentyabrya 1985 g. Kiyev-Cherkassy.1985; CH. II:152–3.
19. Trakhtenberg IM, Polyakov AA. Ocherki fiziologii i gigiyeny truda pozhilogo cheloveka. K.: Avitsenna; 2007. 272 s.
20. Shvets' AV, Filatova IV. Osnovi programi psikhofiziologicheskogo trenazhu operatoriv, diyal'nist' yakikh pov'yazana z pidvishchenoyu nebezpekoyu. K.: NDÍ PVM ZS Ukraïni; 2010. 180 s.
21. Grozdanovic M, Janackovic GL. The framework for research of operators' functional suitability and efficiency in the control room. Int J of Industrial Ergonomics. 2016;3:56–72.
22. Lo JC, Pluyter KR, Meijer SA. Individual Markers of Resilience in Train Traffic Control. The Role of Operators' Goals and Strategic Mental Models and Implications for Variations, and Performance. Human Factors. 2016;58(1):80–91.

УДК 612.821+613.8:001.891

ШЛЯХИ ВДОСКОНАЛЕННЯ ПСИХОФІЗІОЛОГІЧНОГО ВІДБОРУ І МОНІТОРИНГУ ПРОФЕСІЙНО ВАЖЛИВИХ ЯКОСТЕЙ ОПЕРАТОРІВ

Кальниш В. В., Пашковський С. М., Стасишин Р. О.

Резюме. Актуальною проблемою, яка тягнє над умами сучасних вчених і управлінців є кадрова проблема, спрямована на вдосконалення способів професійного відбору та контролю за станом професійно важливих якостей фахівців. Вирішення цієї проблеми дає великий шанс на подальше благополуччя в розвитку людського суспільства.

Мета цієї роботи – обґрунтування і розробка нових підходів, спрямованих на вдосконалення професійного психофізіологічного відбору і моніторингу професійно важливих якостей операторів, що працюють в людино-машинних системах.

Методи дослідження. Змістовний аналіз літературних даних, а також даних власних досліджень.

Результати досліджень і обговорення. Висвітлено питання інтелектуалізації праці сучасних працівників; виділені труднощі проведення досліджень; сформульовані підходи до тестування професійно важливих якостей; звернуто увагу на закономірності трансформації професійно важливих якостей за короткі і тривалі проміжки часу; наведені дані емпіричного підтвердження сформульованих пропозицій щодо шляхів виявлення професійно важливих якостей операторів; дано теоретичне обґрунтування запропонованого підходу і обговорені проблеми формування висновку про професійну придатність працівника.

Висновки. Виділено особливості проведення професійно психофізіологічного відбору і моніторингу професійно важливих якостей працівника, які ускладнюють отримання цінної інформації про його професійну придатність. Виявлено психофізіологічні характеристики операторів, які незначно змінюються в процесі денної та нічної роботи різної тривалості, а також з їх віком. На підставі цих характеристик можна розробляти критерії професійної придатності. На основі положень теорії функціональних систем і системогенезу П. К. Анохіна здійснено теоретичне обґрунтування розроблених підходів до виявлення професійно важливих якостей оператора.

Ключові слова: професійний відбір; моніторинг; психофізіологічні функції; теорія функціональних систем П. К. Анохіна; професійно важливі якості.

UDC 612.821+613.8:001.891

THE WAYS OF IMPROVING THE PSYCHOPHYSIOLOGICAL SELECTION AND MONITORING OF PROFESSIONALLY IMPORTANT QUALITIES OF OPERATORS

Kalnysh V. V., Pashkovsky S. M., Stasyshyn R. O.

Abstract. *Introduction.* The problem of personnel which has been harassing the minds of contemporary scientists and managers proves topical. The above problem is aimed at improving the ways of the professional selection and control of the state of professionally important qualities of experts. The solution of this problem makes it possible to further improve the well-being of the human society.

The goal of the paper is the substantiation and development of new approaches aimed at improving the professional psychophysiological selection and monitoring of professionally important qualities of operators working in human and machine systems.

Methods of research. The content analysis of references, as well as our own research.

The methods of research and discussion. The problems related to the intellectual labour of present-day workers are highlighted; the difficulties connected with the procedure of the research are specified; the approaches to testing professionally important qualities are formulated. The emphasis is laid on the regularities of transforming professionally important qualities with short and long periods of time; the data related to the empirical proof of formulated proposals as to the ways of identifying professionally important qualities of operators; the theoretical substantiation of the suggested approach is presented; the problems of reaching the conclusion as to the professional suitability of a worker are discussed.

Conclusions. The authors identify the peculiarities of making professional psychophysiological selection and monitoring of professionally important qualities of the worker which hamper obtaining valuable information as to his professional suitability. The authors also reveal the psychophysiological characteristics of operators which change insignificantly in the process of daily and night work of various duration as well as depending on their age. On the basis of the principles of the theory of the functional systems and systems genesis of PK Anokhin the theoretical substantiation of the developed approaches to specifying professionally important qualities of operators is made.

Keywords: professional selection; monitoring; psychophysiological functions; theory of functional systems of PK Anokhin; professionally important qualities.

Стаття надійшла 14.03.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

УДК 612.017.1:616.13/14-005.6-078:57.088.7

Васильев Д. В., *Чернобай Л. В., *Васильева О. В.

**АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ:
КЛИНИКА И ГЕНЕТИКА ТРОМБОТИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ**Харьковская медицинская академия последипломного образования
*Харьковский национальный медицинский университет, Украина

vasilyevd@yandex.ua

В статье рассмотрены патогенетические механизмы развития антифосфолипидного синдрома (АФС). Проанализированы современные данные литературы, согласно которым наличие антифосфолипидных антител является гиперкоагуляционным фоном, а формирование тромбов происходит под влиянием других разрешающих прокоагуляционных факторов. Приведено собственное клиническое наблюдение пациента молодого возраста, у которого на фоне гетерозиготного носительства мутаций в генах, отвечающих за свертывание крови (F VII, PAI-1 и ITGB3- β -интегрин), а также гомозиготного носительства мутации в гене MTRR, ассоциированной с нарушением метилирования гомоцистеина, развился АФС, приведший к процессам тромбообразования.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром; тромбофилии; клинические проявления; лабораторные маркеры.

В конце прошлого века был выделен целый ряд наследственных заболеваний, в основе которых лежат различные нарушения гемостаза. Именно по отношению к этим состояниям все чаще применяется в последнее время относительно новый термин «тромбофилия» [1]. Согласно определению, данному Британским комитетом по гематологическим стандартам в 1990 г., тромбофилия – врожденный или приобретенный дефект гемостаза, приводящий к высокой степени предрасположенности к тромбозам. Клиническими ориентирами при выявлении генетических форм тромбофилий, в популяции в целом, являются тромбозы в молодом возрасте (до 40–49 лет), рецидивирующий и беспричинный их характер, необычная локализация тромбозов (мезентериальные, церебраль-

ные сосуды), наличие положительного семейного тромботического анамнеза, тромбозы после травмы [2, 6, 7].

В 1994 г. на международном симпозиуме по антифосфолипидным нарушениям было предложено использовать термин «синдром Hughes» для описания симптомокомплекса, включающего венозные и/или артериальные тромбозы, различные формы акушерской патологии, тромбоцитопению, а также широкий спектр неврологических, кожных и сердечно-сосудистых нарушений (по имени английского ревматолога, внесшего наибольший вклад в изучение этой проблемы). Однако до сих пор во всем мире более популярным является аббревиатура АФС, обозначающая патогенетическую основу данного состояния. По определению, антифосфолипидный синдром (АФС) – аутоиммунное системное заболевание с широким спектром преимущественно тромботических клинических проявлений на фоне повышенной продукции антител к фосфолипидам. В настоящее время ряд ученых считает, что АФС является моделью приобретенного аутоиммунного заболевания и потому относится к приобретенным тромбофилиям [3, 5], но так ли это?

Установлено, что антифосфолипидные антитела (АФЛАТ) представляют собой гетерогенную группу антител к отрицательно заряженным фосфолипидам (включая кардиолипин, фосфатидилсерин, фосфатидилхолин, фосфатидилинозитол, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилглицерол), а также к β_2 -гликопротеину-1 – кофактору, взаимодействующему с фосфолипидами и являющемуся естественным плазменным антикоагулянтом и ингибитором агрегации тромбоцитов. Считается, что β_2 -гликопротеин-1 является фактором, в наиболь-

шей мере определяющим патогенность АФЛАТ: к клиническим (тромботическим) последствиям может приводить реакция антител (так называемые «аутоиммунные» антитела) с β_2 -гликопротеином-1 или комплексом « β_2 -гликопротеин-1 + фосфолипид». В связи с тем, что последние научные исследования в области иммунологии доказали факт генетической предрасположенности к развитию аутоиммунных нарушений, АФС, в патогенезе которого играют роль нарушения иммунного характера, можно отнести к категории заболеваний генетической природы [8].

Основу патогенеза развития АФС составляет персистирующая активация гемостатической системы, обусловленная усилением тромботических процессов с одновременным ослаблением анти-тромботических процессов в организме, что неизбежно приводит к рецидиву тромбообразования. При этом АФЛАТ взаимодействуют с фосфолипидами, входящими в состав эндотелия сосудов и тромбоцитов, тем самым провоцируя активацию тромбоцитарных клеток, утрату антитромбогенных свойств сосудистого эндотелия и нарушение фибринолитических процессов [13]. Согласно патогенетической теории [14] признаки АФС возникают в результате непосредственного усиления процессов гиперкоагуляции под воздействием циркулирующих АФЛАТ («первый удар») с последующим воздействием локальных триггерных механизмов – факторов индуцирования тромбообразования («второй удар»).

В зависимости от метода определения, АФЛАТ условно подразделяются на три группы: выявляемые с помощью иммуноферментных методов с использованием кардиолипина, реже других фосфолипидов; антитела, обнаруживаемые с помощью функциональных тестов (волчаночный антикоагулянт); антитела, которые не диагностируются с помощью стандартных методов (антитела к протеинам С, S, тромбомодулину, гепарансульфату, эндотелию и др.). Клиническое значение АФЛАТ зависит от того, связано ли их наличие в сыворотке крови с развитием характерной симптоматики. Так, проявления АФС наблюдаются только у 30% больных с положительным волчаночным антикоагулянтом и у 30–50 % больных, имеющих умеренный или высокий уровень антител к кардиолипинам. Заболевание развивается преимущественно в молодом возрасте, при этом АФС может быть диагностирован у детей и даже у новорожденных. Как и другие аутоиммунные ревматические заболевания, данный симптомокомплекс чаще встречается у женщин, чем у мужчин (соотношение 5:1) [9].

Истинная распространенность АФС в популяции до сих пор неизвестна. Поскольку синтез АФ-

ЛАТ возможен и в норме, низкий уровень антител нередко встречается в крови здоровых людей. По различным данным, частота выявления антител к кардиолипинам в популяции варьирует от 0 до 14 %, в среднем же она составляет 2–4 %, при этом высокие титры обнаруживаются достаточно редко (примерно у 0,2 % доноров). Несколько чаще АФЛАТ выявляются у лиц пожилого возраста, при этом клиническое значение АФЛАТ у «здоровых» лиц (т. е. не имеющих явных симптомов заболевания) не вполне ясно. Часто при повторных анализах уровень повышенных в предшествующих определениях антител нормализуется [11].

Принципиально клинические и лабораторные проявления АФС можно представить как результат взаимодействия АФЛАТ с антигенами, исходя из закономерностей распределения отрицательно заряженных фосфолипидов в организме. Местами их наибольшего содержания являются мембраны тромбоцитов и эндотелиоцитов, фосфолипиды протромбинактивирующего комплекса и β_2 -гликопротеин-1, клетки нервной ткани. Соответственно основные патогенетические нарушения при АФС касаются изменений количества (тромбоцитопения) и функциональной активности тромбоцитов (увеличение продукции тромбосана А2 и агрегационной способности), свойств эндотелиальных клеток (снижение синтеза простациклина, увеличение продукции факторов активации и агрегации тромбоцитов, эндотелина-1, снижение активности антитромбогенного белка тромбомодулина, угнетение выработки фибринолитических факторов), функции ответственных за гемостаз гуморальных агентов (снижение активации белка С и уровня белка S, угнетение активности β_2 -гликопротеина-1, гепарина и образования комплекса антитромбин III-гепарин, подавление коагуляции на уровне протромбинактивирующего комплекса), структурно-функциональных расстройств со стороны нервной ткани (прямое повреждающее действие на нейрональные и глиальные клетки). Перечисленные нарушения реализуются клинически в виде основного симптомокомплекса АФС: рецидивирующие артериальные и венозные тромбозы, привычное невынашивание беременности, сетчатое ливедо кожи, поражение центральной нервной системы (ЦНС), тромбоцитопения [8].

Наиболее тяжелыми и одновременно самыми часто встречающимися клиническими проявлениями антифосфолипидного синдрома являются сосудистые тромбозы различной локализации, проявления которых могут быть самыми различными в зависимости от распространенности патологического процесса и калибра пораженного сосуда. В международной хирургической практике существу-

ет мнение, что при АФС развиваются множественные васкулопатии невоспалительной природы, сопровождающиеся окклюзией просвета сосуда [12].

Дебют тромботических проявлений АФС, как правило, наблюдается при поражении глубоких дистальных вен нижних конечностей, но в некоторых случаях могут наблюдаться и признаки поражения артериального русла (потеря всех видов чувствительности, похолодание кожных покровов, трофические изменения кожи и подкожной клетчатки). При поражении структур ЦНС, обусловленными ишемическими нарушениями, наблюдаются неврологические проявления разной степени – от транзиторной ишемической атаки до развития стойких психоневрологических симптомов ишемического инсульта; при этом тромбоз внутримозговых артерий – самая частая локализация артериального тромбоза при АФС. Полагают, что у женщин моложе 50 лет частота инсультов, ассоциирующихся с АФЛАТ, достигает 40 % [16].

Венозный тромбоз является основным проявлением АФС и встречается в 2 раза чаще, чем артериальный. Тромбы обычно локализуются в глубоких венах нижних конечностей, но могут встречаться и в печеночных, аксиллярных, подключичных, почечных, поверхностных и других. Характерны повторные эмболии из глубоких вен нижних конечностей в легкие, иногда вызывающие развитие вторичной легочной гипертензии. Установлено, что АФС – вторая по частоте причина развития синдрома Бадда-Киари [17].

С точки зрения дифференциальной диагностики, наличие тромботических осложнений нельзя связывать только с АФС. В целом в популяции только у 10% больных с венозными тромбозами обнаруживаются АФЛАТ [14]. Известно, что рецидивирующие тромбозы (главным образом венозные) могут быть обусловлены наследственным дефицитом протеинов С, S и антитромбина III. По данным эпидемиологических исследований, у 12,9 % пациентов (из 2132 обследованных) с венозными тромбозами имелись различные наследственные дефекты естественных антикоагулянтов (в первую очередь протеина S) и только у 4,1 % были обнаружены АФЛАТ [15]. Хорошо известно о связи рецидивирующих тромбозов с наличием мутаций Leiden в гене V-фактора свертывания крови и в гене протромбина [6, 18].

Нередко в развитии тромботических осложнений у одного и того же пациента могут играть роль несколько факторов. Например, у больных с наследственными тромбофилиями в половине случаев тромботические осложнения ассоциируются с такими факторами риска, как ожирение, хирургиче-

ские вмешательства, длительная иммобилизация, беременность или прием оральных контрацептивов [3, 21]. Вместе с тем необходимо отметить, что патогенетическая роль АФЛАТ в тромбообразовании во многом не ясна. В частности непонятно, какие именно события служат толчком к образованию тромба, ведь само по себе наличие АФЛАТ не может индуцировать клинически значимые нарушения гемостаза.

Считают, что АФЛАТ создают лишь гиперкоагуляционный фон, а формирование тромба происходит под влиянием других разрешающих прокоагуляционных факторов (ожирения, курения, беременности и т.д.) [10, 19]. При этом очень важно разобраться, какие именно генетические маркеры тромбофилий имеются у конкретно взятого больного с тромбозами, т.к. это отражает подверженность предполагаемому фактору риска в течение всей жизни пациента лучше, чем соответствующие биохимические маркеры, значения которых могут изменяться со временем.

Несмотря на то, что в настоящее время благодаря многочисленным популяционным исследованиям показан мультифакторный характер тромбофилических состояний, можно выделить 3 группы генетических нарушений, которые определяют развитие тромбозов и включены Международным обществом по тромбозу и гемостазу в панель скрининговых тестов на наследственную тромбофилию – это дефицит естественных антикоагулянтов (протеин С, протеин S, антитромбин III), нарушения в генах, кодирующих факторы свертывания крови (в первую очередь фактор V и протромбин) и ферменты фолатного цикла, участвующие в процессах реметилирования и транссульфирования гомоцистеина (MTR, MTRR, MTHFR) [2, 7]. Но на практике для постановки правильного диагноза конкретной нозологической формы тромбофилии очень часто приходится исследовать и другие факторы гемостаза.

Повышенный риск венозного тромбоземболизма, связанного с наличием у больного дефектного аллеля соответствующего гена, доказан для наследственного дефицита антитромбина III, протеина С, протеина S и фактора V, что в сумме является причиной более 50 % случаев наследственных тромбофилий. Наследственные дефициты этих протеинов выявляют не только у лиц с тромбофилией, т.к. они могут протекать и без клинических проявлений. Эти факты позволяют предполагать, что дефицит лишь по одному протеину не всегда является достаточным условием развития тромбофилии и для формирования соответствующего фенотипа необходимо участие других факторов [20]. Сочетание дефектов перечисленных факто-

ров является нередким, и обычно такой компаунд характеризуется более тяжелыми клиническими проявлениями тромбофилических состояний, чем одиночные дефекты. При этом также имеет значение титры АФЛАТ в крови.

Согласно рекомендациям Международного общества тромбозов и гемостаза [4] лабораторными критериями постановки диагноза АФС являются: 1) наличие антител к кардиолипину IgG или IgM изотипов, выявляемые в сыворотке в средних или высоких титрах, по крайней мере, 2 раза в течение 12 недель, с помощью стандартизованного иммуноферментного метода; 2) антитела к β 2-гликопротеину I IgG и/или IgM изотип, выявляемые в сыворотке в средних или высоких титрах, по крайней мере, 2 раза в течение 12 недель, с помощью стандартизованного иммуноферментного метода; 3) волчаночный антикоагулянт в плазме, в двух или более случаях исследования с промежутком не менее 12 недель.

Для иллюстрации вышеизложенного приводим клинический пример. Нами обследован пациент П., 1987 г.р., наблюдавшийся в отделении острой патологии сосудов ГУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМН Украины» в связи с перенесенным неспровоцированным тромбозом глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА). Больному была проведена тромболитическая терапия по поводу ТЭЛА с последующей антикоагулянтной терапией. Для выяснения патогенетической причины развития тромбозов пациенту проведено комплексное обследование на наличие лабораторных маркеров тромбофилических состояний.

При биохимическом обследовании была найдена умеренная гипергомоцистеинемия – 16,01 мкмоль/л (при возрастной норме до 15 мкмоль/л) и 3 лабораторных маркера АФС: положительный скрининговый (126,2 сек при норме 31,0–44,0) и подтверждающий (48,2 сек при норме 30,0–38,0) тесты на волчаночные антитела (индекс LA-auto 2,618 при норме от 0,8 до 1,2), титры анти-

тел IgG к кардиолипину и β 2-гликопротеину I – более 160 Ед/мл (при норме до 20,0). Для уточнения формы тромбофилии проведено молекулярное обследование методом ПЦР, по результатам которого обнаружено гетерозиготное носительство мутаций в генах F VII (VII фактор свертывания крови), серпине 1 (PAI-1), ITGB3- β -интегрине, а также гомозиготное носительство мутации A66G в гене MTRR (метионин-синтазы редуктазы) фолатного цикла.

Для подтверждения диагноза АФС через 12 недель больному повторно проведено биохимическое обследование, по результатам которого установлена нормализация уровня гомотеистина до 14,77 мкмоль/л. Однако высокий титр АФЛАТ сохраняется: скрининговый (112,4 сек при норме 31,0–44,0) и подтверждающий (42,5 сек при норме 30,0–38,0) тесты на волчаночные антитела (индекс LA-auto 2.645 при норме от 0,8 до 1,2), титры антител IgG к кардиолипину и β 2-гликопротеину I – более 160 Ед/мл (при норме до 20,0).

В описанном клиническом наблюдении наличие генетического фона у пациента мужского пола – гетерозиготного носительства мутаций в генах, отвечающих за свертывание крови (F VII, PAI-1 и ITGB3- β -интегрин), а также гомозиготного носительства мутации в гене MTRR, ассоциированной с нарушением метилирования гомотеистина, повышенный синтез АФЛАТ привели к развитию гиперкоагуляционного синдрома, и процессам тромбообразования в молодом возрасте. Своевременная постановка диагноза и индивидуально разработанная патогенетическая терапия позволили избежать опасных для жизни осложнений АФС, а также улучшить качество жизни пациента.

Заключение. АФС является моделью аутоиммунного тромбоза, возникающего на фоне определенного первичного нарушения. Все больные молодого возраста с неспровоцированным тромбозом глубоких вен нижних конечностей и ТЭЛА подлежат обследованию на АФС и наследственные тромбофилии.

Литература

1. Баркаган З. С. Клинико-патогенетические варианты, номенклатура и основы диагностики гематогенных тромбофилий / З. С. Баркаган // Проблемы гематологии. – 1996. – Т. 3. – С. 5–15.
2. Гречанина Е. Я. Нарушение обмена серосодержащих аминокислот – как один из факторов тромбгеморрагических и онкологических нарушений / Е. Я. Гречанина, В. В. Мясоєдов // Ультразвукова перинатальна діагностика. – 2006. – № 21. – С. 6–25.
3. Ключкина Н. Г. Антифосфолипидный синдром : клинические аспекты / Н. Г. Ключкина // Медицина невідкладних станів. – 2007. – № 1 (8). – С. 17–21.
4. Решетняк Т. М. Рекомендации по лечению антифосфолипидного синдрома / Т. М. Решетняк. – Москва, 2013. – 19 с.
5. Решетняк Т. М. Поражение сердца при антифосфолипидном синдроме: состояние проблемы на рубеже XXI века / Т. М. Решетняк, Н. В. Середавкина, Е. Л. Насонов // Медицина невідкладних станів. – 2010. – № 1 (26). – Доступно : <http://www.mif-ua.com/archive/article/12716>.

6. Сироткина О. В. Молекулярные основы развития тромбозов и подбора антитромботических препаратов / О. В. Сироткина // Медицинская генетика. – 2006. – Т. 5. – С. 29–34.
7. Шейнина А. М. Генетические факторы риска развития венозных тромбозов в молодом возрасте / А. М. Шейнина, О. В. Сироткина, С. Н. Пчелина [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2005. – Т. 4, № 2. – С. 42–46.
8. Яременко О. Б. Антифосфолипидный синдром / О. Б. Яременко // Здоров'я України. – VII 2007. – № 12 (1). – С. 78–80.
9. Barbhaiya M. Primary thrombosis prophylaxis in antiphospholipid antibody-positive patients: where do we stand? / M. Barbhaiya, D. Erkan // Curr. Rheumatol. Rep. – 2011. – Vol. 13. – P. 59.
10. Erkan D. Perioperative medical management of antiphospholipid syndrome: hospital for special surgery experience, review of literature, and recommendations / D. Erkan, E. Leibowitz, J. Berman, M. D. Lockshin // J. Rheumatol. – 2002. – Vol. 29. – P. 843–849.
11. Erkan D. A cross-sectional study of clinical thrombotic risk factors and preventive treatments in antiphospholipid syndrome / D. Erkan, Y. Yazici, M. G. Peterson, L. Sammaritano // Rheumatology (Oxford). – 2002. – Vol. 41. – P. 924–929.
12. Erkan D. Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in asymptomatic antiphospholipid antibody-positive individuals / D. Erkan, M. J. Harrison, R. Levy [et al.] // Arthritis Rheum. – 2007. – Vol. 56. – P. 2382.
13. Finazzi G. Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies: a four year prospective study from the Italian registry / G. Finazzi, V. Brancaccio, M. Moia [et al.] // Ann. J. Med. – 1996. – Vol. 100. – P. 530.
14. Gromnica-Ihle E. Antiphospholipid syndrome / E. Gromnica-Ihle, M. Schossler // Int. Arch. Allergy Immunol. – 2000. – Vol. 123. – P. 67.
15. Mateo J. Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism results of the Spanish Multicentric Study on Thrombophilia / J. Mateo, A. Oliver, M. Borell [et al.] // Thromb Haemost. – 1997. – Vol. 77. – P. 444.
16. Muntz A. G. Coagulation disorders in young adults with acute cerebral ischaemia / A. G. Muntz, P. J. vanGenderen, D. W. Dippel [et al.] // J. Neurol. – 1998. – Vol. 245. – P. 21.
17. Pelletier S. Antiphospholipid syndrome as the second cause of nontumor Budd-Chiari syndrome / S. Pelletier, B. Landi, J. C. Piette [et al.] // J. Hepat. – 1994. – Vol. 2. – P. 76–80.
18. Price D. T. Leiden mutation and the risks for thromboembolic disease. A clinical perspective / D. T. Price, P. M. Ridker, Y. Factor // Ann. Intern. Med. – 1997. – Vol. 127. – P. 895.
19. Tektonidou M. G. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies / M. G. Tektonidou, K. Laskari, D. B. Panagiotakos, H. M. Moutsopoulos // Arthritis Rheum. – 2009. – Vol. 61. – P. 29.
20. Vasylyev D. V. Personalized treatment selection in a patient with symptomatic hereditary thrombophilia and hyperhomocysteinemia / D. V. Vasylyev, O. V. Vasylieva // «International Scientific Bridge East–West: Contemporary Trends of Science and Practice» (02.03.2015, the United Kingdom, London), 2015. – P. 14–16.
21. Win K. New oral anticoagulants may not be effective to prevent venous thromboembolism in patients with antiphospholipid syndrome / K. Win, G. M. Rodgers // Am. J. Hematol. – 2014. – Vol. 89. – P. 1017.

References

1. Barkagan ZS. Kliniko-patogeneticheskiye varianty, nomenklatura i osnovy diagnostiki gematogennykh trombofiliiy. Problemy gematologii. 1996;3:5–15.
2. Grechanina EYa, Myasoyedov VV. Narusheniye obmena serosoderzhashchikh aminokislot – kak odin iz faktorov trombogemorragicheskikh i onkologicheskikh narusheniy. Ul'trazvukova perinatal'ná diagnostika. 2006;21:6–25.
3. Klyukvina NG. Antifosfolipidnyy sindrom : klinicheskiye aspekty. Meditsina nevídkladnikh stanív. 2007;1(8):17–21.
4. Reshetnyak TM. Rekomendatsii po lecheniyu antifosfolipidnogo sindroma. Moskva; 2013. 19 s.
5. Reshetnyak TM, Seredavkina NV, Nasonov EL. Porazheniye serdtsa pri antifosfolipidnom sindrome: sostoyaniye problemy na rubezhe XXI veka. Meditsina nevídkladnikh stanív. 2010;1(26). Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/12716>.
6. Sirotkina OV. Molekulyarnyye osnovy razvitiya trombozov i podbora antitromboticheskikh preparatov. Meditsinskaya genetika. 2006;5:29–34.
7. Sheynina AM, Sirotkina OV, Pchelina SN, Vavilova TV, Papayan KA, Papayan LP, Shvarts EI. Geneticheskiye faktory riska razvitiya venoznykh trombozov v molodom vozraste. Voprosy sovremennoy pediatrii. 2005;4(2):42–6.
8. Yaremenko OB. Antifosfolipidnyy sindrom. Zdorov'ya Ukraїni. VII 2007;12(1):78–80.
9. Barbhaiya M, Erkan D. Primary thrombosis prophylaxis in antiphospholipid antibody-positive patients: where do we stand? Curr Rheumatol Rep. 2011;13:59.
10. Erkan D, Leibowitz E, Berman J, Lockshin MD. Perioperative medical management of antiphospholipid syndrome: hospital for special surgery experience, review of literature, and recommendations. J Rheumatol. 2002;29:843–9.

11. Erkan D, Yazici Y, Peterson MG, Sammaritano L. A cross-sectional study of clinical thrombotic risk factors and preventive treatments in antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41:924–9.
12. Erkan D, Harrison MJ, Levy R, et al. Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in asymptomatic antiphospholipid antibody-positive individuals. *Arthritis Rheum*. 2007; 56:2382.
13. Finazzi G, Brancaccio V, Moia M, et al. Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies: a four year prospective study from the Italian registry. *Ann J Med*. 1996;100: 530.
14. Gromnica-Ihle E, Schossler M. Antiphospholipid syndrome. *Int Arch Allergy Immunol*. 2000;123: 67.
15. Mateo J, Oliver A, Borell M, et al. Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism results of the Spanish Multicentric Study on Thrombophilia. *Thromb Haemost*. 1997;77: 444.
16. Munts AG, vanGenderen PJ, Dippel DW, et al. Coagulation disorders in young adults with acute cerebral ischaemia. *J Neurol*. 1998;245:21.
17. Pelletier S, Landi B, Piette JC, et al. Antiphospholipid syndrome as the second cause of nontumor Budd-Chiari syndrome. *J Hepat*. 1994;2:76–80.
18. Price DT, Ridker PM, Factor Y. Leiden mutation and the risks for thromboembolic disease. A clinical perspective. *Ann Intern Med*. 1997;127:895.
19. Tektonidou MG, Laskari K, Panagiotakos DB, Moutsopoulos HM. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum*. 2009; 61:29.
20. Vasylyev DV, Vasylieva OV. Personalized treatment selection in a patient with symptomatic hereditary thrombophilia and hyperhomocysteinemia. «International Scientific Bridge East–West: Contemporary Trends of Science and Practice» (02.03.2015, the United Kingdom, London), 14–6.
21. Win K, Rodgers GM. New oral anticoagulants may not be effective to prevent venous thromboembolism in patients with antiphospholipid syndrome. *Am J Hematol*. 2014; 89:1017.

УДК 612.017.1:616.13/.14-005.6-078:57.088.7

АНТИФОСФОЛІПІДНИЙ СИНДРОМ: КЛІНІКА І ГЕНЕТИКА ТРОМБОТИЧНИХ ПРОЯВІВ

Васильєв Д. В., Чернобай Л. В., Васильєва О. В.

Резюме. У статті розглянуто патогенетичні механізми розвитку антифосфоліпідного синдрому (АФС). Проаналізовано сучасні дані літератури, згідно з якими наявність антифосфоліпідних антитіл є гіперкоагуляційним фоном, а формування тромбів відбувається під впливом інших провокуючих прокоагуляційних факторів. Наведено власне клінічне спостереження пацієнта молодого віку, у якого на фоні гетерозиготного носійства мутацій в генах, що відповідають за згортання крові (F VII, PAI-1 і ITGB3- β -інтегрин), а також гомозиготного носійства мутації в гені MTRR, асоційованої з порушенням метилювання гомоцистеїну, розвинувся АФС, який призвів до процесів тромбоутворення.

Ключові слова: антифосфоліпідний синдром; тромбофілії; клінічні прояви; лабораторні маркери.

UDC 612.017.1:616.13/.14-005.6-078:57.088.7

ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME: CLINICAL FEATURES AND GENETICS OF THROMBOTIC MANIFESTATIONS

Vasylyev D. V., Chernobay L. V., Vasylieva O. V.

Abstract. Pathogenetic mechanisms of the development of antiphospholipid syndrome (APS) are presented in the article, which is the basis for the development of clinical manifestations and laboratory markers of APS. The modern literature data are analyzed, according to which the presence of antiphospholipid antibodies is a hypercoagulable background, and the formation of thrombi occurs under the influence of other allowing procoagulation factors.

The basis of the pathogenesis of APS development is the permanent activation of the hemostatic system, caused by the intensification of thrombotic processes with simultaneous weakening of antithrombotic processes in the body, which inevitably leads to a relapse of thrombogenesis. Herewith, antiphospholipid antibodies (APL-antibodies) interacts with phospholipids forming the vascular and thrombocytes' endothelium, thereby provoking activation of thrombocytic cells, loss of antithrombogenic properties of the vascular endothelium and violation of fibrinolytic processes.

Depending on the method of detection, APL-antibodies are conventionally divided into three groups: detectable with the help of immunoenzymatic methods using cardiolipin, less often than other phospholipids; antibodies detected by functional tests (lupus anticoagulant); antibodies that are not diagnosed by standard methods

(antibodies to proteins C, S, thrombomodulin, heparin sulfate, endothelium, etc.). The clinical significance of APL-antibodies depends on whether their presence in blood serum is associated with the development of characteristic symptoms.

Thus, APS manifestations are observed only in 30% of patients with positive lupus anticoagulant and in 30–50% of patients who have a moderate or high level of antibodies to cardiolipins. The disease develops mainly at young age, meanwhile APS can be diagnosed in children and even in newborns. Like other autoimmune rheumatic diseases, this complex of symptoms is more common for women than for men (5: 1 ratio).

The classification of the main types of hereditary thrombophilia is given, which is the primary disorder, against the background of which an autoimmune thrombosis APS develops: a deficiency of natural anticoagulants (protein C, protein S, antithrombin III), disorders in genes encoding blood coagulation factors (primarily factor V and prothrombin) and the enzymes of folate cycle participating in the processes of homocysteine remethylation and transsulfuration (MTR, MTRR, MTHFR). But in practice, to determine the correct diagnosis of a specific nosological form of thrombophilia, it is often necessary to investigate other factors of hemostasis.

A clinical observation of a young age patient is given. Heterozygous carriage of mutations in the genes is responsible for blood coagulation (F VII, PAI-1 and ITGB3- β -integrin), as well as homozygous carriage of a mutation in the MTRR gene associated with a violation of homocysteine methylation, APS was developed, which led to the processes of thrombosis. Timely diagnosis and individually developed pathogenetic therapy allows avoiding life-threatening complications of APS and improving the patients' quality of life. A conclusion about the need for APS and hereditary thrombophilias' examination to all patients of young age with unprovoked thrombosis of deep veins of lower extremities and pulmonary embolism was made.

Keywords: antiphospholipid syndrome; thrombophilia; clinical manifestations; laboratory markers.

Стаття надійшла 09.04.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 376.3

Карпухіна Ю. В.

ЗНАЧЕННЯ ДИХАЛЬНИХ ВПРАВ ПІД ЧАС ФІЗИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ДЛЯ ОСІБ З ВАДАМИ СЛУХУ

Херсонський державний університет

karpyxina-julia@mail.ru

Аналіз науково-методичної літератури довів, що особи з вадами слуху мають зниженні показники функціонального резерву дихання, а саме: значно нижчі показники життєвої ємності легень, форсованої життєвої ємності легень і максимальної об'ємної швидкості під час видиху у порівнянні із своїми однолітками зі слухом. Отримані результати вказують на необхідність застосування обов'язкових дихальних вправ під час проведення фізичної реабілітації у даного контингенту осіб. Ми пропонуємо в програму фізичної реабілітації глухих додати спеціальну дихальну гімнастику із 4 блоків: спеціальні дихальні вправи; дихальні вправи з проголошенням мовного матеріалу; активні дихальні вправи в узгодженості з рухами; рухливі ігри з елементами дихально-мовної гімнастики.

Ключові слова: слухова депривація; вади слуху; функціональні резерви дихання; життєва ємність легень; фізична реабілітація.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами. Стаття є частиною науково-дослідної теми Херсонського державного університету «Дослідження впливу сенсоневральної туговухості на імунну та ендокринну систему дітей», № держ. реєстрації 0111U007782.

Вступ. Близько 278 мільйонів осіб у світі, за даними ВООЗ, мають помірні або важкі порушення слуху (Greisiger R., Shallop J., Hol P. K., 2015). В Україні налічується близько 300 тис дітей та одного мільйону дорослих глухих та слабочуючих осіб (Заставна О. М., 2016) [2]. Відомо, що слухова сенсорна система відіграє важливу роль у формуванні та реалізації психофізіологічної діяльності людини. Уроджена, або набута до лінгвального віку втрата слуху впливає не тільки на психофізіологічний розвиток людини, але призводить до функціональних змін у більшості систем організму (Гасюк О. М., Тарасова О. О., 2008; Белова О. А., 2011; Заставна О. М., 2016; Zebrowska A., Zwierzchowska A., 2016).

Мета роботи: обґрунтувати застосування різних дихальних вправ під час фізичної реабілітації у осіб із слуховою депривацією.

Обговорення. Доведено, що основна патологія може викликати порушення, які ведуть до вторинних змін у функціонуванні інших систем. Рядом дослідників встановлено, що втрата слуху у дітей

супроводжується дисгармонійним фізичним розвитком у 62% випадків, та викликає у 43,6% випадків опорно-рухові дефекти (сколіоз, плоскостопість, тощо). У дітей дошкільного віку у 80% випадків спостерігається затримка моторного розвитку. Супутні захворювання встановлені у 70% глухих дітей [5].

Вилучення слуху із системи аналізаторів означає не просто ізольоване «випадіння» однієї сенсорної системи, адже такий дефект, в свою чергу, дає своєрідний «відбиток» на загальний розвиток людини. Відомо, що між порушенням слуху, мовленнєвою функцією і руховою системою існує тісна функціональна взаємозалежність. Тому втрата слуху вкрай негативно впливає на кінестетичний аналізатор, причому саме в тій його частині, яка ближче інших пов'язана зі слухом. Мовлення потребує розвиненого дихального апарату і, зі свого боку, сприяє його розвитку. Німота ж негативно позначається на кінестезії дихального апарату [4].

Ряд авторів (Savelsbergh, Netelenbos, Уайтінг; 1991) навіть припускали, що відсутність достатньої слухової аферентації може відбитися на взаємодії нейронів у слуховій зоні кори головного мозку. Але сучасні дослідження Striem-Amit, Caramazza (2016) довели, що архітектоніка слухової зони кори великих півкуль практично ідентична як у глухих осіб так і у тих, що мають нормальний слух. Таким чином, слухова депривація не впливає на будову та кількість нейронів, просторові співвідношення між нервовими клітинами, волокнами та нейроглією у слуховій зоні кори головного мозку. Тісний зв'язок між мовленням і руховою системою може бути результатом спільних нейронних ресурсів обробки у премоторній корі [6].

Зниження рівня сенсорної імпульсації сприяє розвитку у кіркових нейронах гальмівних фазових станів: при цьому послаблюється регулюючий вплив кори на підкоркові структури. Тобто, в умовах сенсорної депривації, у неокортексі переважають процеси гальмування, а у лімбічній системі – збудження, які впливають як на центр дихання, так і безпосередньо на тонус м'язових елементів бронхів [1].

В дослідженнях Панченкової Т. Ф. (1983) при аналізі спірографічних показників були встановлені функціональні порушення зовнішнього дихання, ступень вираженості яких залежала від віку глухих

дітей. Було показано, що гіпервентиляція у стані спокою найбільш часто зустрічається у дітей з вадами слуху у віці 4–7 років. Хвилинний об'єм дихання (ХОД) у дівчат цього віку перевищує належну величину на 54,5%, а частота дихання – на 62,6%. Тобто гіпервентиляція здійснюється за рахунок зростання частоти дихання. У хлопчиків цього віку ХОД збільшений на 92,5%, частота дихання – на 43,75%. Виявлену гіпервентиляцію можна вважати компенсаторною реакцією на гіпоксію, яка викликана деформацією та обмеженою рухливістю грудної клітки [3].

Гасюк О. М. (2004), при дослідженні показників функцій зовнішнього дихання у молодших школярів з вадами слуху, не було виявлено суттєвих відмінностей між показниками спокійного дихання в експериментальній та контрольній групах. У дівчаток з вадами слуху форсована життєва ємність легень (ФЖЕЛ) становила у середньому $1,54 \pm 0,3$ мл, що достовірно менше ніж у осіб контрольної групи – $1,86 \pm 0,4$ мл. Також у них достовірно нижчими були показники життєвої ємності легень (ЖЕЛ) (відповідно $1,2 \pm 0,2$ мл та $1,6 \pm 0,6$ мл) та показники об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) (відповідно, $1,19 \pm 0,4$ мл та $1,48 \pm 0,3$ мл). При аналізі даних експериментальної та контрольної груп за статевою ознакою значущих відмінностей не було виявлено. Основні розбіжності дослідником були зафіксовані при виконанні функціональних проб у режимі «ФЖЕЛ». Так, у хлопчиків з вадами слуху, індекс Тіфіно становив 82,7%, що достовірно вище ніж у чуючих дітей – 71,7%. При порівнянні даних функціональних проб у експериментальній та контрольній групах з'ясовано, що у глухих дітей достовірно менше показники ФЖЕЛ (відповідно, $1,5 \pm 0,36$ мл та $1,86 \pm 0,39$ мл), ЖЕЛ ($1,2 \pm 0,27$ мл та $1,59 \pm 0,6$ мл) [1].

Голозубец Т. С. (2005) стверджує, що найбільш виражено відставання дітей молодшого шкільного віку із порушенням слуху від здорових однолітків у показниках об'єму грудної клітки (ОГК) і ЖЕЛ. Значне зниження ЖЕЛ у глухих школярів відзначається в 7–8 річному віці. Ці відмінності автор пояснює відсутністю або обмеженням словесної мови глухих дітей, слабкістю «м'язового корсету».

В дослідженнях Могиленко В. В. (2012) показано, що показники ЖЕЛ у глухих підлітків були значно нижчими за показники осіб, якічують. У дівчат ця розбіжність становить – 14,8%, у хлопців – 9,21%.

A. Zebrowska, A. Zwierzchowska (2016) досліджували три вікові групи дітей з вадами слуху у межах 10–11 років, 12–13 років та 16–17 років. Вони також виявили несприятливі зміни у спірометричних показниках глухих, вказуючи на можливість сповільненого функціонального розвитку легень у порівнянні із дітьми, якічують. Глухі підлітки показали значно нижчі показники ЖЕЛ, форсованої життє-

вої ємності легень і максимальної об'ємної швидкості під час видиху у порівнянні із своїми однолітками зі слухом. При порівнянні показників спірографії між глухими підлітками та підлітками після кохлеарної імплантації, у останніх спостерігались більш високі показники максимальної швидкості видиху та середнього потоку форсованого видиху (FEV_{25–75}). Таким чином, сенсорна депривація у прелінгвальних глухих підлітків впливає на функцію дихальної системи. В роботі показано, що використання усного спілкування має благотворний вплив на дихальну продуктивність у глухих підлітків [6].

Дихання поза мовлення (вітальне дихання) у людей з патологією слуху не має будь-яких відхилень від норми, проте дихання під час промови (так зване мовленнєве дихання) характеризується суттєвими особливостями. Глухі діти після спеціального навчання усного мовлення не завжди опановують в достатній мірі навичками, які необхідні для нормального мовленнєвого дихання (короткий вдих, подовжений видих, економне витрачання повітря). У більшості осіб із слуховою депривацією і під час промови зберігається співвідношення між фазами вдиху і видиху, властиве диханню поза мовою (тривалість вдиху і видиху майже однакова, видих короткий). У зв'язку з цим мова звучить як «рубана», тобто переривається паузами для вдиху після кожного слова [4].

Аналіз даних свідчить про те, що сенсорна депривація глухих дітей у різному віці впливає на функціональні можливості моторної та дихальної системи. Тому необхідно заохочувати глухих дітей до участі у реабілітаційних програмах з дихальними і систематичними фізичними вправами.

Функціональний стан центральної нервової системи залежить від рівня потоку аферентації. Обмежене надходження аферентних подразників із раннього дитинства сприяє формуванню деприваційних змін не тільки у відповідному аналізаторі, а і у інших системах, зокрема, впливає на властивості нервової системи, на респіраторну систему, а також на загальний функціональний стан організму людини. У зв'язку з цим значну цікавість викликає пошук шляхів раннього виявлення функціональних змін у дитячому віці, на етапі «перехідних» або «граничних» станів, коли ще нема симптомів серйозних розладів. Саме в цьому віці проведення реабілітаційних заходів є найбільш ефективним, і правильно сплановані, вони можуть запобігти виникненню соматичних хвороб.

Найбільш ефективними вправами для розвитку дихання є такі, які викликають посилену потребу у кисні. Отже, необхідно розробити нові, більш ефективні, засоби і методи для корекції наявних недоліків у глухих і слабочуючих, в тому числі формування мовлення за допомогою лікувальної фізичної культури.

Ми пропонуємо в програму фізичної реабілітації осіб з вадами слуху долучати також спеціальну дихальну гімнастику, розділену на 4 блоки вправ: спеціальні дихальні вправи; дихальні вправи з проголошенням мовленнєвого матеріалу; активні дихальні вправи в узгодженості з рухами; рухливі ігри з елементами дихально-мовленнєвої гімнастики. Такі спеціальні дихальні вправи включають в себе елементи систем йоги, Стрельникової, Бутейко тощо).

При виконанні дихальних вправ з проголошенням мовленнєвого матеріалу дитині пропонується озвучити німу артикуляцію, вимовити звук на тривалому видиху.

При активних динамічних вправах повинна бути певна узгодженість темпу і амплітуди між дихальними органами і кінцівками. Повинен дотримуватися певний ритм і глибина дихання. Якщо буде відсутня узгодженість амплітуди та ритму з рухом тіла, то буде порушуватися динаміка дихального акту. При таких вправах не можна затримувати дихання, воно має бути спокійним і вільним.

Вдих має здійснюватися одночасно з підніманням кінцівок, випрямленням тулуба, розведенням рук в сторону і т.п., в ті моменти, коли грудна клітка розширюється. Видих проводиться, навпаки – при

опусканні кінцівок, згинання тіла і т.д., коли грудна клітка стискається.

Дихальна гімнастика повинна розроблятися з урахуванням психофізичних особливостей осіб з вадами слуху. Всі вправи повинні бути прості і доступні, не можна застосовувати завдання великої інтенсивності і тривалості, монотонного характеру з гіпервентиляцією і тривалими гіпоксичними станами. Підбір засобів повинен здійснюватися в залежності від завдань і спрямованості ЛФК та етапу підготовки.

Обсяг і інтенсивність навантаження поступово повинен збільшуватися: завдяки ускладненню вихідного положення, в якому виконується вправа; збільшення кількості м'язових груп, які залучаються до виконання фізичної вправи; ступеня м'язового зусилля; кількості повторень вправи, темпу і ритму рухів.

Заключення. Аналіз науково-методичної літератури виявив ряд особливостей респіраторної системи у осіб різного віку з вадами слуху що вказує на необхідність застосування обов'язкових дихальних вправ під час проведення фізичної реабілітації у даного контингенту осіб.

Існує необхідність розробки комплексних програм фізичної реабілітації для дітей різної вікової категорії з депривацією слуху з урахуванням особливостей розвитку респіраторної системи.

Література

1. Гасюк О. М. Взаємозв'язок психофізіологічних функцій з показниками серцево-судинної та респіраторної систем у дітей молодшого шкільного віку із слуховою депривацією : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. біол. наук : спец. 03.00.13 «Фізіологія людини і тварин» / О. М. Гасюк; Київ. нац. ун-т ім. Т.Шевченка. – К., 2004. – 20 с.
2. Заставна О. М. Фізична реабілітація слабочуючих дітей старшого дошкільного віку після кохлеарної імплантації : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. наук з фіз. вихов. та спорту : спец. 24.00.03 «Фізична реабілітація» / О. М. Заставна; ДВНЗ «Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника». – Івано-Франківськ, 2016. – 20 с.
3. Панченко Т. Ф. Возрастные особенности физического развития и функциональные резервы дыхания и кровообращения глухих детей : автореф. дис. на соискание научной степени канд. мед. наук, Т. Ф. Панченко. – Львов, 1983. – 16 с.
4. Таштариан М. Формирование функций речевого и дыхательного аппарата бадминтонистов 8–10 лет депривированных по слуху / М. Таштариан, Е. Е. Жигун, Ю. Л. Щербинина // Международный научно-исследовательский журнал. – 2016. – № 7 (49), Ч. 2. – С. 58–60.
5. Частные методики адаптивной физической культуры : Учебное пособие / Под ред. Л. В. Шапковой. – М. : Советский спорт, 2003. – 464 с.
6. Gheysen Freja. Motor Development of Deaf Children With and Without Cochlear Implants [Електронний ресурс] / Freja Gheysen, Gerrit Loots, Hilde Van Waavelde // J. Deaf. Stud. Deaf. Educ. – 2008. – Vol. 13 (2). – P. 215–224. DOI: <https://doi.org/10.1093/deafed/enm053>
7. Zebrowska A. Spirometric values and aerobic efficiency of children and adolescents with hearing loss [Електронний ресурс] / A. Zebrowska, A. Zwierzchowska. Доступно : http://jpp.krakow.pl/journal/archive/09_06_s4/articles/52_article.html.

References

1. Gasyuk OM. Vzaïmozv'yazok psikhofiziolohichnykh funktsiy z pokaznikami sertsevo-sudinnoï ta respiratornoï sistem u ditey molodshogo shkil'nogo vïku iz slukhovoyu deprivatsiïyu [avtoreferat]. Kiïv nats un-t ïm T Shevchenka. K; 2004. 20s.
2. Zastavna OM. Fizichna reabil'tatsiya slabochuyuchikh ditey starshogo doshkil'nogo vïku pislya kokhlearnoï implantatsii [avtoreferat]. DVNZ «Prikarpat's'kiy natsional'niy unïversitet ïmenï Vasilya Stefanika». Ivano-Frankiv's'k; 2016. 20s.
3. Panchenko TF. Vozrastnyye osobennosti fizicheskogo razvitiya i funktsional'nyye rezervy dykhaniya i krovoobrashcheniya glukhikh detey [avtoreferat]. L'vov; 1983. 16s.

4. Tashtarian M, Zhigun YeYe, Shcherbinina YuL. Formirovaniye funktsiy rechevogo i dykhatel'nogo apparata badmintonistov 8–10 let deprivirovannykh po slukhu. Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal. 2016;7(49):58–60.
5. Chastnyye metodiki adaptivnoy fizicheskoy kul'tury: Uchebnoye posobiye. Pod red LV Shapkovoy. M.: Sovetskiy sport; 2003. 464s.
6. Freja Gheysen, Gerrit Loots, Hilde Van Waelvelde. Motor Development of Deaf Children With and Without Cochlear Implants. J Deaf Stud Deaf Educ. 2008;13(2):215–24. DOI: <https://doi.org/10.1093/deafed/enm053>
7. Zebrowska A, Zwierzchowska A. Spirometric values and aerobic efficiency of children and adolescents with hearing loss. Available from: http://jpp.krakow.pl/journal/archive/09_06_s4/articles/52_article.html.

УДК 376.3

ЗНАЧЕНИЕ ДЫХАТЕЛЬНЫХ УПРАЖНЕНИЙ ВО ВРЕМЯ ФИЗИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЛЯ ЛИЦ С НАРУШЕНИЯМИ СЛУХА

Карпухина Ю. В.

Резюме. Анализ научно-методической литературы показал, что у глухих детей наблюдается снижение показателей функционального резерва дыхания: значительно более низкие показатели жизненной емкости легких, форсированной жизненной емкости легких и максимальной объемной скорости во время выдоха по сравнению со своими сверстниками без нарушений слуха. Полученные результаты указывают на необходимость применения обязательных дыхательных упражнений во время проведения физической реабилитации у данного контингента лиц. Мы предлагаем в программе физической реабилитации глухих применять специальную дыхательную гимнастику из 4 блоков: специальные дыхательные упражнения; дыхательные упражнения с проговариванием языкового материала; активные дыхательные упражнения которые сочетаются с выполнением физических упражнений; подвижные игры с элементами дыхательно-речевой гимнастики.

Ключевые слова: слуховая депривация; недостатки слуха; функциональные резервы дыхания; жизненная емкость легких; физическая реабилитация.

UDC 376.3

THE IMPORTANCE OF BREATHING EXERCISES DURING PHYSICAL REHABILITATION FOR PEOPLE WITH HEARING DISORDER

Karpukhina Yu.

Abstract. Approximately, in world 278 million people suffer from mild or severe hearing loss.

The *aim* of the research is to analyze and study the use of different breathing exercises during physical rehabilitation in people who suffer from hearing impairment.

Results. General pathology may cause secondary changes in the functioning of other systems. Recently researchers have found that hearing loss in children is accompanied with disharmonious physical development. There is a close functional interrelation between hearing, speech and motor function of the system. Speech requires developed respiratory system and, for its part, contributes to its development. Muteness also affects the respiratory system operation analysis of scientific literature has shown that people with hearing disabilities have low levels of functional respiratory reserve such as significantly lower lung capacity (VC), forced vital capacity (FVC) and maximum volume during exhalation costs compared to analog hearing impaired, we found that all spirometry parameters are generally lower in deaf children in all age groups studied and regardless of sex compared to their hearing peers. The results determined that in deaf children sensory deprivation affects the functionality of the respiratory system. The results indicate the necessity for compulsory exercises breathing during physical rehabilitation in this group of people. It was proposed a program of physical rehabilitation for people with disabilities, and it was also used special breathing exercise, which were divided into 4 stages of exercises and special breathing exercises. Breathing exercises with the proclamation of linguistic material, active breathing exercises in coordination of movements, outdoor game with elements of gymnastics respiratory-verbal were proposed.

Conclusion. An analysis of methodical literature determined the number of peculiarities of respiratory system in people of different age with hearing disorders and it indicates the necessity to apply obligatory and important breathing exercises during rehabilitation.

Prospects for further research. There is a necessity to develop and create complex programs for physical rehabilitation for children of different age group with hearing disorders and also peculiarities of respiratory system development should be considered.

Keywords: auditory deprivation; impaired hearing; functional breathing; lung capacity; physical rehabilitation.

Стаття надійшла 03.05.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.895.82:616.89.02.022

Литвинов В. С., Мищенко А. Н., *Мищенко А. М., **Литвинова О. Н.

К ВОПРОСУ О РОЛИ *Toxoplasma gondii* В РАЗВИТИИ ШИЗОФРЕНИИ

Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина

* Харьковский национальный медицинский университет

** Национальный фармацевтический университет

olgalitvinovamd@gmail.com

В статье проанализированы литературные данные о возможных механизмах взаимосвязи шизофрении и токсоплазменной инфекции. Результаты исследований в области генетики и нейробиологии объясняют физиологические и эволюционные механизмы, с помощью которых *Toxoplasma gondii* может размножаться в головном мозге и приводить к изменению поведения у млекопитающих, обеспечивая тем самым теоретическую основу для психоневрологических заболеваний у человека. У ряда лиц присутствует бессимптомное носительство токсоплазменной инфекции, а психические расстройства регистрируются лишь у небольшого процента от общего числа зараженных. Возможными способствующими факторами являются генотип хозяина, вирулентность *Toxoplasma gondii*, а также сроки и пути заражения.

Ключевые слова: токсоплазменная инфекция; шизофрения; психические расстройства.

Введение. По данным ВОЗ, от 20 до 25% населения Земли имеют психические или поведенческие расстройства. Причины многих вышеупомянутых расстройств до конца не ясны, что формирует большое поле для научных исследований в данной сфере. Одним из самых распространенных психических заболеваний является шизофрения [1], которая затрагивает приблизительно 1% взрослого населения в Соединенных Штатах и Европе, однако этиология данного заболевания до конца не установлена.

В литературных источниках нашли отражение многочисленные данные о связи токсоплазменной инфекции с этиологическими механизмами шизофрении. Исходя из вышесказанного, мы провели анализ доступной литературы с целью выявления взаимосвязей между данными заболеваниями.

Семейные и генетические факторы

Высокая частота встречаемости шизофрении у членов семей больных дает основание говорить о роли генетических факторов в ее этиологии. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что риск развития шизофрении увеличивается

примерно в 7–10 раз у лиц, имеющих первую степень родства с больным. Тем не менее, многочисленные исследования не выявили отдельные гены, которые несут высокий риск развития шизофрении [6].

Моделирование токсоплазмоза на животных показало, что гены влияют на восприимчивость животных к *Toxoplasma gondii* [11]. Известно, что мыши с хроническим токсоплазмозом могут передавать инфекцию своему потомству в течение целых пяти поколений [5]. Токсоплазмоз также часто затрагивает несколько членов семьи, объединенных общими продуктами питания и наличием инфицированной кошки в доме [17, 19].

Экологические факторы также могут играть немаловажную роль. Эпидемиологические исследования, к примеру, установили, что рождение зимой или весной, в городских условиях, перинатальные и послеродовые инфекции являются факторами риска развития заболевания в более позднем возрасте. Эти исследования возродили интерес к роли инфекционных агентов в развитии шизофрении, о чем было впервые упомянуто еще в 1896 году.

Эпидемиология

Общеизвестно, что кошек держали в качестве домашних животных еще в древнем Египте, но их современное одомашнивание началось только в середине XVIII века, а затем широко распространилось по всему миру. Некоторые ученые считают, что шизофрения была редким заболеванием как раз до 1750-х годов. Таким образом, кажется очевидным связь между распространением кошачьих и шизофренией, однако это справедливо не для всех регионов мира [21].

Результаты исследований говорят о том, что токсоплазмоз не существует в тех регионах или на отдельных островах, где нет ни одного представителя семейства кошачьих. В тех районах, где кошачьи встречаются редко, показатели распространенности как токсоплазмоза, так и шизофрении низки. Лучшим примером является, вероятно, высокогорье Папуа-Новой Гвинеи, где, до недавнего

времени, как дикие, так и одомашненные кошки практически отсутствовали. В этой местности процент людей с антителами к *Toxoplasma gondii* составлял 2% и менее. Исследования, проведенные в 1973 году, оценили распространенность шизофрении в этой области как одну из самых низких в мире [23, 26].

Следует отметить, что географические районы с низким средним уровнем антител к *Toxoplasma gondii* также имеют низкую распространенность шизофрении, однако не наоборот. Люди в таких странах, как Франция, Эфиопия и Бразилия имеют высокую распространенность антител к *Toxoplasma gondii*. Во Франции и Эфиопии высокие уровни инфекции, скорее всего, связаны с культурными обычаями есть недоваренное или сырое мясо; в Бразилии, высокий уровень инфицирования был приписан особенностям водоснабжения, загрязненного ооцистами, а также потреблению недоваренного мяса [3, 8, 10]. Несмотря на это, исследования распространенности шизофрении в этих странах не сообщают о высоких показателях заболеваемости. Причины отсутствия такой взаимосвязи точно не известны, однако они могут скрываться во времени или пути заражения, в серотипах преобладающих штаммов токсоплазмы в популяции, или в отсутствии другого фактора, необходимого для инфицирования.

Влияние *Toxoplasma gondii* на организм

Исследования показали, что токсоплазменная инфекция способна замедлять обучение и ухудшать память у мышей и вызывать поведенческие изменения как у мышей, так и у крыс [16, 28]. Особый интерес представляют исследования, показывающие, что зараженные крысы становятся менее осторожными, что приводит к уменьшению их естественной неприязни к запаху кошек [4]. Эти поведенческие изменения увеличивают вероятность того, что крыса будет съедена кошкой, таким образом позволяя *Toxoplasma gondii* завершить свой жизненный цикл, будучи примером эволюционной манипуляции поведением хозяина с помощью паразита.

Эксперименты на грызунах показывают, что токсоплазма вызывает поведенческие изменения у инфицированных грызунов, однако механизм, отвечающий за эти изменения, остается не совсем ясным. У исследуемых грызунов были обнаружены множественные кисты головного мозга с численным преобладанием в *amygdala* и *nucleus accumbens* [9, 25]. Эти области мозга относятся к лимбической системе и хорошо известны высоким содержанием дофамина. При этом иммуногистохимическими методами были обнаружены значительные уровни дофамина в данных кистах, а так-

же было выявлено увеличение высвобождения дофамина дофаминергическими клетками, инфицированными *Toxoplasma gondii*. Таковы результаты первого исследования, подтверждающего, что паразит может непосредственно влиять на метаболизм дофамина, чем был объяснен потенциальный механизм возникновения изменений в поведении хозяина, индуцированных токсоплазменной инфекцией.

Широко известно, что метаболизм дофамина играет центральную роль и при шизофрении, вероятно в комбинации с метаболизмом глутамата. Как именно дофаминовый дисбаланс проявляется при шизофрении, однако, до сих пор неизвестно. Основной антипсихотический препарат, который использовался для лечения шизофрении, антагонист дофамина галоперидол, также может блокировать развитие изменений поведения у *Toxoplasma gondii*-инфицированных грызунов. Вполне возможно, что повышенное накопление дофамина и его выброс, наблюдаемый при токсоплазменной инфекции, может способствовать и развитию шизофрении.

Помимо исследований на грызунах, было также изучено влияние *Toxoplasma gondii* на характеристики человеческой личности и поведения. Исследуя студентов высших учебных заведений, военных и доноров крови, Flegel и соавт. ввели ряд личностных опросников и сравнили индивидуумов с и без антител к *Toxoplasma gondii*. Зараженные мужчины оказались более целеустремленными, подозрительными, ревнивыми и безапелляционными, тогда как инфицированные женщины были более душевными и имели доминирующее Сверх-Я [7].

Влияние *Toxoplasma gondii* на когнитивные способности у людей значительно менее хорошо изучено. Было проведено исследование когнитивных функций у 290 инфицированных лиц в возрасте от 19 до 60 лет, которые не имели психических расстройств в анамнезе. Было обнаружено, что люди с серологическими признаками токсоплазменной инфекции имели значительно меньшую способность к запоминанию. С другой стороны, серостатус не был привязан к демографическим переменными, которые могут повлиять на результаты тестирования, такими как возраст, пол, раса и образование.

Токсоплазма является важной причиной абортов и мертворождений после первичного инфицирования у беременных женщин. *Toxoplasma gondii* может проникать через плаценту и инфицировать плод. Симптомы врожденного токсоплазмоза включают аномалии размеров головы (гидроцефалия или микроцефалия), внутричерепные кальцификаты, глухоту, судороги, церебральный пара-

лич, повреждение сетчатки и умственную отсталость. Некоторые осложнения врожденного токсоплазмоза не очевидны при рождении и не проявляют себя до 20–30-летнего возраста больного. Гидроцефалия [14], увеличение размера желудочков [24], а также когнитивные нарушения [22] также были отмечены у ряда лиц, страдающих шизофренией и другими психическими расстройствами.

Некоторые случаи токсоплазмоза у взрослых ассоциированы с психотическими симптомами, такими как бред и галлюцинации. В отчете о 114 случаях приобретенного токсоплазмоза было отмечено, что «психотические расстройства были очень частыми» в 24 случаях [15], среди которых выделяли слуховые, зрительные галлюцинации и нарушение мышления [27].

Симптомы психических расстройств также были выделены у лиц с сочетанием иммунодефицита и токсоплазмоза. Сообщения о таких случаях показали, что измененное психическое состояние может отмечаться в 60% случаев, при этом симптомы могут включать в себя бред, слуховые галлюцинации и нарушение мышления [13]. Другие исследования, в которых были обследованы здоровые взрослые, показали, что уровень сывороточных антител к *Toxoplasma gondii* коррелируется с изменениями поведения и психомоторных навыков [2].

Особенности жизненного цикла *Toxoplasma gondii*

Toxoplasma gondii является внутриклеточным паразитом и принадлежит к типу *Apicomplexa*, являясь, вероятно, единственным описанным видом рода *Toxoplasma*. Жизненный цикл *Toxoplasma gondii* состоит из двух фаз. Половая стадия жизненного цикла проходит только в особях некоторых видов семейства кошачьих (дикие и домашние кошки), которые становятся первичным хозяином паразита. Бесполовая стадия жизненного цикла может проходить в любом теплокровном животном, например, в млекопитающем (в том числе в кошках) и птицах. Люди могут заразиться при контакте с кошачьими фекалиями или при употреблении в пищу недоваренного мяса. Важность этих способов передачи могут различаться в разных популяциях [12]. Индивидуальный ответ на инфицирование *Toxoplasma gondii* зависит от иммунного статуса, времени заражения и генетических характеристик хозяина [18]. *Toxoplasma gondii* может передаваться и без непосредственного контакта кошки и человека, например, через цисты в недостаточно готовом мясе, питьевую воду или почву, загрязненную ооцистами. По этой причине, вероятно, попытки выявить корреляцию между наличием антител к *Toxoplasma gondii* и контактом с кошками в анамнезе дали противоречивые результаты. С учетом

вышесказанного представляют интерес два исследования, которые оценивали контакт с кошками в детском возрасте у лиц, страдающих шизофренией. В первом исследовании из 165 родителей больных шизофренией и биполярным расстройством 51% сообщили, что у них дома была кошка во время беременности или в течение первых 10 лет жизни больных, по сравнению с 38% среди соответствующих в контрольной группе ($P=0,02$) [24].

Второе исследование включало 264 матерей лиц, страдающих шизофренией или биполярным расстройством и 528 здоровых лиц в контрольных группах. Обнаружено, что в семьях, где имеется ребенок, больной шизофренией или биполярным расстройством, значительно чаще была кошка в период между рождением и 13 годами ($P=0,0072$), однако не во время беременности [22].

Антитела к *Toxoplasma gondii* у лиц, страдающих шизофренией

Большое количество исследований оценивали распространенность антител к *Toxoplasma gondii* у лиц, страдающих шизофренией и другими тяжелыми психическими расстройствами. Толчком для подобных исследований послужило открытие связи врожденного токсоплазмоза и умственной отсталости. Первое исследование антител против *Toxoplasma gondii*, осуществленное на лицах с психозами, было сделано Kozar в Польше в 1953 году с использованием кожных тестов [15]. Затем было проведено еще 54 исследования, среди которых 49 сообщили, что люди с шизофренией и другими психозами имели более высокие титры антител к *Toxoplasma gondii* по сравнению с контрольной группой. [13, 27]. Интерес представляют данные анализа антител у лиц еще до начала заболевания. В исследовании приняли участие военнослужащие, у которых образцы сыворотки были доступны за период 11-ти лет до дебюта шизофрении. Было выявлено значительное повышение уровня антител у лиц, страдающих шизофренией, по сравнению с контрольной группой до начала заболевания ($P<0,01$) [20].

Итак, данные вышеизложенных исследований убедительно свидетельствуют, что заражение токсоплазмозом является существенным фактором риска развития шизофрении.

Заключение. Таким образом, изучение роли *Toxoplasma gondii* в развитии шизофрении является крайне актуальной темой для дальнейших исследований. В связи с тем, что шизофрения является заболеванием неопределенной этиологии, выявление общих патогенетических механизмов затруднительно. Растет число эпидемиологических данных, свидетельствующих о вероятности ассоциации токсоплазменной инфекции и риска

развития шизофрении. Кроме того, исследования в области генетики и нейробиологии объясняют физиологические и эволюционные механизмы, с помощью которых *Toxoplasma gondii* может размножаться в головном мозге и приводить к изменению поведения у млекопитающих, обеспечивая тем самым теоретическую основу для психоневрологических заболеваний у человека. Тем не менее остается ряд неразрешенных вопросов. У ряда лиц присутствует бессимптомное носительство токсоплазменной инфекции, а психические расстройства регистрируются лишь у небольшого процента от общего числа зараженных. Возможными способствующими факторами являются генотип

хозяина, вирулентность *Toxoplasma gondii*, а также сроки и пути заражения. Также возможно, что *Toxoplasma gondii* является лишь одним из целого ряда возможных факторов, которые могут повлиять на развитие мозга в утробе матери или в процессе развития детей младшего возраста и привести к более поздним психическим расстройствам у генетически предрасположенных лиц.

Дальнейшие исследования по данной тематике актуальны, целесообразны и перспективны с целью открытия новых способов лечения шизофрении и других психических расстройств, которые могут быть ассоциированы с токсоплазменной инфекцией.

References

1. Psikiatriya. Natsional'noye rukovodstvo. Kratkoye izdaniye. Pod red TB Dmitriyevoy, VN Krasnova, NG Neznanova, VYa Semke, AS Tiganova; otv red YuA Aleksandrovskii. M.: GEOTAR-Media; 2012. 624 s.
2. Avlavidov TP. Toxoplasmosis among certain groups of the population of the Varna region [in Bulgarian]. Suvr Med. 1962;13:18–23.
3. Bahia-Oliveira LMG, Jones JL, Azevedo-Silva J, Alves CC, Orifice F & Addiss DG. Highly endemic, waterborne toxoplasmosis in North Rio de Janeiro State, Brazil. Emerg Infect Dis. 2003;9:55–62.
4. Berdoy M, Webster JP & Macdonald DW. Fatal attraction in rats infected with *Toxoplasma gondii*. Proc R Soc Lond B. 2000;267:1591–4.
5. Beverley JKA. Congenital transmission of toxoplasmosis through successive generations of mice [letter]. Nature 1959;183:1348–9.
6. Burmeister M, McInnis MG & Zöllner S. Psychiatric genetics: progress amid controversy. Nat Rev Genet. 2008;9:527–40.
7. Flegr J. Effects of *Toxoplasma* on human behavior. Schizophr Bull. 2007;33:757–60.
8. Forsgren M, Gille E, Ljungström I & Nokes DJ. *Toxoplasma gondii* in pregnant women in Stockholm in 1969, 1979, and 1987 [letter]. Lancet. 1991;337:1413–4.
9. Gonzalez LE, Rojnik B, Urrea F, Urdaneta H, Petrosino P, et al. *Toxoplasma gondii* infection lower anxiety as measured in the plus-maze and social interaction tests in rats A behavioral analysis. Behav Brain Res. 2007;177:70–9.
10. Guebre-Xabier M, Nurilign A, Gebre-Hiwot A, et al. Sero-epidemiological survey of *Toxoplasma gondii* infection in Ethiopia. Ethiop Med. 1993;31:201–8.
11. Johnson J, Suzuki Y, Mack D, et al. Genetic analysis of influences on survival following *Toxoplasma gondii* infection. Int J Parasitol. 2002;32:179–85.
12. Hall S, Ryan M & Buxton D. The epidemiology of toxoplasma infection. In Joynson DHM & Wreghitt TG (eds): Toxoplasmosis: A Comprehensive Clinical Guide. Cambridge, Cambridge University Press; 2001:85–91.
13. Jirovec O, Jindrich J, Fuchs V & Peter R. Studien mit dem Toxoplasminstest. Z Bakteriol. 1957;169:129–59.
14. Kapperud G, Jenum PA, Stray-Pedersen B, Melby KK, Eskild A & Eng J. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in pregnancy: results of a prospective case-control study in Norway. Am J Epidemiol. 1996;144:405–12.
15. Kozar Z. Badania nad toksoplazmoza wśród umysłowo chorych. Bull Inst Mar Trop Med Gdansk 1953; 5: 146–173. Summary in English: Studies of toxoplasmosis among the mentally sick. Bull Inst Marit Trop Med Gdansk. 1953;5:142–5.
16. Piekarski G. Behavioral alterations caused by parasitic infection in case of latent toxoplasma infection. Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg [A]. 1981;250:403–6.
17. Sacks JJ, Roberto RR & Brooks NF. Toxoplasmosis infection associated with raw goat's milk. JAMA. 1982;248:1728–32.
18. Sousa OE, Saenz RD & Frenkel JK. Toxoplasmosis in Panama: a 10-year study. Am J Trop Med Hyg. 1988;38:315–22.
19. Stagno S, Dykes AC, Amos CS, Head RA, Juranek DD & Walls K. An outbreak of toxoplasmosis linked to cats. Pediatrics. 1980;65:706–12.
20. Niebuhr DW, Millikan AM, Cowan DN, Yolken R, Li Y & Weber NS. Selected infectious agents and risk of schizophrenia among U.S. military personnel. Am J Psychiatry. 2008;165:99–106.
21. Torrey EF & Miller J. The Invisible Plague: The Rise of Mental Illness from 1750 to the Present. New Brunswick, NJ, Rutgers University Press, 2001.
22. Torrey EF, Rawlings R & Yolken RH. The antecedents of psychoses: a case-control study of selected risk factors. Schizophr Res. 2000;46:17–23.
23. Torrey EF, Torrey BB & Burton-Bradley BG. The epidemiology of schizophrenia in Papua New Guinea. Am J Psychiatry. 1974;131:567–572.

24. Torrey EF & Yolken RH. Could schizophrenia be a viral zoonosis transmitted from house cats. *Schizophr Bull.* 1995;21:167–71.
25. Vyas A, Kim SK, Giacomini N, Boothroyd JC, Sapolsky RM. Behavioral changes induced by *Toxoplasma* infection of rodents are highly specific to aversion of cat odors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104:6442–7.
26. Wallace GD, Zigas V & Gajdusek DC. Toxoplasmosis and cats in New Guinea. *Am J Trop Med Hyg.* 1974;23:8–14.
27. Wende S. Die Bedeutung der Toxoplasmose fuer die Neurologieund Psychiatrie. *Arch Psychiatr Z Neurol.* 1956;194:179–99.
28. Witting P-A. Learning capacity and memory of normal and *Toxoplasma*-infected laboratory rats and mice. *Z Parasitenkd.* 1979;61:29–51.

УДК 616.895.82:616.89.02.022

ДО ПИТАННЯ ПРО РОЛЬ *Toxoplasma gondii* У РОЗВИТКУ ШИЗОФРЕНІЇ

Литвинов В. С., Міщенко О. М., Міщенко М. М., Литвинова О. М.

Резюме. У статті проаналізовані літературні дані про ймовірні механізми взаємозв'язку шизофренії з токсоплазмозом інфекцією. Результати досліджень в області генетики і нейробіології пояснюють фізіологічні та еволюційні механізми, за допомогою яких *Toxoplasma gondii* може розмножуватися в головному мозку і призводити до зміни поведінки у ссавців, забезпечуючи тим самим теоретичну основу для психо-неврологічних захворювань у людини. У певної кількості осіб має місце безсимптомне носійство токсоплазмозом інфекції, а психічні розлади реєструються лише у невеликого відсотка від загального числа заражених. Можливими сприяючими факторами є генотип господаря, вірулентність *Toxoplasma gondii*, а також терміни і шляхи зараження.

Ключові слова: токсоплазмозом інфекція; шизофренія; психічні розлади.

UDC 616.895.82:616.89.02.022

TO THE ISSUE OF THE ROLE *Toxoplasma gondii* IN THE DEVELOPMENT OF SCHIZOPHRENIA

Lytvynov V. S., Mischenko V. S., Mischenko M. M., Lytvynova O. M.

Abstract. Literature data about possible mechanisms of interrelation of schizophrenia and toxoplasma infection were analyzed. High level of schizophrenia in family members of patients determines the role of genetic factors in its etiology. Numerous investigations determine the risk of schizophrenia development increases in 7–10 times in people who have the first stage of parentage with patient. Epidemiological examinations determined that toxoplasmosis can be placed in those regions or in some disease where there are not cat families. In regions where cat families occur rarely indices of distribution both toxoplasmosis and schizophrenia are low. Geographical regions with low middle level of antibodies to *Toxoplasma gondii* have low widespread of schizophrenia.

Experimental examinations detected *Toxoplasma gondii* infectioning is able to retard and impair the memory and caused behavior changes in mice and rats. Examinations which determine that contaminated rats will become less careful that causes rat's life decrease and leads to *Toxoplasma* distribution. Results of examinations in genetics and neurobiology determine physiological and evolutionary mechanisms due which *Toxoplasma gondii* can multiple in brain and causes the change of behavior in mammals, achieving the theoretical basis for psycho-neurological diseases in person. Results of examinations on rats determine that *Toxoplasma gondii* causes behavior changes in infected rats, formation of numerous cysts of brain with numerous amygdala and nucleus accumbens predominance. By immunohistochemical methods numerous levels of dopamine in these cysts and also increase of dopamine by infected dopaminergic cells were revealed. Data of examination confirm that parasite can affect the metabolism of dopamine, determining the change of host's behavior. It is widely known dopamine metabolism and possibly glutamate plays an important role during schizophrenia. It should be noted that increased accumulation of dopamine and its discharge can be appeared at *Toxoplasma* infection and can *Toxoplasma*-induced schizophrenia.

During the study of influence of *Toxoplasma gondii* on cognitive abilities in people who didn't have mental disorders in anamnesis it was determined that people with serological signs of *Toxoplasma*-infection have significantly smaller ability to memory.

But some issues have not been studied. Some people have symptomless toxoplasma infection and mental disorders register only in small percentage from total number of contaminated ones. And also *Toxoplasma gondii* is only one possible factor which can affect the development of brain in womb or during the process of development of infants and cause late mental disorders in genetically predisposed people.

Further investigations are actual and topical in order to develop new ways of treatment of schizophrenia and other mental disorders which can be associated with *Toxoplasma* infection.

Keywords: toxoplasma infection; schizophrenia; mental disorders.

Стаття надійшла 06.04.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 612.82:616.831

Потий Д. А., Татарко С. В., Снегирь А. Г., Прокопенко А. А., Лиман Л. А.

ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ПЛАСТИЧНОСТИ МОТОРНОЙ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ИНСУЛЬТА (обзор литературы)

Донецкий национальный медицинский университет, г. Лиман

v8motors@ukr.net

Мозговой инсульт остается одной из ведущих причин смерти и инвалидизации больных, оставляя после себя в ряде случаев значительный неврологический дефицит. Моторная деятельность контролируется двигательной системой, которая состоит из корковых и подкорковых областей, взаимодействующих между собой через систему взаимосвязей. Повреждение любой из этих областей или системы взаимосвязей влечет за собой нарушение моторной функции. Исследования в области нейрофизиологии, показали, что восстановление двигательных функций после ишемического повреждения, вероятно, связано с явлениями пластичности мозга. Применение нейрофизиологических методов, а также методов визуализации может обеспечить более глубокое понимание процессов дисфункции и функциональной реорганизации в результате активации определенных зон головного мозга, что может быть предметом изучения с целью прогнозирования исходов и разработки новых терапевтических направлений.

Ключевые слова: инсульт; двигательные нарушения; пластичность мозга; нейронные связи; МРТ.

Ишемический инсульт является наиболее распространенной причиной инвалидизации больных. После повреждения ткани головного мозга вследствие ишемии, у больных возможно, до определенной степени, восстановление утраченных двигательных функций, что может быть связано со структурными и функциональными изменениями неповрежденных нейронов ткани головного мозга. Экспериментальное моделирование ишемического инсульта на крысах и клиническое наблюдение за пациентами, перенесшими инсульт, показало, что спонтанное восстановление двигательных функций после ишемического повреждения, вероятно, связано с явлениями пластичности мозга [1]. Пластичные изменения могут иметь место на всех уровнях ЦНС, однако, чаще всего, в основе пластичности лежит перепрограммирование или изменение архитектуры нервных сетей [2]. Явления пластичности зарегистрированы в различных областях головного мозга, включая кору и подкорко-

вые структуры. Изучение структурных и функциональных изменений после перенесенного инсульта с помощью, как нейрофизиологических методов, так и методов нейровизуализации, таких как магнитно-резонансная томография (МРТ), внесли значительный вклад в наше понимание механизмов восстановления двигательной активности после ишемического повреждения мозга [3]. Нейрофизиологические методы, такие как электроэнцефалограмма (ЭЭГ), метод вызванных потенциалов, и другие, позволяют оценить сохранность структур головного мозга, а также определить степень прогрессирования заболевания и восстановление нарушенных функций. МРТ, в силу своей мультимодальности, является высокоинформативным методом, позволяющим разносторонне изучать анатомические и функциональные связи. Использование МРТ показало, с одной стороны, изменение структуры головного мозга в виде атрофии участков непосредственно прилегающих к зоне инсульта, с другой стороны, было выявлено увеличение объема серого вещества коры головного мозга в моторной области и гиппокампе во время спонтанного восстановления или после лечения [4]. Таким образом, методы нейровизуализации широко используются для исследования изменения активности мозга во время восстановления у постинсультных больных [5] и предоставляют важную информацию о структурно-функциональной реорганизации ткани головного мозга [6]. Восстановление утраченных функций в постинсультный период отчасти связано с активацией участков, подвергшихся ишемии, что было показано как во время клинических наблюдений за постинсультными больными [7], так и в эксперименте на крысах [8]. Однако это первичное обширное распространение активации зон ишемии не является предиктором полного восстановления утраченных функций [9], в то время как активация преинсультных зон ассоциирована с благоприятным исходом для больного [10]. Зная структурные и функциональные изменения конкретных областей, подвергшихся ишемии, остается до конца не ясным, как они могут взаимодействовать с другими облас-

тиями, берущими на себя регуляцию утраченных функций [11]. Современные ключевые методы, используемые во время наблюдения за пациентами, перенесшими инсульт и в эксперименте на крысах, демонстрируют анатомические и функциональные изменения, которые имеют непосредственное отношение, с одной стороны, к неврологическому дефициту, с другой стороны к функциональному восстановлению утраченных функций. Эти методы могут обеспечить более глубокое понимание процессов дисфункции и функциональной реорганизации в результате активации «перспективных» зон головного мозга, что может быть предметом изучения с целью прогнозирования исходов и разработки новых терапевтических направлений.

Методы нейровизуализации взаимосвязей головного мозга.

Модели взаимосвязи, основаны на представлении о мозге как организованной структуре, в которой выделяют специализированные анатомические области, функционально интегрированные в организацию нервных взаимосвязей посредством моторной, сенсорной или когнитивной деятельности [12]. Известны четыре основных модели описывающие взаимосвязи областей мозга: анатомические, функциональные, эффективные и сетевые.

Анатомические взаимосвязи. Диффузионно-тензорная томография, является наиболее распространенным методом нейровизуализации, позволяющим определять изменения в анатомических взаимосвязях *in vivo* [13]. Данный метод может быть использован для изучения заболеваний, связанных с изменением белого вещества. В нормальных, физиологических условиях, молекулы воды в белом веществе перемещаются свободно, параллельно ходу нервных волокон, при этом движение воды через биологические мембраны затруднено. Этот феномен определяется как анизотропия диффузии. Данное обстоятельство положено в основу диффузионно-тензорной томографии, которая позволяет визуализировать ход нервных волокон с помощью направления диффузии – трактографии [14]. Анатомические взаимосвязи могут быть оценены или визуализированы с помощью оценки диффузионных характеристик. Фракционная анизотропия и средняя диффузия, являются наиболее часто используемыми мерами диффузионно-тензорной томографии, которые отражают среднюю амплитуду диффузии и степень направленности аксонов, миелиновых оболочек и микротрубочек. Диффузионно-тензорная томография и диффузионно-тензорная трактография, были использованы в оценке повреждения и реорганизации белого вещества у пациентов с инсультом [15]. В различные стадии инсульта показатели диффузионно-тензорной томографии представляют разные

патологические процессы. Например, средняя диффузия уменьшается в острой стадии набухания клеток и увеличивается при уменьшении фракционной анизотропии в подострую стадию, что свидетельствует о лизисе клеток и демиелинизации. И напротив, фракционная анизотропия увеличивается в хроническую стадию, что предполагает регенерацию аксонов и ремиелинизацию [16].

Функциональные взаимосвязи определяются как временная корреляция между пространственно удаленными нейрофизиологическими явлениями. Функциональные взаимосвязи покоя измеряют временную последовательность снижения частоты колебания оксигенации крови уровень-обусловленных сигналов между пространственно отдаленными областями мозга. Корреляция этих сигналов с исходной невральностью указывает, что эти колебания являются функционально значимыми [17]. Функциональные взаимосвязи состояния покоя присутствуют между областями мозга как моносинаптических, так и полисинаптических соединений и зависят от целостности соединений в пределах специфических полисинаптических путей [18]. Гипотеза-управляемый метод широко используется для анализа изменений функциональных взаимосвязей покоя. Данный метод базируется на предопределении «регионов интересов» на основе гипотез, после чего получают образец функциональных взаимосвязей покоя этих регионов. Образец взаимосвязей определяется путем вычисления корреляции во время функциональной МРТ между «регионами интересов» и каждым вокселем головного мозга в целом. В функциональной МРТ воксель (трехмерный пиксель) изображения, имеет интенсивность отражающую степень свободы диффузии воды, соответствующей локализации. Анализ независимых компонент [19], является наиболее часто используемым методом оценки функциональных путей головного мозга и выявления внутрисетевых изменений функциональных взаимосвязей [19]. Плотность функциональных соединений является другим способом отображения данных и измеряет количество функциональных связей в вокселе [20].

Эффективные взаимосвязи основаны на математических моделях, которые обычно применяются к данным методов нейровизуализации. Анализ причинно-следственных связей эффективного взаимодействия представляет собой исследовательский метод, который определяет те воксели, которые являются источниками или объектами направленного воздействия на любые области [21].

Сетевая модель. В соответствии с теорией графов, мозг описывается в виде графа содержащего определенное количество узлов (участков мозга), которые соединены между собой, анатомически

ческими, функциональными, эффективными связями и другими видами межрегиональных взаимодействий [22]. Структуру сети можно оценивать, путем измерения ее коэффициента кластеризации и меры обособления. Высокий коэффициент кластеризации, средняя и малая длина кратчайшего пути, являются признаками оптимальной нейронной сети для глобальной передачи информации и её локальной обработки [22]. Предполагается, что области мозга с высокой концентрацией узлов, служат «посредниками» функциональной интеграции между регионами [22].

Изменение взаимосвязей мозга после перенесенного инсульта.

Реорганизация мозга у постинсультных больных – процесс динамический, который принципиально отличается у разных пациентов и зависит от локализации повреждения, времени прошедшем после инсульта, объема неврологического дефицита, преморбидного статуса и генетических факторов.

Изменение анатомических взаимосвязей после инсульта. Диффузионно-тензорная томография и диффузионно-тензорная трактография являются наиболее информативными методами определения не только нарушений, но также и реорганизаций анатомических взаимосвязей у постинсультных больных [23]. Механизмы восстановления моторных функций у пациентов, перенесших ишемический инсульт, условно можно разделить на четыре группы: восстановление поврежденного кортикоспинального тракта; реорганизация субкортикальных структур, находящихся в непосредственной близости к зоне повреждения; активация ипсилатеральных моторных путей от неповрежденной моторной коры к пораженной конечности; открытие коллатеральных путей пирамидного тракта [23].

Восстановление поврежденного кортикоспинального тракта.

К. Раннек и соавторы [24] исследовали белое вещество кортикоспинального тракта и изменения взаимосвязей, с помощью диффузионно-тензорной трактографии, в течении восстановительного периода у 10 пациентов с инфарктом мозга. Они обнаружили, что анатомические взаимосвязи кортикоспинального тракта в кортикальной зоне пораженного полушария (со временем) расширялись, что было ассоциировано с более благоприятным прогнозом в отношении восстановления моторной функции после ишемии. J. D. Schaechter и соавторы [25] исследовали взаимосвязь между степенью повреждения микроструктуры белого вещества мозга и моторными навыками пораженной руки у пациентов в хронической фазе инсульта. Они обнаружили, что моторные навыки

значительно и позитивно коррелировали с объемом фракционной анизотропии ипсилатерального и контралатерального кортико-спинального тракта у этих пациентов. Авторы также обнаружили, что у пациентов с улучшенными моторными навыками имело место увеличение фракционной анизотропии билатерального кортикоспинального тракта в сравнении с контролем. Однако, более ранние исследования динамической оценки индексов диффузии в поврежденном кортико-спинальном тракте, не показали значимых пластических изменений после инфаркта мозга, хотя незначительный подъем фракционной анизотропии был отмечен спустя 1 год после перенесенного инсульта [26].

Реорганизация подкорковых структур, находящихся вокруг зоны ишемии.

Результаты некоторых исследований показали снижение фракционной анизотропии на стороне поражения белого вещества в подострую стадию инсульта, что отражает демиелинизацию или потерю аксонов [27]. Это первичное снижение фракционной анизотропии в последующем может как остаться сниженным, так и нормализоваться или повысится в пограничной зоне ишемического повреждения [27].

Гистологическое исследование подтвердило повышение плотности аксонов и миелина в зоне ишемии [28]. Кроме того, некоторые авторы сообщают о подкорковой реорганизации у пациентов с инсультом на уровне лучистого венца и моста [29]. Эти данные свидетельствуют о том, что перестройка белого вещества в ишемизированных областях сопровождается восстановлением нейронных взаимосвязей, что является благоприятным предиктором после перенесенного инсульта.

Реорганизация моторных путей на стороне повреждения.

Активация ипсилатеральных моторных путей от неповрежденной коры к пораженной конечности считается одним из механизмов восстановления у постинсультных больных [30]. Однако данные механизмы не описаны авторами других исследований [31]. Локализация и размер повреждения являются главными факторами, определяющими различия в частоте восстановления у постинсультных больных.

Коллатеральные пути пирамидного тракта.

Известно, что пирамидный тракт, влияет на коллатеральные пути головного мозга [32]. Недавно проведенные исследования показали, что аберрантный пирамидный тракт может способствовать восстановлению моторной функции у постинсультных больных [33]. К другим путям, связанным с моторной функцией относятся кортикоспинальный, кортикоретикулоспинальный тракты и транскаллозальный моторный путь, которые также

могут участвовать в восстановлении моторной функции. В одном из исследований авторы сообщают об увеличении толщины белого вещества в кортикурброспинальном тракте в непосредственной близости к красному ядру. Кроме того, авторы нашли сильную корреляционную связь между микроструктурными характеристиками этого тракта и уровнем моторной функции у больных в хроническую стадию инсульта [34].

Изменения функциональных взаимосвязей в состоянии покоя у постинсультных больных.

В экспериментальном исследовании функциональных взаимосвязей крыс, в первые дни после одностороннего инсульта [35], было выявлено значительное снижение количества последних как на стороне поражения, так на противоположной стороне первичной сенсомоторной коры, наряду со значительным дефицитом сенсомоторных функций. У крыс с поражением подкорковых структур и тканей коры, наблюдалось некоторое восстановление функциональных взаимосвязей в последующие недели, однако они оставались все еще значительно сниженными до десятой недели после инсульта у крыс с ишемией, которая затрагивала и субкортикальную, и кортикальную ткань. Межполушарные функциональные связи покоя между первичной соматосенсорной и моторной областями были сохранены в зоне пограничной повреждению и значительно расширенными на противоположной стороне. Временная структура изменений функциональных взаимосвязей в состоянии покоя между билатеральной первичной моторной корой и сенсомоторной корой, значительно коррелировала с количественной оценкой сенсомоторной функции [36]. Впоследствии было подтверждено, что снижение межполушарных взаимосвязей между ипсилатеральными и контралатеральными регионами первичной сенсомоторной коры, связано с уменьшением транскаллозальной передачи марганца в этих областях [36]. Используя опытную модель инсульта, было показано, что степень функционального восстановления после ишемии связана со степенью сохранения или поражения кортикоспинальных трактов на стороне повреждения в сочетании с восстановлением нейрональных сигналов, межполушарной синхронизации и нормализации функции коры [37]. Аналогично экспериментальной модели, подобные изменения функциональных взаимосвязей в состоянии покоя были выявлены и у больных непосредственно после перенесенного инсульта, что выражалось в значительном сокращении количества функциональных взаимосвязей, особенно межполушарных, из области сенсомоторной коры на стороне повреждения [38]. Эти снижения взаимосвязей постепенно увеличивались во время периода восстановления

и достигали близкого к нормальному, нормального уровня или уровня выше нормы [38]. В одном из исследований, авторы показали существование функциональных взаимосвязей первичной моторной коры на стороне повреждения, с таламусом, дополнительной моторной областью и средней лобной извилиной с противоположной стороны, что положительно коррелировало с восстановлением моторной функции через 6 месяцев после инсульта [39]. В подострую стадию инсульта межполушарные функциональные взаимосвязи отрицательно коррелировали со степенью кортикоспинального повреждения. Хотя повреждение кортикоспинального тракта ответственно за большую часть нарушений моторной функции, активность функциональных взаимосвязей было более выражена у пациентов с мягким или умеренным кортикоспинальным повреждением по сравнению с больными с более тяжелым поражением [40].

Изменения эффективных взаимосвязей у постинсультных больных.

C. Grefkes и соавторы применяли динамическое каузальное моделирование к исследованию эффективных взаимосвязей первичной моторной коры, латеральной премоторной коры и добавочной моторной области в подострый период у постинсультных больных, в процессе визуального определения движения одной или обеими руками [7]. У пациентов перенесших инсульт, не зависимо от фиксируемых значений движений руками, количество межполушарных эффективных взаимосвязей добавочной моторной области и первичной моторной коры на стороне поражения значительно снижаются. Кроме того, исследование движений пораженной инсультом руки, показывает дополнительное тормозящее влияние от области противоположной стороне повреждения к зоне первичной моторной коры на стороне ишемии, что коррелирует со степенью двигательных нарушений. Также было показано снижение межполушарных взаимосвязей ответственных за бимануальные движения, между добавочной моторной областью на стороне поражения и первичной моторной корой с противоположной стороны, что также коррелировало с нарушениями показателей бимануальной производительности конечностей. Исследование показывает, что дефицит двигательной функции пациентов с односторонним поражением подкорковых образований был связан с нарушением межполушарных взаимодействий между основными двигательными областями. Нарушения функции верхней конечности у больных после инсульта, возникает в результате дисфункции эффективных взаимосвязей между моторной корой на стороне поражения и на противоположной стороне, а также добавочной моторной областью на стороне повреж-

дения и моторной корой на противоположной стороне [7]. Используя динамическое каузальное моделирование, было доказано изменение эффективных связей между моторной корой, добавочной моторной областью и мозжечком у больных в хроническую фазу инсульта. У постинсультных больных было отмечено уменьшение количества нейронных связей между первичной моторной корой и мозжечком, при этом выявлено увеличение связей между дополнительной моторной областью и первичной моторной корой, и дополнительной моторной областью и мозжечком. Результаты исследований у больных в хронической фазе инсульта показывают, что изменение функциональных связей моторной области могут оказывать положительное влияние на двигательные функции, в отличие от нарушенных связей первичной моторной коры. Временная эволюция внутри и межполушарных эффективных связей, была также изучена в ходе выздоровления больных в острой и ранней хронической фазе инсульта [41]. Результаты показывают снижение положительного взаимодействия добавочной моторной, премоторной и первичной моторной коры на стороне повреждения в острой стадии. Параметры нейронных связей в этих областях увеличиваются по мере восстановления и указывают на благоприятный исход. Кроме того, негативное влияние первичной моторной коры на стороне поражения на непораженную противоположную первичную моторную кору, было ослабленным в острую стадию. В подострую стадию, первичная моторная кора на неповрежденной стороне, оказывает положительное воздействие на таковую на стороне повреждения. И напротив, выявлено негативные воздействия от поврежденной области на непораженную первичную моторную кору, которое в последующем нормализуется, однако у больных с неблагоприятным исходом со склонностью к хронизации, отмечается усиление негативных нейронных связей. Эти выводы показывают, что восстановление эффективных нейронных связей на стороне повреждения после ишемии, является важной особенностью восстановления двигательных функций. Переход от ранней вспомогательной роли первичной моторной коры неповрежденного полушария к подавлению взаимосвязей, по видимому, указывает на процессы дезадаптации, которые могут стать целью неинвазивных методов стимуляции мозга. В одном из исследований выздоровевших постинсультных пациентов, которые прошли курсы двигательной реабилитации, была выявлена активация связей ответственных за двигательную активность и нормализация моторной деятельности [42]. Авторы выявили уменьшение эффективных нейронных связей между двигательными областями головно-

го мозга у постинсультных больных при помощи растровой электронной микроскопии, кроме того, они обнаружили значительное положительное влияние префронтальной, премоторной и добавочной моторной коры. Авторы предполагают, что усиление нейронных связей префронтальной зоны может отражать усиление когнитивных функций, связанных с областями, которые отвечают за планирование движений, с целью нивелирования моторного дефицита, вызванного повреждением двигательного пути. Эффективное взаимодействие может быть исследовано и в состоянии покоя. С помощью растровой электронной микроскопии C. S. Inman и соавторы [43] акцентировали внимание на внутренних эффективных взаимосвязях нисходящих проводящих путей у пациентов, перенесших инсульт, и имеющих значительный дефицит двигательных функций. Они обнаружили изменения нейронных связей лобно-теменной извилины в состоянии покоя у постинсультных больных. Более характерным является уменьшение взаимосвязей от верхней парietальной коры к зоне первичной моторной и добавочной моторной области. Исследования моторного дефицита нисходящих проводящих путей в состоянии покоя у выживших постинсультных больных может помочь в разработке оптимальных поведенческих и физических реабилитационных мероприятий, индивидуально ориентированных на конкретные нейронные пути.

Изменения в работе нейронных связей после перенесенного инсульта.

Авторами одного из исследований, было выявлено значительное снижение общей и локальной эффективности нейронных сетей у постинсультных пациентов, проявляющееся в снижении способности к объединению связей между отдаленными регионами мозга [44]. Они также доказали, что эти изменения связаны с существенным увеличением нефункционирующих узлов и нейронных связей между нервными центрами. Авторы пришли к выводу, что в целом восстановленные нейронные связи, объединяют меньшее количество участков мозга, в которых увеличение количества связей не может компенсировать значительного снижения количества переданной информации. Постинсультные изменения двигательных нейронных связей были зарегистрированы с помощью МРТ, в которой авторы использовали теорию графов, для оценки изменения топологической конфигурации моторных путей, при переходе из острой фазы в хроническую после подкоркового инсульта [45]. Исследование показало снижение количества эффективных нейронных связей и переход к неоптимальной конфигурации сети. Возросшее значение двигательных путей первичной моторной коры на стороне поражения после восстановления, также

указывает на сильную функциональную связь этой зоны, с двигательными функциями противоположной стороны [45]. Авторы еще одного исследования, изучали функциональные характеристики нейронной сети мозга, у пациентов после инсульта с помощью теории графов [46]. Авторы показали, что в нейронной сети мозга, в процессе восстановления возникают изменения топологии с неоптимальной конфигурацией сети. Однако в экспериментальной модели инсульта, наблюдается неоднозначная картина изменения характеристик нейронной сети [37].

Установлено, что длина кратчайшего пути и расширение сети мотонейронов после инсульта у крыс, были значительно увеличенными в первые дни, затем они снижались до нормальных показателей. Авторы предполагают, что первоначальный рост значений нейронной сети, может быть связан с начальной чрезмерной нейронной группировкой и изменением нейронных связей, а последующее уменьшение клеточного состава может быть связано с реорганизацией нейронной сети. Используя данные диффузионно-тензорной трактографии, J. J. Crofts и коллеги [47] исследовали анатомические изменения работоспособности нейронных

сетей после инсульта. Авторы выявили снижение количества нейронных связей у пациентов после инсульта, как при двустороннем, так и при одностороннем поражении, на противоположной ишемии стороне. Были также определены регионы с увеличенным количеством нейронных связей, которые могут представлять адаптивные пластические изменения у постинсультных больных [47].

Заключение. Таким образом, на сегодняшний день наблюдается прогрессивная тенденция к пересмотру эффективности нейропластических изменений в «сформированном мозге» после повреждений, однако еще нет однозначного представления о характере и механизмах пластических перестроек головного мозга у больных, перенесших инсульт, что диктует необходимость дальнейших исследований, основанных на использовании различных методов нейровизуализации, включая нейрофизиологические, охватывающих все периоды инсульта. Данный подход позволит более глубоко понять механизмы трансформации старых и формирования новых нейронных цепей в процессе восстановления мозга после поражений, и разработать новые эффективные методы лечения и реабилитации больных после перенесенного инсульта.

References

1. Cramer SC. Repairing the human brain after stroke: I. Mechanisms of spontaneous recovery. *Annals of Neurology*. 2008;63(3):272–87.
2. Luft AR, Hafer-Macko C, Schallert T. Physiological basis of rehabilitation therapeutics in stroke. *Stroke recovery and rehabilitation* / edited by Stein J, Harvey RL, Macko RF, Winstein CJ, Zorowitz RD. New York, USA: Demos Medical Publishing; 2009. p.145–152.
3. Farr TD and Wegener S. Use of magnetic resonance imaging to predict outcome after stroke: a review of experimental and clinical evidence. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2010;30(4):703–17.
4. Brodtmann A, Pardoe H, Li Q, Lichter R, Ostergaard L, and Cumming T. Changes in regional brain volume three months after stroke. *Journal of the Neurological Sciences*. 2012;322(1):122–8.
5. Saur D, Lange R, Baumgaertner A, et al. Dynamics of language reorganization after stroke. *Brain*. 2006;129(6):1371–84.
6. Buckner RL, Corbetta M, Schatz J, Raichle ME, and Petersen SE. Preserved speech abilities and compensation following prefrontal damage. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1996;93(3):1249–53.
7. Grefkes C, Nowak DA, Eickhoff SB, et al. Cortical connectivity after subcortical stroke assessed with functional magnetic resonance imaging. *Annals of Neurology*. 2008;63(2):236–46.
8. Kim YR, van Meer MPA, Tejima E, et al. Functional MRI of delayed chronic lithium treatment in rat focal cerebral ischemia. *Stroke*. 2008;39(2):439–47.
9. Bestmann S, Swayne O, Blankenburg F, et al. The role of contralesional dorsal premotor cortex after stroke as studied with concurrent TMS-fMRI. *Journal of Neuroscience*. 2010;30(36):11926–37.
10. Feydy A, Carlier R, Roby-Brami A, et al. Longitudinal study of motor recovery after stroke: recruitment and focusing of brain activation. *Stroke*. 2002;33(6):1610–7.
11. Stephan KE, Harrison LM, Kiebel SJ, David O, Penny WD, and Friston KJ. Dynamic causal models of neural system dynamics: current state and future extensions. *Journal of Biosciences*. 2007;32(1):129–44.
12. Friston K. Functional integration and inference in the brain. *Progress in Neurobiology* 2002;68(2):113–43.
13. Le Bihan D. Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI. *Nature Reviews Neuroscience*. 2003;4(6):469–80.
14. Mori S, Crain BJ, Chacko VP, and van Zijl PC. Three dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Annals of Neurology*. 1999;45:265–9.
15. Assaf Y and Pasternak O. Diffusion tensor imaging (DTI)-based white matter mapping in brain research: a review. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2008;34(1):51–61.
16. Jiang Q, Zhang ZG, Chopp M. MRI of stroke recovery. *Stroke*. 2010;41(2):410–4.

17. He BJ, Snyder AZ, Zempel JM, Smyth MD, Raichle ME. Electrophysiological correlates of the brain's intrinsic large-scale functional architecture. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008;105(41):16039–44.
18. Lu J, Liu H, Zhang M, et al. Focal pontine lesions provide evidence that intrinsic functional connectivity reflects polysynaptic anatomical pathways. *The Journal of Neuroscience*. 2011;31(42):15065–71.
19. Xuan Y, Meng C, Yang Y, et al. Resting-state brain activity in adult males who stutter. *PLoS One*. 2012;7(1): ID e30570.
20. Tomasi D, Volkow ND. Association between functional connectivity hubs and brain networks. *Cerebral Cortex*. 2011;21:2003–13.
21. Roebroeck A, Formisano E, Goebel R. Mapping directed influence over the brain using Granger causality and fMRI. *NeuroImage*. 2005;25(1):230–42.
22. Rubinov M, Sporns O. Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *NeuroImage*. 2010;52:1059–69.
23. Jang SH. A review of diffusion tensor imaging studies on motor recovery mechanisms in stroke patients. *NeuroRehabilitation*. 2011;28:345–52.
24. Pannek K, Chalk JB, Finnigan S, Rose SE. Dynamic corticospinal white matter connectivity changes during stroke recovery: a diffusion tensor probabilistic tractography study. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2009;29(3):529–36.
25. Schaechter JD, Fricker ZP, Perdue KL, et al. Microstructural status of ipsilesional and contralesional corticospinal tract correlates with motor skill in chronic stroke patients. *Human Brain Mapping*. 2009;30(11):3461–74.
26. Yu C, Zhu C, Zhang Y, et al. A longitudinal diffusion tensor imaging study on Wallerian degeneration of corticospinal tract after motor pathway stroke. *NeuroImage*. 2009;47(2):451–8.
27. Liu Y, D'Arceuil HE, Westmoreland S, et al. Serial diffusion tensor MRI after transient and permanent cerebral ischemia in nonhuman primates. *Stroke*. 2007;38(1):138–45.
28. Ding G, Jiang Q, Li L, et al. Magnetic resonance imaging investigation of axonal remodeling and angiogenesis after embolic stroke in sildenafil-treated rats. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2008;28(8):1440–8.
29. Ahn YH, You SH, Randolph M, et al. Peri-infarct reorganization of motor function in patients with pontine infarct. *NeuroRehabilitation*. 2006;21(3):233–7.
30. Yeo SS, Jang SH. Ipsilateral motor pathway without contralateral motor pathway in a stroke patient. *NeuroRehabilitation*. 2012;30(4):303–6.
31. Zaimi B, Edgley SA, Soteropoulos DS, Baker SN. Changes in descending motor pathway connectivity after corticospinal tract lesion in macaque monkey. *Brain*. 2012;135(7):2277–89.
32. Kwon HG, Son SM, Chang MC, Kim S, Kwon YH, Jang SH. Characteristics of the aberrant pyramidal tract in comparison with the pyramidal tract in the human brain. *BMC Neuroscience*. 2011;12:article 108.
33. Hong JH, Jang SH. Aberrant pyramidal tract in a patient with coronaradiata infarct: a diffusion tensor tractography study. *Neural Regeneration Research*. 2011;6(13):1027–30.
34. R uber T, Schlaug G, Lindenberg R. Compensatory role of the cortico-rubro-spinal tract in motor recovery after stroke. *Neurology*. 2012;79(6):515–22.
35. van Meer MPA, van der Marel K, Wang K, et al. Recovery of sensorimotor function after experimental stroke correlates with restoration of resting-state interhemispheric functional connectivity. *Journal of Neuroscience*. 2010;30(11):3964–72.
36. van Meer MPA, van der Marel K, Otte WM, Berkelbach van der Sprenkel JW, Dijkhuizen RM. Correspondence between altered functional and structural connectivity in the contralesional sensorimotor cortex after unilateral stroke in rats: a combined resting-state functional MRI and manganese-enhanced MRI study. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2010;30(10):1707–11.
37. van Meer MP, Otte WM, van der Marel K, et al. Extent of bilateral neuronal network reorganization and functional recovery in relation to stroke severity. *The Journal of Neuroscience*. 2012;32(13):4495–507.
38. Golestani AM, Tymchuk S, Demchuk A, et al. Longitudinal evaluation of resting-state fMRI after acute stroke with hemiparesis. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 2013;27(2):153–63.
39. Park CH, Chang WH, Ohn SH, et al. Longitudinal changes of resting-state functional connectivity during motor recovery after stroke. *Stroke*. 2011;42(5):1357–62.
40. Carter AR, Patel KR, Astafiev SV, et al. Upstream dysfunction of somatomotor functional connectivity after corticospinal damage in stroke. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 2012;26:7–19.
41. Rehme AK, Eickhoff SB, Wang LE, Fink GR, Grefkes C. Dynamic causal modeling of cortical activity from the acute to the chronic stage after stroke. *NeuroImage*. 2011;55(3):1147–58.
42. Sharma N, Baron JC, Rowe JB. Motor imagery after stroke: relating outcome to motor network connectivity. *Annals of Neurology*. 2009;66(5):604–16.
43. Inman CS, James GA, Hamann S, Rajendra JK, Pagnoni G, Butler AJ. Altered resting-state effective connectivity of fronto-parietal motor control systems on the primary motor network following stroke. *NeuroImage*. 2012;59:227–37.
44. de Vico Fallani F, Astolfi L, Cincotti F, et al. Evaluation of the brain network organization from EEG signals: a preliminary evidence in stroke patient. *Anatomical Record*. 2009;292(12):2023–31.

45. Wang L, Yu C, Chen H, et al. Dynamic functional reorganization of the motor execution network after stroke. *Brain*. 2010;133(4):1224–38.
46. Cheng L, Wu Z, Fu Y, Miao F, Sun J, Tong S., Reorganization of functional brain networks during the recovery of stroke: a functional MRI study. In *Proceedings of Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC '12)*. 2012:4132–5.
47. Crofts JJ, Higham DJ, Bosnell R, et al. Network analysis detects changes in the contralesional hemisphere following stroke. *NeuroImage*. 2011;54(1):161–9.

УДК 612.82:616.831

ВИВЧЕННЯ МОЖЛИВОСТЕЙ ПЛАСТИЧНОСТІ МОТОРНОЇ КОРИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ У ХВОРИХ ПІСЛЯ ІНСУЛЬТА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Потій Д. О., Татарко С. В., Снегір А. Г., Прокопенко Г. А., Лиман Л. О.

Резюме. Мозковий інсульт залишається однією з провідних причин смерті та інвалідизації хворих, залишаючи після себе в ряді випадків значний неврологічний дефіцит. Моторна діяльність контролюється руховою системою, яка складається з коркових і підкоркових областей, взаємодіючих між собою через систему взаємозв'язків. Пошкодження будь-якої з цих областей або системи взаємозв'язків тягне за собою порушення моторної функції. Дослідження в області нейрофізіології, показали, що відновлення рухових функцій після ішемічного ушкодження, ймовірно, пов'язано з явищами пластичності мозку. Застосування нейрофізіологічних методів, а також методів візуалізації може забезпечити більш глибоке розуміння процесів дисфункції та функціональної реорганізації в результаті активації певних зон головного мозку, що може бути предметом вивчення з метою прогнозування результатів і розробки нових терапевтичних напрямків.

Ключові слова: інсульт; рухові порушення; пластичність мозку; нейронні зв'язки; МРТ.

UDC 612.82:616.831

STUDY OF ABILITY OF PLASTIC MOTOR OF CEREBRAL CORTEX IN PATIENTS AFTER STROKE (LITERATURE REVIEW)

Potii D. A., Tatarko S. V., Snegir A. H., Prokopenko G. A., Lyman L. A.

Abstract. Cerebral stroke remains one of the leading causes of death and disability in patients, leaving in some cases significant neurological deficit. Motor activity is controlled by a motor system, which consists of a number of cortical and subcortical areas interacting through a system of anatomical, functional, effective and network connectivity. Damage to any of these areas or systems of connectivity entails a violation of the motor function. There is some evidence pointing to reappraisal motor networks, including the reorganization of brain areas and different types of connectivity that promotes the recovery of motor functions. The neurophysiological mechanisms that allow recovering the motor functions of stroke patients are various. In the early period (first days and weeks after stroke), the importance represents the recovery of the functional activity of morphologically intact but temporarily disorganized neurons located perifocal in relation to the lesion. This is possible due to the resolution of edema, developing in the first weeks after stroke, and development of collateral circulation and restore perfusion of the affected brain areas. Further neurophysiological basis of recovery became the processes of brain plasticity related to reorganization of normal physiological connectivity between various brain structures involved in the implementation of motor function. Plastic changes can take place at all levels of the CNS, however, most often, based plasticity is the reprogramming or modification of the architecture of neural networks. The phenomenon of plasticity was in various brain regions, including the cortex and subcortical structures. This article presents the results of recent studies which describe models of anatomical, functional, effective connectivity, and examine influences of ischemia on motor function and functional recovery. It is assumed that the changing relations constitute an important pathophysiological aspect of influence, on the one hand on the volume of motor deficits in post-stroke patients, on the other hand is an extremely important mechanism involved in the recovery of lost motor functions. Study of structural and functional changes after stroke using neuroimaging techniques such as magnetic resonance imaging (MRI), has made a significant contribution to our understanding of the mechanisms of recovery of motor activity after ischemic brain damage. Application of these methods can provide a deeper understanding of the processes of dysfunction and functional reorganization as a result of activation of certain areas of the brain that can be the subject of study with the goal of predicting outcomes and the development of new therapeutic direction.

Keywords: stroke; motor impairments; brain plasticity; neural connectivity; MRI.

Стаття надійшла 05.04.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 611.018.13:616.8-08:577.24

Хламатова Л. І., Северилова М. Д., Ткаченко Ю. В.

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ АПОПТОЗУ, ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ АПОПТОЗУ В СУЧАСНІЙ МЕДИЦИНІ

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця,
Кафедра гістології та ембріології, м. Київ

ya.tkachenko18@yandex.ua

Апоптоз, або запрограмована клітинна смерть, є ланцюгом складних біохімічних процесів, що регулюють відповідні клітинні механізми. В роботі представлені дані сучасної літератури, що стосуються механізмів апоптозу, його принципової відмінності від некрозу, молекулярно-генетичні основи його активації, значення в біології та медицині, а також у підтримці самостійної регуляції внутрішнього середовища клітин. Проаналізовано останні дослідження, спрямовані на вивчення патологій апоптозу, ролі його в теорії шизофренії і теорії старіння. Аномалії в регуляції апоптозу є визначальними в розвитку таких захворювань, як рак, СНІД, інфаркт міокарда та інсульт, ішемія і нейродегенеративні захворювання, такі як хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера, хвороба Хантінгтона і аміотрофічний бічний склероз.

Ключові слова: апоптоз; теорія апоптозу; механізм регуляції апоптозу; індукція апоптозу; значення апоптозу в медицині; запрограмована клітинна смерть; перспективи апоптозу.

Сьогодні вчені різних біологічних і медичних спеціальностей цікавляться проблемою апоптозу – запрограмованої загибелі клітин, основною метою якого є підтримка тканинного гомеостазу. Апоптоз є протилежним процесу клітинної проліферації і сприяє елімінації клітин з гістологічної системи, таким чином він підтримує життєдіяльності багатоклітинних організмів.

На початку 70-х років минулого століття австралійський вчений Джон Керр та пізніше А. Віллі та А. Кюрі описали особливості ультраструктурних змін, що відбуваються в клітинах ссавців під час їх фізіологічної загибелі, що не викликана дією якогось патогенетичного чинника, та запропонували термін «апоптоз» [18].

В 2002 році С. Бреннер, Дж. Сальтон і Р. Хорвіц були удостоєні Нобелівської премії з фізіології та медицини за відкриття в галузі генетичної регуляції розвитку організму та дослідженнях програмованої клітинної смерті [5].

Сьогодні теорії апоптозу присвячені десятки тисяч наукових робіт, що розкривають основні ме-

ханізми його розвитку на фізіологічному, генетичному та біохімічному рівнях. Актуальними є дослідження, що дають можливість практичного застосування регуляції апоптозу при лікуванні онкологічних, аутоімунних і нейродегенеративних захворювань [19].

Мета: дослідити механізми апоптозу та його основні види, встановити значення апоптозу для сучасної медицини, окреслити основні напрямки застосування інноваційних методів діагностики та профілактики патологічних захворювань в медицині, встановити перспективи подальших досліджень апоптозу.

Методи дослідження: огляд та аналіз літературних джерел з питань причин, проявів, регуляції апоптозу, його ролі в підтримці гомеостазу організму і в прояві патологій

Апоптоз має свої відмінні морфологічні та біохімічні ознаки, які можна спостерігати як на світлооптичному, так і на ультраструктурному рівнях [11]. При застосуванні різних методів забарвлення апоптоз визначається в одиничних клітинах або невеликих групах клітин. Апоптичні клітини виглядають як округлі або овальні скупчення інтенсивно еозинофільної цитоплазми з конденсованими фрагментами ядерного хроматину. Найбільш ранніми змінами, які настають вже через 15 хв після запуску процесу апоптозу, є зменшення кількості мікроворсинок. Ці зміни зворотні, бо не пошкоджені ядра або мембрани клітин. В кінці першої години відбувається конденсація хроматину та його осмофільних скупчень біля нуклеолеми. Через 4–5 годин – мікроворсинки повністю руйнуються і на клітині починають утворюватися пухирчасті вздуття. Потім з'являються вдавлення ядерної мембрани та відбувається фрагментація ядра. У цитоплазмі спостерігається розширення ендоплазматичного ретикулула. Розділення конденсованого хроматину на оточені мембраною грудочки, які разом з іншими органелами, або без них, утворюють, так звані, апоптотичні тілця. Важливою відмінною рисою апоптозу є відсутність пошкодження мембрани клітини, яка спостерігається при некрозі. Хроматин

конденсується не повністю, так як зберігається активність деяких ділянок ДНК [8] (рис. 1).

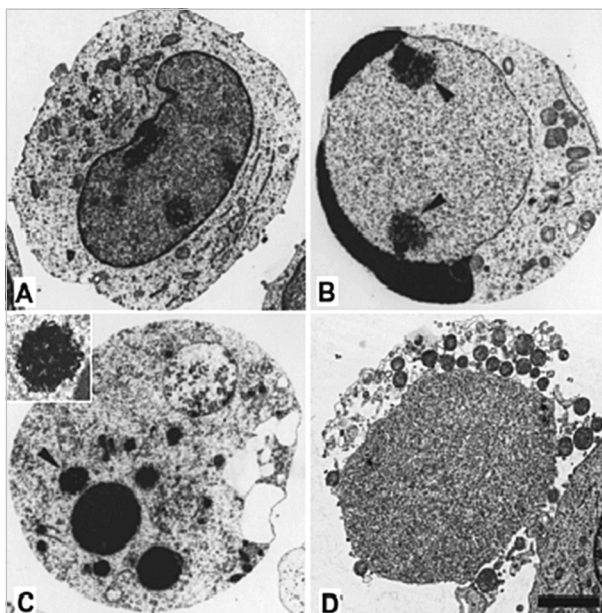


Рис. 1. Трансмісійна електромікроскопія культури клітин K562:
А – інтактна клітина; В, С – клітини під час апоптозу;
D – некроз.

Біохімічними проявами апоптозу є «драбинчастість» ДНК, спричинена розрізанням її спеціальними нуклеазами, що спостерігається за допомогою електрофорезу або мічення її вільних кінців за допомогою методу TUNEL (Terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling). Невід'ємною рисою також є перехід фосфоліпиду та фосфатидилсерину на зовнішню поверхню плазматичної мембрани, яка при нормальних умовах знаходиться на внутрішній поверхні. Цей процес діагностується фарбуванням алексином V. Внутрішня мембрана мітохондрій втрачає електричний потенціал. В даному випадку можна використати метод виявлення апоптичних клітин зарядженими флуоресцентними барвниками. Виявлення цитохрома С в цитозолі клітини [21].

Для медичної практики має велике значення участь апоптозу у таких фізіологічних і патологічних процесах [1, 6]:

1. У запрограмованому руйнуванні клітин під час імплантації, гісто- та органогенезі.
2. В інволюції гормонзалежних органів тканин.
3. У загибелі некорисних клітин імунної системи, як В-, так і Т-лімфоцитів, після виснаження запасів цитокінів.
4. У загибелі деяких клітин у пухлинах.
5. У загибелі клітин трансплантата, спричинене активацією апоптозу цитотоксичними Т-клітинами.
6. У смерті клітин від невеликих доз шкідливих факторів.

7. У знищенні клітин при деяких вірусних захворюваннях.

8. У контролі проліферації клітинних популяцій.

Умовно апоптоз ділять на 2 типи в залежності від виду процесу [20]:

1. **Фізіологічний апоптоз** – це процес контролю за клітинною популяцією при нормальних умовах гісто- та органогенеза, які сприяють правильному формуванню архітектури органів тощо.
2. **Патологічний апоптоз** – це процес знищення не репаративних клітин з структур органів.

На сьогодні виділяють багато послідовних апоптотичних фаз. Основними є три стадії: сигнальна, ефекторна, фаза деградації [24].

Сигнальна фаза

Ініціація апоптозу відбувається за допомогою зовнішніх (позаклітинних) або внутрішньоклітинних факторів. Виділяються два основні шляхи передачі сигналу апоптозу: мітохондріальний (власний) шлях і рецептор-залежний (зовнішній) сигнальний шлях за участю рецепторів загибелі клітини.

Рецепторно-залежний сигнальний шлях

Кожна клітина нашого організму має специфічні рецептори на поверхні плазматичної мембрани, що представлені трансмембранними білками. Ці рецептори об'єднують в одну родину рецепторів фактора некрозу пухлин TNFR (TNF-рецептор). Основними з них є CD95/Fas/Apo-1 та TNFR1/p55/CD120a, CARL, DR3/Apo-3/Wsl-1, DR4, DR5. Мембранні рецептори взаємодіють з відповідними лігандами, які тримеризують їх. Для CD95/Fas/Apo-1 відповідною лігандом буде CD95L, для TNFR1/p55/CD120a – TNF, а для DR3/Apo-3/Wsl-1 – Apo3L. Даній комбінації відповідає цитоплазматичний білок-адаптер. Для CD95/Fas/Apo-1 адаптером буде FADD, а для рецепторів TNFR1/p55/CD120a і DR3/Apo-3/Wsl-1 адаптером є TRADD. До даних структур приєднуються прокаспази з однієї родини ефекторних каспаз. В випадку рецептор-залежного сигнального шляху буде виступати прокаспаза-8, котра буде активувати каспазу-8. Структури з ліганда, рецептора, адаптера та ефектора формують комплекс, який називають апоптосомою або апоптозним шапероном. Додатковими доменами, які зв'язують між собою рецептор Fas та адаптер FADD і аналогічно рецептори TNFR1, DR3 з адаптером TRADD є DD. За рахунок домена DED відбувається взаємодія адаптера FADD з прокаспазою-8. Ця апоптосома активує ефекторні каспази, а вони в свою чергу активують ініціаторні прокаспази (рис. 2).

Мітохондріальний сигнальний шлях

Мітохондріальний шлях пов'язаний з виходом білка цитохрому С, який знаходиться в міжмембранному просторі мітохондрії. Для цього простору

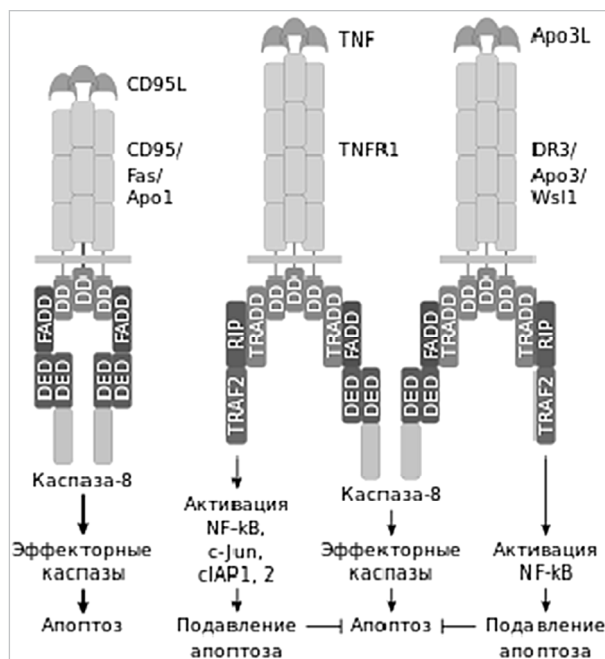


Рис. 2. Схема передачі сигналів апоптозу при посередництві рецепторів смерті CD95, TNFR1 і DR3.

необхідні специфічні канали, які формуються завдяки білкам родини Bcl-2. Це Bax, Bak, Bok та інші, які відносять до проапоптотичних білків. Вони при звичайних умовах зв'язані з білками цієї ж родини (Bcl-2, Bcl-XL) і інші, які відносять до антиапоптотичних білків. Апоптичний сигнал активує синтез проапоптотичних білків, які пригнічують антиапоптичний та сприяють утворенню Bax, Bak каналів в мембрані мітохондрій. Цитохром C разом з конформованим білком APAF-1 утворює семічлену колесоподібну апоптосому, яка з'єднуючись з прокаспазой-9, утворюють структуру, яка сприяє активації прокаспаси-9. Ініціаторна каспаза-9 активує ефекторну прокаспазу-3. Новоактивовані каспази-3 спричиняють каскад каспаз (**рис. 3**).

Існують і інші шляхи апоптозу. Наприклад, апоптоз з участю ендоплазматичної сітки (ЕПС), в якому міститься прокаспаза 12. Даний шлях зустрічається при захворюванні Альцгеймера. Також апоптоз індукується при деяких порушеннях адгезії клітин. В даному випадку індукторами є пептиди, які містять RGB (трипептид, який складається з аргініну-гліцину-аспартату). З ним взаємодіють інтегрини, які є гетеродимерними мембранними білками, які приймають участь в адгезії клітин. Якісним прикладом знищення інфікованих клітин є апоптоз, викликаний цитотоксичними лімфоцитами. Т-кілери викликають апоптоз за допомогою білка перфोरина, який в свою

чергу утворює в мембрані клітини-мішені трансмембранні канали, через які всередину клітини потрапляє суміш серинових протеаз. Важливим компонентом цієї суміші є гранзим В (протеолітичний фермент). Він і активує каспазу 3, запускаючи каскад каспаз. Можливий також шлях апоптозу за рахунок лізосомальних протеаз – катепсинів. Послідовний ряд біохімічних процесів активує проапоптозний білок Вах. Апоптоз може викликатись дефіцитом факторів росту або ІЛ-3 [18].

Ефекторна фаза

У цей період різні ініціуючі шляхи конвергуються в один або декілька загальних шляхів. Як правило, відбувається активація каскаду білків-ефекторів і регулюючих їх білків-модуляторів. Основними ефекторами апоптозу є каспази, які активуються, запускають каскад каспаз. Це є важливим механізмом, що сприяє загибелі клітин (попередня підсистема активує наступну). В цьому механізмі виділяють ініціаторні та ефекторні каспази, що відрізняються структурою термінального кінця. Функція ініціаторних каспаз полягає в активації ефекторних каспаз, а функція останніх – в деструкції білка клітини. До ініціаторних відносять каспазу -8, -9, -10, а к ефекторним каспазу -3, -6, -7. Каспаза-2 відносять до обох груп [7].

Деградаційна фаза

Підсумком програмованої клітинної загибелі незалежно від початкового ініціюючого впливу є деградація клітини шляхом фрагментації на окремі апоптотичні тільця, обмежені мембраною. Фрагменти загиблої клітини зазвичай дуже швидко (в середньому за 90 хвилин) фагоцитуються макрофагами або сусідніми клітинами, минаючи розвиток запальної реакції.

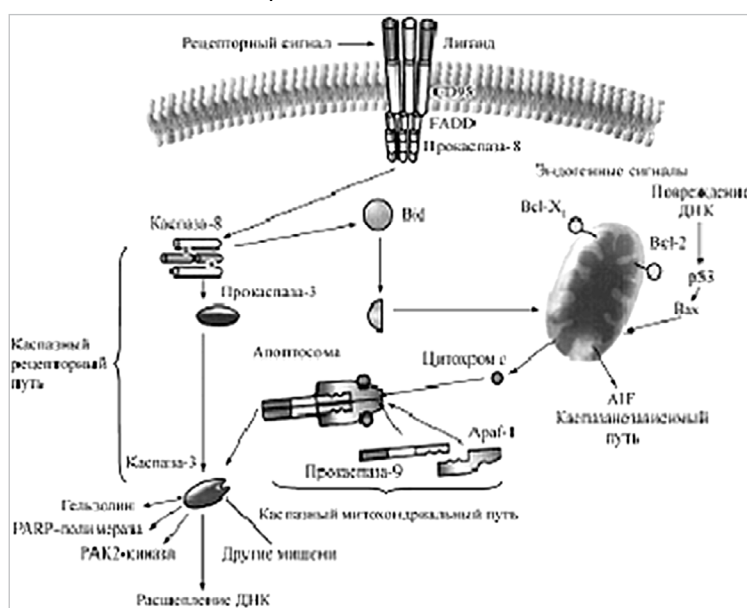


Рис. 3. Схема передачі сигналів при апоптозі.

Патологічний апоптоз

Аномалії в регуляції клітинної смерті є значними компонентами таких захворювань, як рак, аутоімунний лімфопроліферативний синдром, СНІД, інфаркт міокарда та інсульт, ішемія і нейродегенеративні захворювання, такі як хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера, хвороба Хантінгтона і аміотрофічний бічний склероз. Деякі умови характеризуються недостатнім апоптозом, тоді як інші надмірним апоптозом [2, 3, 9].

У міру розвитку нашого розуміння цієї області, велика увага приділяється виявленню та використанню нових цілей. Короткий список потенційних методів антиапоптичної терапії включає стимуляцію сімейств білків IAP (інгібітори білків апоптозу), інгібування каспаз, інгібування PARP (полі [ADP-рибоза] полімерази), стимуляцію PKB / Akt (протеїнкінази B) і інгібування білків Bcl-2 [15].

Сімейство білків IAP, можливо, є найважливішим регулятором апоптозу через те, що вони регулюють як внутрішні, так і зовнішні шляхи. До цього часу члени сімейства IAP досліджувалися як терапевтичні мішені для лікування інсульту, травм спинного мозку, розсіяного склерозу, а також раку. Доведено, що синтетичний неспецифічний інгібітор каспаз z-VAD-fmk знижує тяжкість ушкодження міокарда на щурячих і мишачих моделях інфаркту міокарда. Інгібітори ICE були розроблені для лікування ревматоїдного артрити та інших запальних станів, шляхом зменшення інтерлейкіну 1 β [13].

Інші дослідження з трансгенними моделями серцевої ішемії і глобальної ішемії головного мозку демонструють, що гальмування експресії і / або функції Вах може перешкоджати вивільненню цитохрома С з мітохондрій, пригнічувати зниження потенціалу мітохондріальної мембрани і захищати клітини від апоптозу [2].

На початку 90-х років в медико-біологічному науково-дослідному і виробничому центрі Alexis (Тбілісі, Грузія) був розроблений індуктор апоптозу поліпептидний комплекс ГА-40 [4]. Він пройшов серію експериментів *in vitro* і *in vivo*, які достовірно продемонстрували ряд його терапевтичних ефектів. Цей поліпептид можна розглядати як перспективний лікарський засіб, призначений для комплексної терапії онкологічної патології [10].

Роль апоптозу в захисті від онкологічних захворювань

Велику групу захворювань, до генезу яких має відношення пригнічення апоптозу, складають злоякісні пухлини [16, 24]. Ключовою подією в розвитку патології найчастіше слугують соматичні мутації, що зачіпають ген p53 (онкоген). Фактор p53 трансформує сигнал про нерепаративні розриви ланцюгів ДНК в сигнал до розвитку апоптозу. Завдяки

цьому елімінуються клітини з ушкодженням генетичним апаратом. У нормальних клітинах білок p53 не виявляється, а при пухлинах його мутантну форму експресує до 70% трансформованих клітин. Однак, великий розбіг частоти мутацій p53 при різних злоякісних пухлинах не дозволяє зробити універсального висновку про його роль в патогенезі злоякісних процесів [14].

Лілінг Янг (Liling Yang) з групою вчених виявили, що в одному з типів ракових клітин легенів, NC1-H460, апоптоз блокується надмірним виділенням речовини, яку назвали X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP). Цей інгібітор, зв'язуючись з каспазою-9, пригнічує дію цитохрому С. Янг і її співавтори синтезували пептид SmacN7, що знищує XIAP-и, завдяки чому апоптоз знову почав діяти, і ракові пухлини у мишей почали зменшуватися [17].

Крім раку, нестача апоптозу може також призводити до захворювань, таких як аутоімунний лімфопроліферативний синдром (ALPS) (Worthetal., 2006). Це відбувається при недостатньому апоптозу аутоагресивних Т-клітин та надмірній проліферації В-клітин, що призводить до множинних аутоімунних захворювань. Деякі з поширених захворювань ALPS включають гемолітичну анемію, імуноопосередковану тромбоцитопенію та аутоімунну нейтропенію. Різні типи цього стану викликані різними мутаціями. Прикладом аутоімунного захворювання є синдром аутоімунного дефіциту (СНІД), яке виникає в результаті зараження вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ). Цей вірус інфікує Т-клітини шляхом зв'язування з CD4-рецептором. Після потрапляння всередину цих клітин ВІЛ спіцефічним білком Tat збільшує експресію Fas-рецептора, приводячи до надмірного апоптозу Т-клітин.

Надмірний апоптоз може бути також ознакою деяких нейродегенеративних захворювань, наприклад хвороба Альцгеймера. Вважається, що амілоїд (специфічний білок), який локалізується в позаклітинних відкладеннях (бляшках), індуктує апоптоз, викликаючи ініціюючи підвищення експресії Fas-ліганда в нейронах і глії. Він також може активувати мікроглію, що призведе до секреції TNF і активації TNF-R1, що призведе до апоптозу [12].

Група китайських вчених (Lv X, Wan J, Yang J, Cheng H, Li Y, Ao Y, Peng R) опублікувала нові експериментальні дані, які доводять можливість штучного зниження апоптозу в кардіоміоцитах при введенні певних речовин-інгібіторів. Якщо теоретичні дослідження на лабораторних об'єктах вдасться застосувати в клінічній практиці – це буде великий крок вперед у боротьбі з ішемічною хворобою серця [5].

Явище апоптозу має великий сенс для нервової тканини, що розвивається. Приклад патологіч-

ного апоптозу – дегенеративні захворювання нервової системи: хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона тощо. Менш вивчена запрограмована клітинна загибель при психічних захворюваннях, таких як шизофренія. Порушення процесів апоптозу при шизофренії виявлено на рівні як нейронів, так і клітин периферійної крові, проте абсолютно не вирішене питання, чи є збільшення апоптозу імуннокомпетентних клітин у хворих на шизофренію наслідком хвороби або застосовуваної фармакотерапії [3, 12].

Проведене дослідження дозволило оцінити вплив атипичного нейролептику на апоптоз імуннокомпетентних клітин: фармакотерапія не змінює експресію рецептора апоптозу, не впливає на кількість лімфоцитів з морфологічними ознаками апоптозу, однак знижує кількість нейтрофілів з ознаками апоптозу до рівня норми [23].

Таким чином виявлено, що у хворих на шизофренію спостерігається посилення апоптозу клітин периферійної крові, що узгоджується з даними літератури. Збільшення Fas-рецептора при шизофренії, можливо, більшою мірою пов'язано з генетичними факторами, в той час як кількість нейтрофілів з морфологічними ознаками апоптозу піддається впливу факторів середовища, зокрема терапії нейролептиками [22].

Теорія апоптозу – одна з теорій старіння організму. Доведено, що саме він лягає в основі передчасного старіння тканин, де загибель клітин залишається непоправною (нервова тканина, клітини міокарда). Старіння, з точки зору академіка Скулачова, – результат того, що в організмі гине більше клітин, ніж народжується. А старість, у свою чергу, хвороба, яку можна і потрібно лікувати. Суть його роботи – пошук методів протидії руйнуванню клітинних структур вільними радикалами. В даний час під його керівництвом проходить випробування препарат SKQ, призначений для запобігання ознак старіння [5].

В журналі Trends in Cell Biology були опубліковані дослідження вчених, які вивчали механізми впливу модифікацій білків на процес їх активації і протікання запрограмованої клітинної загибелі – апоптозу. На основі отриманих даних стало можливим передбачити нові, не описані в літературі сайти модифікації каспаз. Крім того, отримані дані можуть бути використані для дизайну специфічних інгібіторів або активаторів, здатних регулювати активність каспаз, для застосування у лікуванні

хвороб, таких як нейродегенеративні і ракові захворювання, пов'язані з дисфункціями цих протеаз [25].

На сьогоднішній день існують протиракові препарати, що блокують активність певних груп кіназ (ферментів, що здійснюють посттрансляційне фосфорилування), – так звані інгібітори тирозинкіназ (наприклад, Afatinib, Bosutinib тощо). Дані препарати пригнічують активність різних груп тирозинкіназ, що стимулюють ріст злоякісних клітин. При цьому запускається шлях апоптозу, що приводить до активації каспаз. Кілька фармацевтичних фірм працюють над створенням нового класу ліків – інгібіторів кіназ, які будуть здатні негативно впливати на активність каспаз, пригнічуючи тим самим апоптоз, що необхідно для лікування нейродегенеративних захворювань.

Заключення. Таким чином, порушення в механізмах запуску і протікання апоптозу призводить до самих небажаних наслідків для організму. Так, надмірна клітинна смерть знищує нейрони, приводячи наш мозок в стан, при якому спочатку втрачається короточасна пам'ять, а потім і довготривала, страждає велика і дрібна моторика, розвиваються психози. Розвиток хвороби Альцгеймера, Паркінсона, бічного аміотрофічного склерозу, хореї Хантінгтона в той чи іншій мірі пов'язано з підвищеною активністю апоптозу. Однак, зворотнім боком медалі є недостатня кількість цього процесу. Коли клітинна при нормальних умовах повинна запустити процес самознищення, але слабкий контроль і порушення в апоптичних механізмах викликають появу злоякісних утворень. Знання особливостей механізмів апоптозу, дає можливість лікарям та фармацевтам створювати інноваційні та раціональні методи корекції та профілактики багатьох патологічних станів, діагностування порушень пов'язаних з цим процесом на ранніх стадіях хвороб. З'ясування механізмів апоптозу при різних патологіях дозволяє не тільки зрозуміти причину захворювання, а й здійснити спрямований пошук способів лікування. Відкриття в цій сфері мають велике значення не тільки для лікування багатьох аутоімунних, нейродегенеративних та ракових захворювань, а також мають перспективи встановлення контролю над старінням та смертю. Проте, через складність та високу вартість виготовлення новостворених препаратів, ми ще довго не побачимо їх в наших аптеках, але наука не стоїть на місці і те, що раніше було казкою, зараз реальність.

Література

1. Апоптоз – запрограммированная гибель клетки. Доступно : <http://www.tiensmed.ru/news/apoptoz-c9t.html>.
2. Барышников А. Ю. Иммунологические проблемы апоптоза / А. Ю. Барышников, Ю. В. Шишкин. – Едиториал УРСС, 2002. – 320 с.

3. Бурцев Е. М. Применение Т-активина в лечении ишемического инсульта / Е. М. Бурцев, В. Б. Гринштейн // Клиническая невропатология и нейрохирургия в Вятском крае : Тр. науч.-практ. конф. невропат., нейрохирург., дет. невропатолог., психиатр, посвящ. 10-лет. каф. невролог., нейрохирург. и мед. генетики. – Киров, 1999. – С. 30–32.
4. Великий Н. Н. Отчет об определении количественного и качественного состава препарата ГА-40 / Н. Н. Великий. – К. : Институт биохимии им. Палладина НАН Украины, 2007.
5. Википедия – свободная энциклопедия [Электронный ресурс]. – Available from : <https://ru.wikipedia.org/wiki/Апоптоз>.
6. Владимирская Е. Б. Апоптоз и его роль в регуляции клеточного равновесия / Е. Б. Владимирская // Клин. лаб. диагностика. – 2002. – № 11. – С. 25–32.
7. Гордеева А. В. Апоптоз одноклеточных организмов: механизмы и эволюция / А. В. Гордеева, Ю. А. Лабас, Р. А. Звягильская // Биохимия. – 2004. – Т. 69, № 10. – С. 1301–1313.
8. Кухта В. К. Молекулярные механизмы апоптоза / В. К. Кухта, Н. В. Морозкина, Е. В. Богатырева, И. Г. Соколичик // Медицинский журнал. – 2004. – № 1. – С. 30–33.
9. Лихтенштейн А. В. Опухолевый рост: ткани, клетки, молекулы / А. В. Лихтенштейн, В. С. Шапот // Патол. физиол. – 1997. – № 3. – С. 35–48.
10. Лопухин Ю. М. Исследование клеточных и молекулярных механизмов действия препарата ГА-40. – М. : ГУ НИИ ФХМ, 2006. [Электронный ресурс] / Ю. М. Лопухин, А. К. Мартынов. – Доступно : <http://www.mif-ua.com/archive/article/3742>.
11. Манских В. Н. Морфологические методы верификации и количественной оценки апоптоза / В. Н. Манских // Бюллетень сибирской медицины. – 2004. – № 1. – С. 63–70.
12. Мурашко Н.К. Позитивні й негативні наслідки апоптозу в медичній практиці / Н. К. Мурашко // Лікарю-практику. – 2008. – Т. 4, № 10. [Електронний ресурс]. – Доступно : <http://www.mif-ua.com/archive/article/5528>.
13. Ярилин А. А. Апоптоз и его место в иммунных процессах / А. А. Ярилин // Иммунология. – 1996. – № 6. – С. 10–23.
14. Asahina H. A phase II trial of gefitinib as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutations / H. Asahina, K. Yamazaki, I. Kinoshita [et al.] // Br. J. Cancer. – 2006. – № 95. – С. 998–1004.
15. Goodin S. Erlotinib: optimizing therapy with predictors of response? / S. Goodin // Clin. Cancer Res. – 2006. – № 12. – С. 2961–2963.
16. Imyanitov E. N. Mechanisms of lung cancer / E. N. Imyanitov, E. Sh. Kuligina, E. V. Belogubova [et al.] // Drug Discov. Today: Dis. Mech. – 2005a. – № 2. – P. 213–223.
17. Yang L., Predominant Suppression of Apoptosome by Inhibitor of Apoptosis Protein in Non-Small Cell Lung Cancer H460 Cells: Therapeutic Effect of a Novel Polyarginine-conjugated Smac Peptide / L. Yang, T. Mashima, S. Sato, [et al.] // Cancer Res. – 2003 Feb 15. – Vol. 63 (4). – P. 831–837.
18. Kerr J. F. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics / J. F. Kerr, A. H. Wyllie, A. R. Currie // Br. J. Cancer. – 1972. – Vol. 26, № 4. – P. 239–257.
19. Kobayashi S. An alternative inhibitor overcomes resistance caused by a mutation of the epidermal growth factor receptor / S. Kobayashi, H. Ji, Y. Yuza, M. Meyerson [et al.] // Cancer Res. – 2005. – Vol. 65. – P. 7096–7101.
20. Kroemer G. Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009 / G. Kroemer, L. Galluzzi [et al.] // Cell Death Differ. – 2009. – Vol. 16. – P. 3–11.
21. Li J. CYP3A phenotyping approach to predict systemic exposure to EGFR tyrosine kinase inhibitors / J. Li, M. O. Karlsson, J. Brahmer [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. – 2006. – № 98. – P. 1714–1723.
22. Lieberman J. A. Apoptotic mechanisms in the pathophysiology of schizophrenia [Electronic resource] / J. A. Lieberman, L. F. Jarskog, L. A. Glantz [et al.] // Department of Psychiatry, Schizophrenia Research Center, University of North Carolina-Chapel Hill, USA. – 2005. – Available from : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15908096>.
23. Niidome T. Mechanisms of cell death of neural progenitor cells caused by trophic support deprivation / T. Niidome, N. Morimoto, S. Iijima [et al.] // Eur. J. Pharmacol. – 2006. – Vol. 548. – P. 1–8.
24. Vermeulen K. Apoptosis: mechanisms and relevance in cancer / K. Vermeulen, D. R. Van Bockstaele, Z. N. Berneman // Ann. Hematol. – 2005. – Vol. 84. – P. 627–639.
25. Zamaraev A.V. Post-translational Modification of Caspases: The Other Side of Apoptosis Regulation [Electronic resource] / A.V. Zamaraev, G.S. Kopeina, E.A. Prokhorova [et al.] // Trends in cell biology. – 2017. – Available from : [http://www.cell.com/trends/cell-biology/abstract/S0962-8924\(17\)30003-X](http://www.cell.com/trends/cell-biology/abstract/S0962-8924(17)30003-X).

References

1. Apoptoz – zaprogramirovannaya gibel' kletki Available from: <http://www.tiensmed.ru/news/apoptoz-c9t.html>
2. Baryshnikov AYu Shishkin YuV. Immunologicheskiye problemy apoptoza. Yeditorial URSS; 2002. 320 s.
3. Burtsev EM, Grinshteyn VB. Primeneniye T-aktivina v lechenii ishemicheskogo insul'ta. Klinicheskaya nevropatologiya i neyrokhirurgiya v Vyatskom kraye: Tr. nauch-prakt konf nevropat, neyrokhirurg, det nevropatolog, psikiatr, posvyashch. 10-let kaf nevrolog, neyrokhirurg i med genetiki. Kirov; 1999:30–2.

4. Velikiy NN. Otchet ob opredelenii kolichestvennogo i kachestvennogo sostava preparata GA-40. K.: Institut biokhimii im Palladina NAN Ukrainy, 2007.
5. Vikipediya – svobodnaya entsiklopediya [Elektronnyy resurs]. Available from: <https://ru.wikipedia.org/wiki/Apoptoz>.
6. Vladimirskaia EB. Apoptoz i yego rol' v regulatsii kletochnogo ravnovesiya. Klin lab diagnostika. 2002;11:25–32.
7. Gordeyeva AV, Labas YuA, Zvyagil'skaya RA. Apoptoz odnokletochnykh organizmov: mekhanizmy i evolyutsiya. Biokhimiya. 2004;69(10):1301–13.
8. Kukhta VK, Morozkina NV, Bogatyreva EV, Sokol'chik IG. Molekulyarnyye mekhanizmy apoptoza. Meditsinskiy zhurnal. 2004;1:30–3.
9. Likhtenshteyn AV, Shapot VS. Opukholevyy rost: tkani, kletki, molekuly. Patol fiziol. 1997;3:35–48.
10. Lopukhin YuM, Martynov AK. Issledovaniye kletochnykh i molekulyarnykh mekhanizmov deystviya preparata GA-40. M.: GU NII FKHM, 2006. Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/3742>
11. Mansikh VN. Morfologicheskiye metody verifikatsii i kolichestvennoy otsenki apoptoza. Byulleten' sibirskoy meditsiny. 2004;1:63–70.
12. Murashko NK. Pozitivní y negativní naslídki apoptozu v medicníy praktitsí. Lékaryu-praktiku. 2008;4(10). Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/5528>
13. Yarin AA. Apoptoz i yego mesto v immunnykh protsessakh. Immunologiya. 1996;6:10–23.
14. Asahina H, Yamazaki K, Kinoshita I, et. al. A phase II trial of gefitinib as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutations. Br J Cancer. 2006;95:998–1004.
15. Goodin S. Erlotinib: optimizing therapy with predictors of response? Clin Cancer Res. 2006;12:2961–3.
16. Imyaninov EN, Kuligina ESh, Belogubova EV, Togo AV, Hanson KP. Mechanisms of lung cancer. Drug Discov Today: Dis Mech. 2005a;2:213–23.
17. Yang L, Mashima T, Sato S, et. al. Predominant Suppression of Apoptosome by Inhibitor of Apoptosis Protein in Non-Small Cell Lung Cancer H460 Cells: Therapeutic Effect of a Novel Polyarginine-conjugated Smac Peptide. Cancer Res. 2003 Feb 15;63(4):831–7.
18. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics / Br J Cancer. 1972;26(4):239–57.
19. Kobayashi S, Ji H, Yuza Y, Meyerson M, Wong KK, Tenen DG, Halmos B. An alternative inhibitor overcomes resistance caused by a mutation of the epidermal growth factor receptor. Cancer Res. 2005;65:7096–101.
20. Kroemer G, Galluzzi L, et al. Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009. Cell Death Differ. 2009;16:3–11.
21. Li J, Karlsson MO, Brahmer J, Spitz A, et. al. CYP3A phenotyping approach to predict systemic exposure to EGFR tyrosine kinase inhibitors. J Natl Cancer Inst. 2006;98:1714–23.
22. Lieberman JA, Jarskog LF, Glantz LA, et. al. Apoptotic mechanisms in the pathophysiology of schizophrenia. Department of Psychiatry, Schizophrenia Research Center, University of North Carolina-Chapel Hill, USA. 2005. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15908096>
23. Niidome T, Morimoto N, Iijima S, et al. Mechanisms of cell death of neural progenitor cells caused by trophic support deprivation. Eur J Pharmacol. 2006;548:1–8.
24. Vermeulen K, Van Bockstaele DR, Berneman ZN. Apoptosis: mechanisms and relevance in cancer. Ann Hematol. 2005;84:627–39.
25. Zamaraev AV, Kopeina GS, Prokhorova EA, et al. Post-translational Modification of Caspases: The Other Side of Apoptosis Regulation. Trends in cell biology. 2017. Available from: [http://www.cell.com/trends/cell-biology/abstract/S0962-8924\(17\)30003-X](http://www.cell.com/trends/cell-biology/abstract/S0962-8924(17)30003-X)

УДК 611.018.13:616.8-08:577.24

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ АПОПТОЗА, ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРОЦЕССА АПОПТОЗА В СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЕ

Хламанова Л. И., Северилова М. Д., Ткаченко Ю. В.

Резюме. Апоптоз, или запрограммированная клеточная смерть, это цепь сложных биохимических процессов, регулирующих соответствующие клеточные механизмы. В работе представлены данные современной литературы, касающиеся механизмов апоптоза, его принципиального отличия от некроза, молекулярно-генетические основы его активации, значение в биологии и медицине, а также в поддержании самостоятельной регуляции внутренней среды клеток. Проанализированы последние исследования, направленные на изучение патологий апоптоза, роли его в теории шизофрении и теории старения. Аномалии в его регуляции являются определяющими в развитии таких заболеваний, как рак, СПИД, инфаркт миокарда и инсульт, ишемия и нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона и амиотрофический боковой склероз.

Ключевые слова: апоптоз; теория апоптоза; механизм регуляции апоптоза; индукция апоптоза; значение апоптоза в медицине; запрограммированная клеточная смерть; перспективы апоптоза.

UDC 611.018.13:616.8-08:577.24

MORPHOFUNCTIONAL FEATURES OF APOPTOSIS, ISSUES AND PERSPECTIVES OF APOPTOSIS USAGE IN MODERN MEDICINE*Khlamanova L. I., Severylova M. D., Tkachenko Yu. V.*

Abstract. Apoptosis (programmed cell death) is a chain of complex biochemical processes that regulate the cellular mechanisms. The study of apoptosis is a rapidly developing field, but its role is still not precise and controversial. This review discusses issues of apoptosis in the context of normal aging T-cells, cardiac myocytes, and cells of neural tissue. A special attention is given to caspases, death receptors, mitochondria, Bcl-2, Bcl-x and tumor suppressor genes, since they are considered to be the most important mediators of the programmed cell death. This review presents data of modern literature on the mechanisms of apoptosis, its difference from necrosis, the molecular and genetic bases of its activation. Apoptosis is regulated by proteolytic enzymes called caspases, which activate cell death process by cleaving specific proteins. The activation is initiated either by extracellular or intracellular death signals, which is why there are two pathways of initiation: an extrinsic and an intrinsic one. An article focuses on the essential role of apoptosis in morphogenesis, embryogenesis and tissue growth, its importance in biology and medicine, and in the maintenance of homeostasis. Apoptosis is over-viewed at the molecular and cellular levels, special attention is paid to the proteins and inhibitors of this process, as well as to its biomarkers. Apoptosis involves a cascade of complicated processes that include the delivery of signals through the receptor complexes, an execution of programmed cell death by proteases and endonucleases and the well-regulated expression of a number of genes. The latest studies are aimed at the connection of apoptosis and various pathological conditions. More frequently diseases are caused either by extensive, or by insufficient apoptosis. But the pathologies may also occur due to defects or abnormalities of the process itself. The attention is also given to the role of apoptosis in the theory of schizophrenia and the theory of aging. It was proved, that anomalies in the regulation of the apoptosis are crucial to the development of diseases such as cancer, AIDS, myocardial infarction and stroke, ischemia and neurodegenerative diseases such as Parkinson's disease, Alzheimer's disease, Huntington's disease and amyotrophic lateral sclerosis. With a better understanding of the molecular mechanisms, that regulate the death pathway and further investigation in problems of the programmed cell death, it is clear, that an enormous amount of opportunities will become opened. The scientists will be able to devise targeted therapies and new treatment strategies. However, before the use of new ways of treatment and drugs, before they can be used safely on humans, a multiple amount of critical tests must be passed. But surely apoptosis will be further studied and can become a key to not only understanding the worst diseases, but also to their treatment.

Keywords: apoptosis; theory of apoptosis; mechanism of apoptosis regulation; induction of apoptosis; importance of apoptosis in medicine; programmed cell death; perspectives of apoptosis.

Стаття надійшла 06.04.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 612.173: 612.174

Бесчасний С. П.

ВПЛИВ РЕКОМБІНАНТНОГО ІНТЕРФЕРОНУ АЛЬФА НА ЕЛЕКТРИЧНУ АКТИВНІСТЬ І МЕТАБОЛІЗМ ІЗОЛЬОВАНОГО СЕРЦЯ

Херсонський державний університет

beschasniu@ksu.ks.ua

Проведено дослідження впливу рекомбінантного інтерферону- $\alpha 2b$ на ізольоване серце миші. Ретроградна перфузія серця розчином Кребса-Хензеляйта із розчиненим інтерфероном- $\alpha 2b$ у кількості 2000 МО спричиняла зниження вольтажу зубця R в момент проведення перфузії та ішемії (проте під час реперфузії спричиняє його підвищення), збільшення тривалості інтервалу R-R. Разом з тим, перфузія серця розчином інтерферону- $\alpha 2b$ супроводжувалася зниженням об'ємної швидкості коронарного потоку.

Пропускання інтерферону- $\alpha 2b$ через серце спричиняє зниження споживання міокардом глюкози на тлі депонування позаклітинного Ca^{2+} та посилення виходу ферменту АсАт, зниження екскреції креатиніну, що свідчить про пригнічення активності креатинінфосфокінази. Оскільки переважна кількість креатинінкінази локалізована в мембранах мітохондрій, отримані результати свідчать про інгібуючий вплив інтерферону на активність процесів транспорту макроергічних сполук у міокарді.

Ключові слова: інтерферон- $\alpha 2b$; ізольоване серце; аспаратамінотрансфераза; креатинін.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в рамках науково-дослідної теми кафедри біології людини та імунології Херсонського державного університету «Дія гетероциклічних сполук на систему імунітету та морфологію внутрішніх органів лабораторних мишей», № держ. реєстрації 0111U007783.

Вступ. Інтерферони (ІФН) являють собою родину цитокінів з плейотропною дією, що включає в себе інгібування вірусної реплікації, клітинної проліферації і активацію імунної системи. Рецептори до ІФНів експресуються на всіх клітинах організму.

Ці властивості обумовлюють застосування інтерферонів під час розвитку інфекції, канцерогенезу [14]. Відомо, що ІФН діє на клітини ендотелію, спричиняючи антиангіогенний ефект [6; 9]. Разом з тим, залишаються не до кінця розкритими ефекти впливу інтерферону на серцевий м'яз. Відомо, що у осіб, які тривалий час вживають ІФН, фіксують підвищення вольтажу QRS-комплексу [5]. Зустрічаються повідомлення про функціональні реакції серця під час застосування інтерферонотерапії, зокрема згадуються явища аритмії, дилатаційної кардіоміопатії, миготливої екстрасистолії, симптоми ішемічної хвороби серця, гіпер- та гіпотонія [8]. За тривалого уведення лабораторним мишам інтерферону- α , відбуваються ультраструктурні зміни капілярів серця: збільшується товщина ендотеліальних клітин з відповідним зменшенням їх просвіту [12]. Після 2–3 уведень високих доз інтерферону- α щуром, спостерігається подовження часу реполяризації шлуночків, зниження вольтажу R-зубця на електрокардіограмі [13]. Деякі автори допускають здатність молекул інтерферону активувати β -адренорецептори серця, що обумовлює побічні ефекти зі сторони серцево-судинної системи, які зникають після припинення інтерферонотерапії [7]. Таким чином, залишається нерозкритим безпосередній вплив інтерферонів на серце, не зрозумілі механізми формування вищезгаданих побічних ефектів зі сторони серцево-судинної системи.

Мета роботи – дослідження безпосереднього впливу препарату рекомбінантного інтерферону- $\alpha 2b$ на ізольоване серце миші в умовах ішемії-реперфузії.

Матеріали і методи дослідження. Дослідження проведені на серцях нелінійних лабораторних мишей ($n=20$) віком 3–4 міс., масою 20–25 г, з до-

триманням нормативів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 2005), Конвенції з біоетики Ради Європи 1997 р., «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013). Тварини утримувалися на стандартному раціоні.

Після проведення цервікальної дислокації ізолювали серце, яке поміщали у охолоджений (+4 °C) розчин Кребса-Хензелейта (рН 7,3–7,4) з гепарином. Відразу проводили канюлювання аорти і починали ретроградну перфузію коронарних судин в умовах постійного тиску 102 ± 2 мм рт. ст. (55 мм. водн. ст.) теплим (+37 °C) перфузійним розчином Кребса-Хензелейта (склад розчину у ммоль/л: NaCl – 118; KCl – 4,7; $MgSO_4$ – 1,2; KH_2PO_4 – 1,2; $CaCl_2$ – 2,5; глюкоза – 5,5; $NaHCO_3$ – 25). Перфузійний розчин постійно насичували карбогеном (95% O_2 і 5 % CO_2).

Електричну активність серця досліджували у природному стані, штучна стимуляція не проводилася. Під час перфузії проводили реєстрацію електрограми серця електрокардіографом Мідас ЕК-1Т у II відведенні. Визначення об'ємної швидкості коронарного потоку проводили шляхом вимірювання об'єму витікаючого з коронарних судин розчину (мл/хв). В отриманому перфузаті визначали вміст кальцію, креатиніну, глюкози та аспартатамінотрансферази (АсАт) за допомогою набору тест-систем НВП «Філісіт-діагностика» (Україна).

Першу (контрольну) групу складали зразки ізолюваного серця (n=10), через які пропускали розчин Кребса-Хензелейта. До другої групи відносили серця (n=10), через які пропускали розчин Кребса-

Хензелейта в якому розчиняли ліофілізований препарат рекомбінантного інтерферону- $\alpha 2b$ («ПАТ Біофарма», Україна) до концентрації 2000 МО/л.

Для всіх груп, на початку перфузії, ізолюване серце не менше 10 хвилин відмивалося від залишків крові до встановлення постійних показників частоти скорочень. Ішемію ізолюваного серця, зануреного у термостатовану ємність з перфузійним розчином, моделювали шляхом повного припинення перфузії протягом 20 хв. Тривалість періодів перфузії та реперфузії складала по 20 хвилин відповідно (рис. 1).

Статистичний аналіз результатів проводили із використанням програми Statistica 6.0, показники виражали у вигляді середнього значення і стандартного відхилення. Достовірність відмінностей визначали за критерієм Манна-Уїтні. Зміни вважалися значимими при $p \leq 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

Відомо, що інтерферон- $\alpha 2b$ має здатність впливати на процеси росту і диференціації клітин, обумовлює зміни метаболічних та синтетичних процесів, накопичення й активацію мастоцитів у тканинах [1, 3].

Реєстрація біострумів серця, що є одним із засобів визначення його діяльності, надає інформацію про збудження серцевого м'яза, напрямок і швидкість поширення збудження по міокарду та пов'язаний з цим процесом ритм серцевих скорочень. Проведене порівняння середніх показників значень сили зубця R електрокардіограми показало, що вплив на ізолюване серце розчину інтерферону спричиняє достовірне зниження вольтажу в момент проведення перфузії (на 0,48 мВ) та ішемії (на 0,75 мВ), проте під час реперфузії спричи-

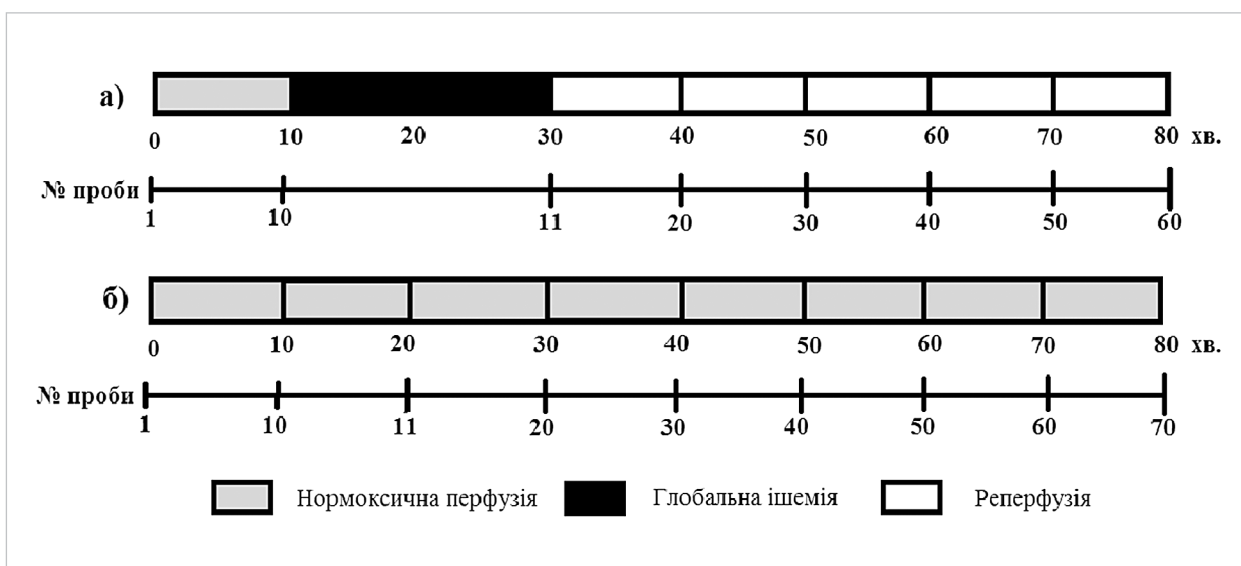


Рис 1. Схема проведення перфузії ізолюваного серця миші.

Примітка: а) перфузія з етапом глобальної ішемії-реперфузії; б) перфузія без етапу глобальної ішемії.

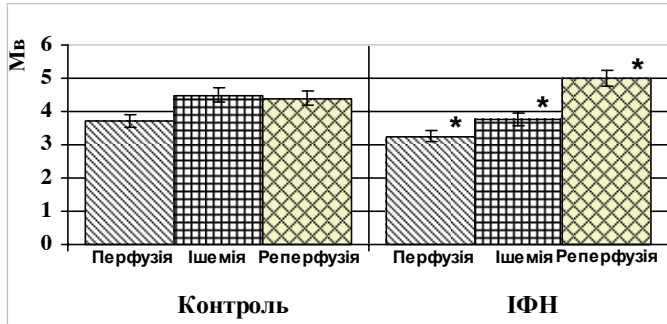


Рис. 2. Показники сили зубця R електрокардіограми.
Примітка: * – достовірна різниця у порівнянні з контролем ($p \leq 0,05$).

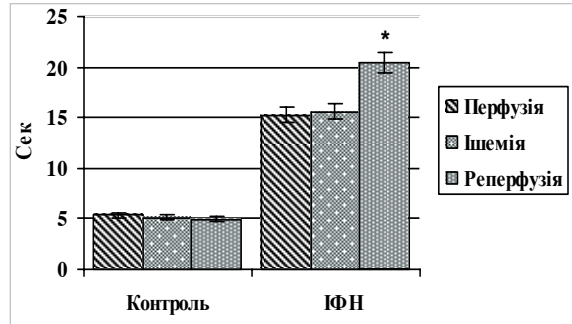


Рис. 3. Показники тривалості інтервалів R-R'.
Примітка: * – достовірна різниця у порівнянні з контролем ($p \leq 0,05$).

няє його підвищення (на 0,6 мВ) у порівнянні з контролем (перфузія розчином Кребса-Хензелейта) (рис. 2).

Порівняння середніх показників тривалості інтервалів R-R' у контрольній групі показало відсутність значимих відмінностей в період перфузії, ішемії та реперфузії (рис. 3).

Показники, отримані під час перфузії розчином з інтерфероном, були істотно вищими за контроль: під час перфузії тривалість інтервалу R-R' збільшилася на 15,3 с, під час ішемії – на 10,5 с, під час реперфузії – на 15,4 с. Разом зі змінами електрокардіограми, зафіксовані відповідні зміни коронарного потоку у експериментальних групах.

У випадку проведення перфузії ізолюваного серця розчином Кребса-Хензелейта з додаванням рекомбінантного інтерферону- $\alpha 2b$ спостерігалось достовірне ($p \leq 0,05$) зниження показників об'ємної швидкості коронарного потоку (рис. 4).

Зокрема, до початку ішемії-реперфузії відбувалося зниження показника об'ємної швидкості на $58 \pm 2,9$ % (1–10 хв.), після ішемії за умови реперфузії – на $46 \pm 2,3$ % (30–40 хв.), на $47 \pm 2,4$ % (41–50 хв.), $43 \pm 2,2$ (51–60 хв. та 61–70 хв.), та 41 ± 2 % (71–

80 хв.). При цьому, у обох випадках спостерігалось компенсаторне підвищення показників коронарного потоку відразу після ішемії, на початку реперфузії (11 проба).

Цікавими виявилися показники вмісту глюкози у перфузійному розчині, який відтікав від серця. У порівнянні з контролем, під час перфузії серця розчином Кребса-Хензелейта з додаванням рекомбінантного ІФН- $\alpha 2b$, відбувалося зниження показників засвоєння глюкози серцем. До початку ішемії цей показник зменшився на $3,6 \pm 0,2$ мкмоль/л, після ішемії – на $3,7 \pm 0,2$ мкмоль/л, а наприкінці реперфузії досяг $4,0 \pm 0,2$ мкмоль/л (рис. 5).

Явище зниження метаболізму глюкози у серці під впливом інтерферону узгоджується з показниками зниження об'ємної швидкості коронарного кровотоку.

Відомо, що робота скорочувального апарату м'язового волокна приводиться в активний стан завдяки йонам Ca^{2+} , при цьому саме ці йони обумовлюють вхідний струм під час генерації потенціалу дії [2]. Оскільки частина йонів Ca^{2+} , які ініціюють скорочення міофібрил, потрапляє до клітини з міжклітинної рідини по «повільним» Na^+ - Ca^{2+} кана-

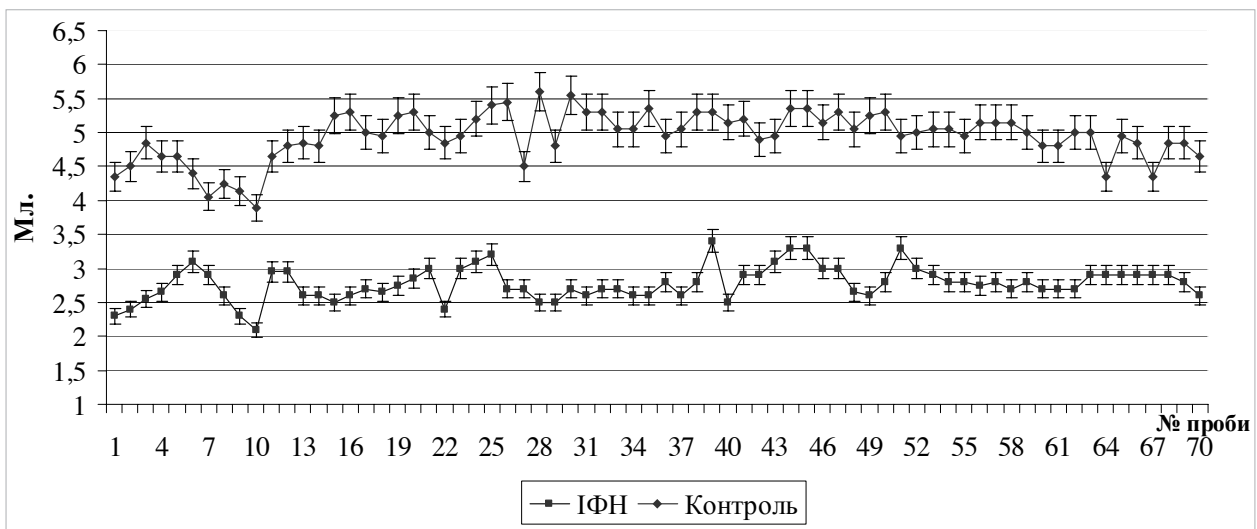


Рис. 4. Об'ємна швидкість коронарного потоку ізолюваного серця миші за умови ішемії-реперфузії.

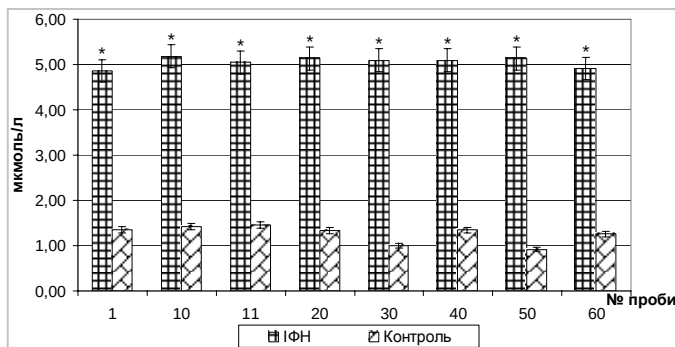


Рис. 5. Вміст глюкози у пробах перфузійного розчину, який відтік від серця.

Примітка: * – достовірна різниця у порівнянні з контролем ($p \leq 0,05$).

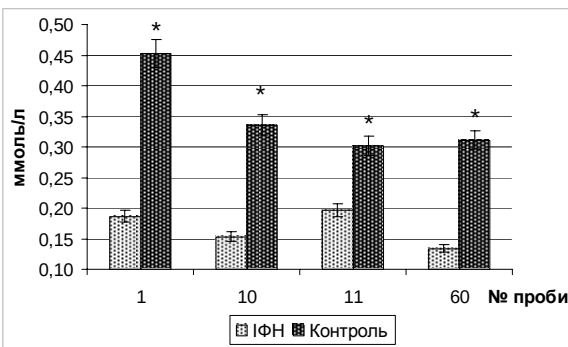


Рис. 6. Вміст Ca^{2+} у пробах перфузійного розчину, який відтік від серця.

Примітка: * – достовірна різниця у порівнянні з контролем ($p \leq 0,05$).

лам мембрани, було досліджено активність поглинання серцем іонів Ca^{2+} з перфузійного розчину за умови впливу рекомбінантного ІФН- $\alpha 2b$ під час ішемії-реперфузії.

Під час перфузії серця розчином Кребса-Хензелейта з додаванням рекомбінантного ІФН- $\alpha 2b$ спостерігалось посилення процесів депонування міокардом позаклітинного кальцію. На **рис. 6** зображено порівняння вмісту кальцію у пробах перфузійного розчину.

Таким чином, на початку перфузії ізолюваного серця розчином Кребса-Хензелейта з додаванням рекомбінантного ІФН- $\alpha 2b$, вміст Ca^{2+} у першій пробі був знижений у 2,4 рази в порівнянні з контролем. До початку ішемії, на 10-й хвилині перфузії, цей показник також був знижений у 2,3 рази. На початку реперфузії кількість поглинутого Ca^{2+} була більшою у 1,5 рази, наприкінці – у 2,4 рази. Отже, безсумнівним є те, що перфузія ізолюваного серця розчином, який містить ІФН- $\alpha 2b$, обумовлює посилення поглинання іонів Ca^{2+} міокардом як до ішемії, так і під час реперфузії.

Відомо, що у біоенергетиці м'язів виділяють 3 механізми енергозабезпечення: аеробний, гліколітичний та креатинфосфокіназний (алактатний) [11]. У нашому випадку, під час дослідження показників вмісту креатиніну, інтерферон спричинив зниження його екскреції у перфузійний розчин. На початку перфузії – в першій пробі показник був знижений у 1,3 рази у порівнянні з контролем, у 10-й – в 1,7 разів. На початку реперфузії показник був знижений у 1,6 рази (11 проба), на 10-й хвилині реперфузії цей показник був знижений у 1,2 рази, на 20-й – у 1,7 разів, 30-й – у 1,6 рази, 40-й – у 1,2 рази, наприкінці реперфузії – у 1,7 рази (в порівнянні з контролем) (**рис. 7**).

Також проводили дослідження показників активності аспартатамінотрансферази (АсАт). Відомо, що АсАт відіграє важливу роль у синхронізації енергетичного та азотистого обміну, який здійснюється

на рівні мітохондрій. Функціонування ферменту пов'язане із механізмами обміну азотистими та безазотистими сполуками між матриксом мітохондрій та цитоплазмою [10].

Загалом, рівень активності АсАт у перфузійному розчині, який відтік від серця під час перфузії розчином Кребса з ІФН, був достовірно ($p \leq 0,05$) вищим за контроль. Цікавим є те, що у період реперфузії відбувається зниження показників активності АсАт у контролі через 10 хв. після ішемії, а в умовах реперфузії серця інтерфероном, зниження показників спостерігалось через 20 хв. Тільки наприкінці реперфузії розчином Кребса з ІФН відбувалося зниження активності АсАт, тоді як у контрольній групі цього не спостерігалось (**рис. 8**).

Аналіз результатів засвідчив, що додавання до перфузійного розчину рекомбінантного інтерферону- $\alpha 2b$ обумовлює метаболічні зміни в серці. З огляду на те, що інтерферон є цитокіном імунної системи, біологічна активність якого реалізується в протівірусній, протипухлинній та імуностимулювальній дії, він володіє плейотропним впливом. Його дія на серцевий м'яз обумовлює метаболічні зміни, що проявляється зниженням поглинання кардіоміоцитами глюкози, підвищенням поглинання

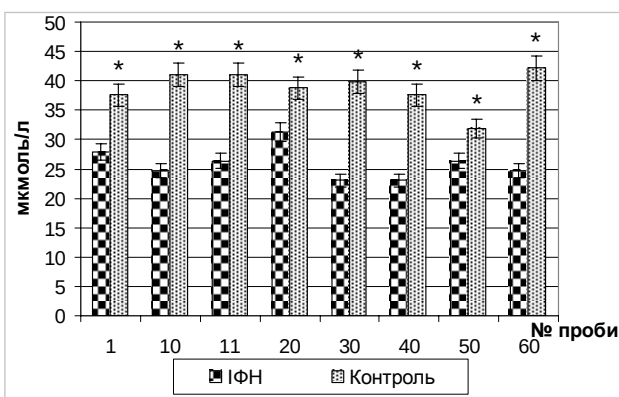


Рис. 7. Вміст креатиніну в пробах перфузійного розчину, який відтік від серця.

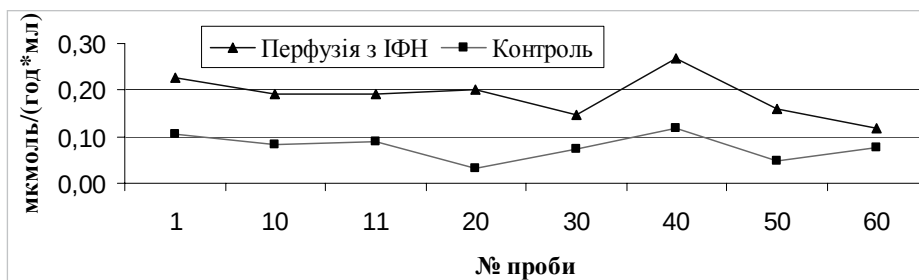


Рис. 8. Активність АсАт в пробах перфузійного розчину, який відтік від серця.

Ca^{2+} , зниженням екскреції креатиніну та підвищенням виходу АсАт на тлі зниженої об'ємної швидкості.

У нашому випадку, визначення активності алакатного шляху є важливим показником активності креатинінфосфатази і стану міокарду. Після проведення перфузії ізольованого серця було встановлено, що пропускання інтерферону обумовлювало зниження екскреції креатиніну з міокарду, що свідчить про пригнічення активності креатинінфосфатази. Відомо, що підвищення активності цього ферменту є маркером пошкодження кардіоміоцитів. Концентрація креатинфосфату у м'язах в 3–4 рази більше у порівнянні з вмістом АТФ. Зниження екскреції креатину вказує на зниження запасів креатинінфосфату. За показником вивільнення креатиніну можна судити про вміст креатинінфосфату у м'язах. Відомо, що синтез креатинфосфату у міоцитах відбувається під час відпочинку шляхом взаємодії креатину із надлишком АТФ. У зв'язку з тим, що переважна кількість креатинінкінази локалізована в мембранах мітохондрій, отримані результати вказують на інгібуючий вплив ІФН-у на активність процесів транспорту макроергічних сполук у міокарді.

Підтвердженням вищезазначеного явища є встановлене зниження споживання глюкози міокардом під впливом ІФН-у. Загальноприйнятим є те, що кальцій є необхідним для активації мітохондріальних ферментів та стимуляції енергоутворення. У нашому дослідженні спостерігалось депонування Ca^{2+} кардіоміоцитами, що було найбільш виражене після ішемії – на початку реперфузії. Разом з тим, ми вважаємо, що підвищення вивільнення АсАт також пов'язане із накопиченням Ca^{2+} в кардіоміоцитах. Отже, ці показники взаємопов'язані, оскільки відомо, що переваження мітохондрій кальцієм

призводить до змін рівня мітохондріальні АсАт (за участі Ca^{2+} -чутливих протеаз) та запуску мітоптозу. Вищезазначені явища супроводжувалися змінами електричної активності серця, спричиняючи достовірне зниження вольтажу в момент проведення перфузії інтерфероном, але під час реперфузії спостерігалось його підвищення. Тривалість інтервалів R-R' під час перфузії інтерфероном була істотно вищою за контроль, що проявлялось відповідним зниженням коронарного потоку.

Висновки.

1. Розчин інтерферону- $\alpha 2b$ спричиняє зміни електрограми ізольованого серця миші – зниження вольтажу зубця R в момент проведення перфузії та ішемії (проте під час реперфузії спричиняє його підвищення), збільшення тривалості інтервалу R-R' у всіх випадках. Зміни показників електрограми ізольованого серця під впливом інтерферону- $\alpha 2b$ узгоджуються зі зниженням показників об'ємної швидкості коронарного потоку, особливо у період реперфузії.
2. Інтерферон- $\alpha 2b$ обумовлює метаболічні зміни у ізольованому серці, що проявляється зниженням споживання глюкози на тлі депонування позаклітинного Ca^{2+} міокардом та посилення виходу ферменту АсАт у перфузійний розчин. Разом з тим, пропускання через серце розчину інтерферону обумовлювало зниження екскреції креатиніну з міокарду, що свідчить про пригнічення активності креатинінфосфатази. У зв'язку із тим, що переважна кількість креатинінкінази локалізована в мембранах мітохондрій, отримані результати вказують на інгібуючий вплив рекомбінантного інтерферону- $\alpha 2b$ на активність процесів транспорту макроергічних сполук у міокарді.

Перспективи подальших досліджень полягають у з'ясуванні метаболічного статусу мітохондрій кардіоміоцитів під впливом різних концентрацій інтерферону- $\alpha 2b$ та визначення можливої участі молекул інтерферону у активації β -адренорецепторів серця.

Література

1. Бесчасний С. П. Реакція мастоцитів на перфузію серця розчином інтерферону / С. П. Бесчасний, М. М. Найдьонов, О. М. Гасюк // Природничий альманах. Біологічні науки: зб. наук. праць. – 2015. – № 22. – С. 4–11.
2. Скок В. И. Нервно-мышечная физиология / В. И. Скок, М. Ф. Шуба. – К.: Вища школа, 1986. – 224 с.
3. Спивак Н. Я. Интерферон и система мононуклеарных фагоцитов / Н. Я. Спивак, Л. Н. Лазаренко, О. Н. Михайленко. – К.: Фитосоциоцентр, 2002. – 163 с.
4. Саакян И. Р. Аспаратаминотрансфераза – эффективный регулятор сукцинат-зависимого поглощения Ca^{2+} в митохондриях сердца и печени экспериментальных животных / И. Р. Саакян, Р. Г. Камалян, К. А. Гевондян // Доклады Академии Наук Армении. – 2004. – Т. 104 (3). – С. 234.
5. Hiramatsu S. Influence of interferon therapy on signal-averaged and ambulatory electrocardiograms in patients with chronic active hepatitis / S. Hiramatsu, T. Maruyama, H. Ito [et al.] // Int. Heart J. – 2005. – № 46 (6). – P. 1033–1040.

6. Indraccolo S. Identification of genes selectively regulated by IFNs in endothelial cells / S. Indraccolo, U. Pfeffer, S. Minuzzo [et al.] // J. Immunol. – 2007. – № 178. – P. 1122–1135.
7. Ishikawa T. Inhibitory effects of interferon-gamma on the heterologous desensitization of beta-adrenoceptors by transforming growth factor-beta 1 in tracheal smooth muscle / T. Ishikawa, H. Kume, M. Kondo [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2003. – Vol. 33 (6). – P. 808–815.
8. Kaveti P. Cardiomyopathy due to pegylated interferon therapy for hepatitis C / P. Kaveti, E. Isom, K. Schrapp, M. Crawford // International J. Intern. Med. – 2014. – Vol. 3 (2). – P. 35–37.
9. Marschall Z. Effects of interferon alpha on vascular endothelial growth factor gene transcription and tumor angiogenesis / Z. Marschall, A. Scholz, T. Cramer [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. – 2003. – Vol. 95 (6). – P. 437–448.
10. Passarella S. The role of mitochondrial transport in energy metabolism / S. Passarella, A. Atlante, D. Valenti, L. de Bari // Mitochondrion. – 2003. – Vol. 2. – P. 319–343.
11. Peter J. Metabolic profiles of three fiber types of skeletal muscle in guinea pigs and rabbits / J. Peter, J. Barnard, V. Edgerton [et al.] // Biochemistry. – 1972. – Vol. 11 (14). – P. 2627–2633.
12. Salman H. The effect of interferon on mouse myocardial capillaries: an ultrastructural study / H. Salman, M. Bergman, H. Bessler [et al.] // Cancer. – 1999. – Vol. 85 (6). – P. 1375–1379.
13. Zbinden G. Effects of recombinant human alpha-interferon in a rodent cardiotoxicity model / G. Zbinden // Toxicology Letters. – 1990. – Vol. 50. – P. 25–35.
14. Zheng L. Mechanisms for interferon- α -induced depression and neural stem cell dysfunction / L. Zheng, S. Hitoshi, N. Kaneko [et al.] // Stem Cell Reports. – 2014. – Vol. 3. – P. 73–84.

References

1. Beschasniy SP, Nayd'onov MM, Gasyuk OM. Reaktsiya mastotsitiv na perfuziyu sertsya rozchinom interferonu. Prirodnichiy al'manakh. Biologichni nauki: zb. nauk. prats'. 2015;22:4–11.
2. Skok VI, Shuba MF. Nervno-myshechnaya fiziologiya. K.: Vishcha shkola; 1986. 224 s.
3. Spivak NYa, Lazarenko LN, Mikhaylenko ON. Interferon i sistema mononuklearnikh fagotsitov. K.: Fitosotsiotsentr; 2002. 163 s.
4. Saakyan IR, Kamalyan RG, Gevondyan KA. Aspartataminotransferaza– effektivnyy regul'yator suksinat-zavisimogo pogloshcheniya Sa^{2+} v mitokhondriyakh serdtsa i pecheni eksperimental'nykh zhivotnykh. Doklady Akademii Nauk Armenii. 2004;104(3):234.
5. Hiramatsu S, Maruyama T, Ito H, Shimoda S, Kaji Y, Harada M. Influence of interferon therapy on signal-averaged and ambulatory electrocardiograms in patients with chronic active hepatitis. Int Heart J. 2005;46(6):1033–40.
6. Indraccolo S, Pfeffer U, Minuzzo S, Esposito G, Roni V, Mandruzzato S, Ferrari N, et al. Identification of genes selectively regulated by IFNs in endothelial cells. J Immunol. 2007;178:1122–35.
7. Ishikawa T, Kume H, Kondo M, Ito Y, Yamaki K, Shimokata K. Inhibitory effects of interferon-gamma on the heterologous desensitization of beta-adrenoceptors by transforming growth factor-beta 1 in tracheal smooth muscle. Clin Exp Allergy. 2003;33(6):808–15.
8. Kaveti P, Isom E, Schrapp K, Crawford M. Cardiomyopathy due to pegylated interferon therapy for hepatitis C. International J Intern Med. 2014;3(2):35–7.
9. Marschall Z, Scholz A, Cramer T, Schäfer G, Wiedenmann B, Höcker M, Rosewicz S, et al. Effects of interferon alpha on vascular endothelial growth factor gene transcription and tumor angiogenesis. J Natl Cancer Inst. 2003;95(6):437–48.
10. Passarella S, Atlante A, Valenti D, de Bari L. The role of mitochondrial transport in energy metabolism. Mitochondrion. 2003;2:319–43.
11. Peter J, Barnard J, Edgerton V, Gillespie C, Stempel K. Metabolic profiles of three fiber types of skeletal muscle in guinea pigs and rabbits. Biochemistry. 1972;11(14):2627–33.
12. Salman H, Bergman M, Bessler H, Alexandrova S, Djaldetti M. The effect of interferon on mouse myocardial capillaries: an ultrastructural study. Cancer. 1999;85(6):1375–9.
13. Zbinden G. Effects of recombinant human alpha-interferon in a rodent cardiotoxicity model. Toxicology Letters. 1990;50:25–35.
14. Zheng L, Hitoshi S, Kaneko N, Takao K, Miyakawa T. Mechanisms for interferon- α -induced depression and neural stem cell dysfunction. Stem Cell Reports. 2014;3:73–84.

УДК 612.173: 612.174

ВЛИЯНИЕ РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРФЕРОНА АЛЬФА НА ЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ И МЕТАБОЛИЗМ ИЗОЛИРОВАННОГО СЕРДЦА

Бесчасный С. П.

Резюме. Проведено исследование влияния рекомбинантного интерферона- $\alpha 2b$ на изолированное сердце мыши. Ретроградная перфузия сердца раствором Кребса-Хензелята с растворенным интерфе-

роном- $\alpha 2b$ (2000 ME) вызвала снижение вольтажа зубца R в момент проведения перфузии и ишемии (но при реперфузии вызвала его повышение), увеличение продолжительности интервала R-R. Вместе с тем, перфузия сердца раствором интерферона- $\alpha 2b$ сопровождалась снижением объемной скорости коронарного потока. Пропускание интерферона- $\alpha 2b$ через сердце приводит к снижению потребления миокардом глюкозы на фоне депонирования внеклеточного Ca^{2+} и усиление выхода фермента АсАт, снижение экскреции креатинина, что свидетельствует об угнетении активности КФК. Поскольку подавляющее количество КФК локализовано в мембранах митохондрий, полученные результаты свидетельствуют об ингибирующем влиянии интерферона на активность процессов транспорта макроэргических соединений в миокарде.

Ключевые слова: интерферон- $\alpha 2b$; изолированное сердце; аспаратаминотрансфераза; креатинин.

UDC 612.173: 612.174

INFLUENCE OF RECOMBINANT INTERFERON ALFA ON ELECTRIC ACTIVITY AND ISOLATED HEART METABOLISM

Beschasnyi S. P.

Abstract. It was studied an effect of recombinant interferon- $\alpha 2b$ on the isolated mouse heart. Retrograde perfusion of the heart with Krebs-Henseleit solution with dissolved interferon- $\alpha 2b$ (2000 IU) caused a decrease in the voltage of the R wave at the time of perfusion and ischemia (but when reperfusion leads it to increase), an increase the duration of the R-R interval. At the same time, perfusion of the heart with a solution of interferon- $\alpha 2b$ was accompanied by a decrease in the volume rate of the coronary flow. Passing of interferon- $\alpha 2b$ through the heart leads to a decrease in myocardial glucose consumption against the background of deposition of extracellular Ca^{2+} and an increase in the yield of the enzyme AcAt, a decrease in creatinine excretion, which indicates inhibition of CPK activity. Since the overwhelming amount of CK is localized in the mitochondrial membranes, the results which were obtained indicate an inhibitory effect of interferon on the activity of transport processes of macroergic compounds in the myocardium.

Materials and methods. Examinations were conducted on the hearts of non-linear laboratory mice ($n=20$) aged 3–4 months, with body weight 20–25 g. After conducting cervical dislocation isolated heart, which was placed in chilled ($+4^{\circ}C$) solution of Krebs-Henseleit (pH 7,3–7,4) with heparin. Immediately cannulated of the aorta, and it was begun a retrograde perfusion of the coronary blood vessels under conditions of constant pressure, 102 ± 2 mm Hg. article warm ($+37^{\circ}C$) perfusion with a solution of Krebs-Henseleit (composition of solution in mmol/l: NaCl – 118; KCl – 4.7; and $MgSO_4$ – 1.2; KH_2PO_4 – 1.2; $CaCl_2$ – 2.5); a glucose of 5.5; $NaHCO_3$ – 25). The perfusion solution was continuously saturated with carbogen (95% O_2 and 5% CO_2).

Electrical activity investigated heart in natural state and artificial stimulation was not conducted. Heart electrogram was registered during perfusion. Determination of the volume of velocity was performed of the coronary flow by measuring of the volume of flow from the coronary vessels of solution (ml/min). In the resulting perfusion, solution determined the content of calcium, creatinine, glucose, and aspartate aminotransferase (AST).

The first (control) group consisted of samples isolated heart ($n=10$), through which passed a solution of Krebs-Henseleit. The second group included ($n=10$), through which passed a solution of Krebs-Henseleit which was dissolved lyophilized preparation of recombinant interferon- $\alpha 2b$ at a concentration of 2000 IU/L.

Ischemia-reperfusion of the isolated heart, which was immersed in capacity with perfusion solution, was modelled by a complete cessation of perfusion for 20 minutes. The duration of perfusion and reperfusion was 20 minutes.

Results and discussion. A solution of interferon- $\alpha 2b$ determines changes of electrogram of isolated hearts of mice, the decrease in voltage of R-wave at the time of the perfusion and ischemia (however, during reperfusion it causes increase), the increase in the duration of R-R interval in all cases. Changes in the indices of electrogram isolated heart under the influence of interferon- $\alpha 2b$ are consistent with the decline in flow rate of the coronary flow, especially during reperfusion. Interferon- $\alpha 2b$ causes metabolic changes in the isolated heart, which is manifested by reduced consumption of glucose on the background deposition of extracellular Ca^{2+} myocardium and increased release of the enzyme AST in the perfusion solution. However, passing through the heart of the solution of interferon caused decline of creatinine excretion from the myocardium, indicating the inhibition of the activity creatine kinase. Due to the fact that an overwhelming number of creatine kinase localized in the mitochondrial membranes, the obtained results indicate the inhibitory effect of IFN on the activity transport processes of macroergic compounds in the myocardium.

Keywords: interferon- $\alpha 2b$; isolated heart; aspartate aminotransferase; creatinine.

Стаття надійшла 03.05.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК [675.83+615.22]:756.894

Годлевський П. М., *Пінчук В. Ф.

ВИКОРИСТАННЯ «ЯКІРЦІВ ПОВЗУЧИХ» В ОЗДОРОВЛЕННІ ТА ФІЗИЧНОМУ РОЗВИТКУ

Херсонський державний університет

*Національний університет водного господарства та природокористування, м. Рівне

me4eslavovi4@gmail.com

У статті запропоновано аналіз результатів застосування «якірців повзучих» народною медициною в оздоровленні та лікуванні; розглянуто використання препаратів з рослини в професійному спорті. На основі анкетування спортсменів зроблений висновок про ефективність та безпечність використання рослинних препаратів в силових видах спорту на початковому етапі тренувань. Акцентована увага на необхідності більш детального лабораторно-клінічного дослідження з сучасним обладнанням на хімічний склад та дію екстрактів з «якірців повзучих».

Ключові слова: народна медицина; оздоровлення; «якірці повзучі»; силові види спорту.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана відповідно до наукової теми дослідження «Відновлення здоров'я людей різних вікових груп шляхом фізичної реабілітації».

Постановка проблеми. Використання трав – найбільш давній і ефективний метод оздоровлення в усьому світі, який вже багато століть допомагає людству в лікуванні всіх можливих хвороб. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, від 2,5 до 5 відсотків госпіталізованих складають хворі з ускладненнями після застосування синтетичних препаратів [8]. Відродженню інтересу до фітолікування у сучасній медицині сприяє переосмислення ролі рослин, які мають малу токсичність і можливість тривалого застосування без великих побічних ефектів у лікуванні багатьох, особливо хронічних, захворювань.

Велике значення при заняттях спортом і виконанні фізичних навантажень для збільшення м'язів та витривалості, має «Трибулус» (*Tribulus*) – препарат, який виготовляється з витяжки рослини *Tribulus Terrestris*, на Херсонщині більш відомий як «якірці повзучі». Прийом витяжки з «якірців повзучих» підвищує синтез тестостерону за рахунок стимуляції роботи гіпоталамуса і гіпофіза, які збільшують вироблення лютеїнізуючого гормону, а він в свою чергу дає команду до вироблення тестостерону. Екстракт соку «якірців повзучих» – найбільш

потужний і ефективний негормональний препарат для посилення потенції, лібідо, а також засіб від чоловічого безпліддя.

Аналіз останніх досліджень та публікацій.

Дані літературних джерел [1, 3, 4, 5] свідчать, що, незважаючи на широке застосування протягом багатьох століть різноманітних препаратів і витяжок з рослини *Tribulus Terrestris*, вплив їх на фізіологічний стан людини вивчений недостатньо. Ібн Сіна використовував якірці при пухлинах і виразках, особливо при гнійних ранах ясен, як сечогінний засіб, і для видалення каменів з нирок і сечового міхура [9]. У Китаї якірці застосовують як сечогінний засіб, а в Америці – при гонорей і простудних захворюваннях [10]. Народна медицина відвар і настій трави *Tribulus Terrestris* рекомендувала як тонізуючий, послаблюючий і сечогінний засіб, при гонорей, головних болях, кон'юнктивітах [1]. Народна медицина Киргизії траву якірців застосовує як ранозагоювальний засіб, в Грузії – як сечогінний. Препарати рослини володіють протисклеротичною, жовчогінною, сечогінною, протизапальною, фунгіцидною дією, а також стимулюють секрецію шлункового соку і підсилюють перистальтику кишечника [7].

Результати хімічного аналізу свідчать, що у коренях рослини знайдені бетасітостерин, кампестерин і стигмастерин. Містяться стероїдні сапоніни (діосгенін, тріллін, діосцин, діоспонін, граціллін, протодіосцин, кікубасапонін), сапогенін, флавоноїди, алкалоїди, вітамін С, жирні кислоти (лінолінову, олеїнова, пальмітинова, стеаринова), смолисті, фарбувальні і дубильні речовини, макроелементи (K, Ca, Mg, Fe) і мікроелементи (Mn, Cu, Zn, Co, Al, Ba, Se, Ni, Sr, Cd, Pb) [7, 9].

Аж до публікації «Довідника китайських лікарських рослин і формул» доктором Хім Че Енгом в 1983 році і «Хімічного складу східних рослин» Хсю-Ченом і Хонгом в 1985 році, про *Tribulus Terrestris* було відомо дуже мало. Про лікувальні властивості цієї рослини були обізнані лише нечисленні дослідники і практикуючі медики в області східної традиційної медицини. Однак з середини 80-х років минулого сторіччя результати застосування «*Tribulus*

Terrestris» спортсменами силових видів спорту зі Східної Європи, потрапили під пильну увагу шанувальників фітнесу та бодібілдингу. Особлива зацікавленість в спорті до *Tribulus Terrestris* виникла після заяви тренерів болгарської олімпійської команди важкоатлетів в 1990-х роках, що саме Трибулус приніс успіх в досягненні збірної високих спортивних результатів [9]. Відтоді і до цього дня багато спортсменів світу використовують його, як ефективний відновлювальний засіб під час інтенсивних тренувань.

Продовжується наукова дискусія, предметом якої є дія препаратів на основі якрців повзучих на спортсменів. Активування механізмів вироблення тестостерону – найпотужнішого анаболічного гормону, стає для спортсмена одним із першорядних завдань, оскільки завдяки гормону організм швидше відновлюється та підвищує м'язову силу й витривалість [4]. А порівняння зі стероїдами не зовсім коректне, тому що ефективність якрців на порядок вище. При цьому слід зазначити, що стероїди сприяють зниженню синтезу тестостерону в організмі після їх скасування. Вживання якрців повзучих подібного впливу на організм не роблять [4]. Відповідно до проведених досліджень, прийом екстракту рослини призводить до підвищення рівня власного тестостерону на 60–70%. Також важливим фактом є те, що препарат з якрців повзучих повністю дозволений Всесвітнім антидопінговим агентством WADA. Спортсмени використовують препарат ще й тому, що він має виражену сечогінну дію, і використання його за 3 дні до змагання дозволяє позбутися від надлишку води в організмі.

Тож, **метою** нашого **дослідження** було визначити розповсюдженість якрців повзучих у Херсонській області, та визначити ефективність застосування фітотерапевтичного засобу на основі якрців при заняттях силовими видами спорту та при оздоровленні, лікуванні, реабілітації.

Методи дослідження. Аналіз літературних джерел, анкетування, оцінка самопочуття, наявність скарг, об'єктивні показники, функціональні дослідження.

Результати дослідження та їх обговорення. В експедиціях по Херсонській області було виявлено, що якрці повзучі ростуть на пісках і сухих місцях, на щербенистих і крейдованих схилах, біля доріг, на пустирях. І являють собою справжню проблему для аграріїв – мешканців краю. Як бур'ян – загроза для посівів та багачових культур, так і справжнє лихо при руху на велосипеді в період дозрівання якрців повзучих. Гострі шипи рослини пробивають шини коліс і травмують ноги при безпечному ходінні. Відзначається велика кількість їх в посівах на зрошуваних землях, на піщаних і черепашкових

узбережжях Азовського і Чорного морів. Відсутність інформації у мешканців області про корисні властивості рослини суттєво впливає на актуальність дослідження.

Низька собівартість, позитивний результат при лікуванні величезної кількості хвороб, покращення спортивних результатів безпечними для здоров'я методами, має велике значення при використанні на основі цієї рослини препаратів та витяжок.

Нетрадиційною медициною багатьох народів світу до переліку оздоровчого та лікувального застосування «якрців повзучих» входить:

попередження ішемічної хвороби, атеросклерозу судин, гіпертонічної хвороби. Як загальнотонізуючий засіб екстракт підвищує стійкість людини до фізичних і психічних навантажень, зміцнює організм в період перенесених важких захворювань, збільшує жовчовиділення, нормалізує секрецію шлункового соку, стимулює статеву активність і нормалізує рівень холестерину, знижуючи ризик серцево-судинних захворювань, протидіє процесам старіння. Соком лікуються вірусні, міхурові, алергічні та грибкові захворювання шкіри. Якрці допомагають чоловікам вилікувати безпліддя. Крім того, ця рослина нормалізує роботу нирок. Відвари з якрців виводять з організму холестерин і токсини.

Дискусійне питання ефективного застосування «якрців повзучих» в спорті, при аналізі досліджень доводить, що набагато безпечніше не вводити в організм готовий тестостерон, а допомогти виробляти його негормональними методами.

Препарат показаний не тільки чоловікам, але і жінкам, особливо після 30 років, оскільки нормалізує вироблення гіпофізом фолікулостимулюючого і лютеїнізуючого гормонів, тим самим, відновлюючи баланс синтезу естрогену, тестостерону і прогестерону.

Американське дослідження 2000 року показало, що 8-тижневе введення екстракту якрців (3,21 мг на кг маси тіла на добу) збільшило м'язову масу тіла, фізичну працездатність, витривалість у спортсменів, які займалися силовим тренінгом, в порівнянні з контрольною групою, що одержувала плацебо.

Дослідження, проведене в Австралії, показало, що щоденне вживання 450 мг екстракту якрців протягом 5 тижнів елітною групою регбістів, викликало у них приріст м'язової маси в більшій мірі, ніж у контрольній групі, де атлети не отримували екстракт.

Польське дослідження 2005 року, проведене на баскетболістах, показало, що прийом екстракту якрців молодими підготовленими спортсменами веде до збільшення концентрації тестостерону в крові, зміни структури тіла і росту сили.

Для підтвердження результатів аналізу літературних джерел та публікації було проведено добровільне анкетування спортсменів-початківців та спортсменів з досвідом тренування силовими видами спорту. В анкетах серед питань були: «Чи приймаєте Ви спортивні фармакологічні препарати». Практично всі респонденти відповіли позитивно. Відмінність виявлена в формі і змісті препаратів (харчові добавки, стероїди, інші препарати).

Із спортсменів-початківців була сформована експериментальна група, яка добровільно, після отриманої інформації про дію «якірців повзучих» вживала подрібнену висушену рослину по курсу: 4 тижні по 1 чайній ложці меленої рослини, з перервою 2 тижні, повтор 4 тижні. Якірці повзучі були заготовлені самостійно, в екологічному районі Херсонської області, відповідно до вимог народної медицини.

Обговорення. За результатами проведеного повторного анкетування було виявлено прогресування спортсменів ЕГ, які протягом курсу добро-

вільно приймали порошок меленої рослини (якірці повзучі), чим підтвердили ефективність впливу на фізіологічний стан людини. Більш вагоміші дослідження потребують коштів і становлять перспективою подальших досліджень.

Висновки. Аналіз і синтез наукових літературних джерел, ресурсів Internet, узагальнення та систематизація одержаних результатів дослідження, практичний досвід – дозволили виявити практичну цінність рослини *Tribulus Terrestris* (якірці повзучі) в оздоровленні, лікуванні та фізичному розвитку людини. Важливу роль відіграє доступність та безкоштовність заготовлення рослини. Відношення до використання препаратів на основі якірців повзучих в професійному спорті неоднозначні, що потребує детального клінічного вивчення.

Перспективи подальших досліджень полягають в клінічно-лабораторному обґрунтуванні дії екстрактів рослини «якірців повзучих» на фізіологічний стан та спортивний розвиток людини.

Література

1. Айдаева Э. М. Фармакологическая коррекция синдрома перенапряжения спортсменов комплексом препаратов антиоксидантного и иммуностимулирующего действия : автореф. дис. на соискание научной степени канд. мед. наук : спец. 14.00.25 «Фармакология, клиническая фармакология» / Э. М. Айдаева. – М., 1998. – 25 с.
2. Бароненко В. А. Здоровье и физическая культура студента: учебник / В. А. Бароненко, Л. А. Рапопорт. – М. : Альфа, 2009. – 352 с.
3. Верещагин Л. Н. Атлас травянистых растений / Л. Н. Верещагин. – К. : Юнивест Маркетинг, 2002. – 384 с.
4. Дегтярева Е. А. Перспективы использования биологических активных препаратов в спортивной медицине / Е. А. Дегтярева. – М. : 2000. – 59 с.
5. Мирзоев О. М. Применение восстановительных средств в спорте / О. М. Мирзоев. – М. : Наука-спорту, 1999. – 59 с.
6. Мешковский О. П. Належна клінічна практика / А. П. Мешковский // Фармаптека. – 2008. – № 12. – С. 13–17.
7. Atalay M. Glutathione-dependent modulation of exhausting exercise-induced changes in neutrophils function of rats / M. Atalay, P. Marnila // J. Appl. Physiol. – 1996. – Vol. 74. – P. 35–40.
8. who.int
9. <http://armsport.1bbs.info/viewtopic.php?t=50>
10. AyZdorov.ru

References

1. Aydayeva EM. Farmakologicheskaya korrektsiya sindroma perenapryazheniya sportsmenov kompleksom preparatov antioksidantnogo i immunostimuliruyushchegodeystviya [avtoreferat] M.; 1998. 25 s.
2. Baronenko VA, Rapoport LA. Zdorov'ye i fizicheskaya kul'tura studenta. M.: Al'fa; 2009. 352 s.
3. Vereshchagin LN. Atlas travyanistykh rasteniy. K.: Yunivest Marketing, 2002. 384 s.
4. Degtyareva EA. Perspektivy ispol'zovaniya biologicheskikh aktivnykh preparatov v sportivnoy meditsine. M.; 2000. 59 s.
5. Mirzoyev OM. Primeneniye vosstanovitel'nykh sredstv v sporte. M.: Nauka-sportu; 1999. 59 s.
6. Meshkovskiy O.P. Nalezhna klinichna praktika. Farmapтека. 2008;12:13–7.
7. Atalay M, Marnila P. Glutathione-dependent modulation of exhausting exercise-induced changes in neutrophils function of rats. J Appl Physiol. 1996;74:35–40.
8. who.int
9. <http://armsport.1bbs.info/viewtopic.php?t=50>
10. AyZdorov.ru

УДК [675.83+615.22]:756.894

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ «*Tribulus Terrestris*» В ОЗДОРОВЛЕНИИ И ФИЗИЧЕСКОМ РАЗВИТИИ**Годлевский П. М., Пинчук В. Ф.**

Резюме. В статье предложен анализ результатов применения «*Tribulus Terrestris*» народной медициной в оздоровлении и лечении; рассмотрено использование препаратов из растения в профессиональном спорте. На основе анкетирования спортсменов сделан вывод об эффективности и безопасности использования растительных препаратов в силовых видах спорта на начальном этапе тренировок. Акцентируется внимание на необходимости более детального лабораторно-клинического исследования с использованием современного оборудования на химический состав и действие экстрактов из «*Tribulus Terrestris*».

Ключевые слова: народная медицина; оздоровление; «*Tribulus Terrestris*»; силовые виды спорта.

UDC [675.83+615.22]:756.894

THE USE OF «*Tribulus Terrestris*» IN HEALTH IMPROVEMENT AND PHYSICAL DEVELOPMENT**Hodlevskyi P. M., Pinchuk V. F.**

Abstract. This paper proposes an analysis of the use of «*Tribulus Terrestris*» in folk medicine in the treatment and recovery and determines an area of distribution, discussed the use of drugs from the plant in professional sports. Extract juice of «*Tribulus Terrestris*» is the most powerful and effective non-hormonal drug enhancement, libido and cure for male infertility. Analysis of publications indicates that despite the widespread use of various preparations and extracts from the plant *Tribulus Terrestris*, physiological effects on the human condition have studied enough. During expeditions in Kherson region it was found that *Tribulus Terrestris* grow on sand, dry rubbly and chalky slopes, roadsides, in vacant areas. There are a large number of crops on irrigated land, and the shell on the sandy shores of the Azov and Black Seas. Lack of information on area residents about the beneficial properties of plants significantly affects the relevance of the study. Low cost, positive results in the treatment of various diseases, improve athletic performance safe health practices, it is important to use the plant-based drugs and extracts. The drug, which is made from plant extracts *Tribulus Terrestris*, in Kherson better known as «creeping yakirtsi» (*Tribulus Terrestris*) and it is important in sports and physical activity to increase muscle and endurance. Reception extracts from «*Tribulus Terrestris*» increases the synthesis of testosterone by stimulation of the hypothalamus and pituitary gland, which increases the production of luteinizing hormone, and gives the command (response) to testosterone. Based on recurrent analysis of sportsmen who took the powder «*Tribulus Terrestris*» and the efficacy of physiological condition of person has been proved. Further investigations require time and costs and it will be prospect for other investigations in this field. An analysis, received results and practical experience allowed determining practical significance of «*Tribulus Terrestris*» in health improvement, treatment and physical development. The attention of the necessity for more detailed laboratory and clinical studies with modern facilities on the chemical composition and performance of extracts from «*Tribulus Terrestris*» should be determined.

Keywords: folk medicine; health improvement; «*Tribulus Terrestris*»; power sports.

Стаття надійшла 04.05.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 612.821-057.874:616.711-007.5

Дичко О. А.

ВПЛИВ РОЗРОБЛЕНОЇ КОМПЛЕКСНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЙНОЇ ПРОГРАМИ НА РІВЕНЬ АДАПТАЦІЙНОГО НАПРУЖЕННЯ ДІТЕЙ ЗІ СКОЛІОЗОМ ВІКОМ 7–16 РОКІВ

ДВНЗ «Донбаський державний педагогічний університет», м. Слов'янськ

dichko@list.ru

У роботі представлені результати впливу розробленого комплексу реабілітаційних заходів на рівень адаптаційного напруження організму дітей, віком 7–16 років із сколіозом. Встановлено, що у дітей (хлопчиків і дівчаток) із сколіозом реабілітаційні заходи позитивно впливають на рівень адаптаційного напруження, у хлопчиків із сколіозом встановлені зони адаптаційних процесів на рівні тренувань і спокійної активації, а дівчатка за рівнем адаптаційного напруження знаходяться у зоні спокійної та у зоні підвищеної адаптаційної активності, що є позитивним прогностичним показником ефективності проведеного комплексу фізичної реабілітації.

Ключові слова: діти із сколіозом; адаптаційне напруження; клітинна реактивність організму.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом наукової теми кафедри здоров'я людини та фізичного виховання ДВНЗ «Донбаський державний педагогічний університет» «Вивчення адаптаційних реакцій організму, що формуються під впливом різноманітних факторів природи та суспільства», № державної реєстрації 0115U003314.

Постановка проблеми. Аналіз останніх досліджень і публікацій. При вирішенні питання адаптаційної напруги організму дітей у віці 7–16 років зі сколіозом, були підстави вважати, що провідну роль, крім кістково-м'язової системи, в патогенезі та розвитку грають регулюючі системи організму дітей. Це стосується ролі імунної, нервової та ендокринної систем. Свідченням цього є те, що рівень адаптаційного напруги визначається відносною кількістю імунокомпетентних клітин; лімфоцитів і сегментноядерних нейтрофільних лейкоцитів; в період адаптогенезу відзначаються істотні морфологічні та хімічні зміни в центральних і периферійних органах системи імунітету [1, 3, 4, 6].

Виходячи зі сказаного вище, представляє певний інтерес вивчення впливу органічного дефекту хребта на рівень адаптаційного спеціалізованого напруження у дітей у віці 7–16 років, які перебувають в спеціалізованій загальноосвітній санаторній школі-інтернаті. Встановлені нами зміни адаптаційного напруження, клітинної реактивності організму

та загальної імунологічної реактивності організму дітей віком 7–16 років, страждаючих сколіозом, потребують корекції. Оскільки зміни показників, що характеризують процеси пристосування, клітинну реактивність організму та загальну імунологічну реактивність, відповідають першому ступені іменних порушень, специфічних лікарських засобів не призначають, а тільки проводять постійний моніторинг за цими показниками і використовують психотерапевтичні і фізичні заходи реабілітації для покращення якості життя дітей з особливими потребами.

Мета дослідження: вивчення впливу застосування розробленого нами комплексного методу фізичної реабілітації дітей віком 7–16 років з із сколіозом на адаптаційно-компенсаторні процеси дітей.

Матеріали і методи дослідження. Базами для дослідження виступили: спеціалізована загальноосвітня санаторна школа-інтернат для дітей зі сколіозом м. Олексієво-Дружківка та загальноосвітня школа № 17 м Слов'янська Донецької області, кафедра здоров'я людини та фізичного виховання ДВНЗ «Донбаський державний педагогічний університет».

Дослідження проведено у 52 дітей у віці 7–16 років зі сколіозом (26 хлопчиків і 26 дівчаток).

Для реабілітації дітей шкільного віку із сколіозом нами був використаний метод фізичних вправ, розроблені вправи з врахуванням віку, стадії глибинних порушень показників, тощо. Спочатку визначення узагальнюють вплив на всіх дітей із сколіозом, а потім окремо на хлопчиків і дівчаток у залежності від віку [2, 5, 6].

Роботу виконували відповідно біоетичним нормам з дотриманням відповідних законів України. Всі батьки дітей дали письмову інформовану згоду на участь їх дітей в дослідженні.

Результати дослідження та їх обговорення. Як згадувалось вище провідну роль у забезпеченні пристосувальних механізмів організму суттєву роль відіграє система крові. Адаптаційна роль крові визначається, насамперед, її функцією транспорту поживних речовин і основних джерел енергії для клітин і тканин. Система крові є одним із основних найважливіших носіїв інформації про процеси, що протікають на рівні тканинних структур, а імуноком-

Таблиця 1 – Рівень адаптаційного напруження організму хлопчиків і дівчаток зі сколіозом віком 7–16 років після проведення фізичної реабілітації

Показники	Після реабілітації			До реабілітації			P1	P2
	хлопчики (n=26)	дівчатка (n=26)	P	хлопчики (n=27)	дівчатка (n=26)	P		
Адаптаційний індекс	0,46±0,05	0,44±0,04	>0,05	0,43±0,04	0,48±0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Зони адаптації								
Зони	абс.	%	абс.	%	абс.	%	P	P1 P2
Стрес	0	–	0	–	4	14,81	2 9,09	>0,05 – –
Тренування	17	65,38	14	53,85	>0,05 19	70,37	16 72,23	>0,05 >0,05 >0,05
Спокійна активація	7	26,92	9	34,62	>0,05 4	14,82	4 18,18	>0,05 >0,05 <0,05
Підвищена активація	2	7,70	3	11,53	>0,05 0	–	0 –	– – –

петентні клітини дуже чутливі до змін зовнішнього навколишнього середовища проживання і внутрішнього стану організму. Тому рівень адаптаційного напруження визначають за зміною відносної кількості лімфоцитів і моноцитів. Результати встановлення адаптаційного індексу ступеня (зони) адаптаційного індивідуального процесу у дітей віком 7–16 років із сколіозом наведені у **таблиці 1**.

За значенням адаптаційного індексу на пристосування реакції дітей шкільного віку із сколіозом проведені реабілітаційні заходи практично не впливають. Але на індивідуальну адаптаційну реакцію реабілітаційні заходи мають позитивний характер. Після проведення реабілітаційних заходів у когорті дітей із сколіозом не залишається дітей із стресовою ситуацією. Більшість дітей після проведення реабілітаційних заходів знаходяться у зоні тренувань та спокійної активації пристосувальних процесів. Але у 77% дітей сформувалося підвищення активації в адаптаційних процесах.

Актуальність адаптації цих процесів має певну залежність не тільки від статті, патологічного стану, а також і від віку. Тому нами проведені дослідження, направлені на встановлення впливу проведення фізичних реабілітаційних заходів окремо хлопчиків і дівчаток віком 7 – 10 років із сколіозом.

Результати встановлення впливу фізичних реабілітаційних заходів на рівень адаптаційного напруження дітей віком 7–10 років із сколіозом у залежності від статі наведені у **таблиці 2**.

Проведені реабілітаційні заходи у хлопчиків 7–10 років із сколіозом призводить до покращення адаптаційних процесів на 6,82% ($P>0,05$), а у дівчаток, за адаптаційним індексом, рівень адаптаційного процесу не виявлено, що дає нам можливість регулювати цей комплекс реабілітаційних фізичних заходів для використання у дітей із сколіозом у віці 7–10 років.

Розглядаючи індивідуальні пристосувальні процеси у хлопчиків із сколіозом у віці 7–10 років зауважили суттєве покращення адаптаційних процесів – у 87,50% хлопчиків встановлений рівень тренувальної зони і спокійної активації. До проведення реабілітаційних заходів у хлопчиків не було

встановлено рівня спокійної активації у жодного пацієнта із сколіозом.

Після проведених реабілітаційних заходів у дівчаток із сколіозом у віці 7–10 років не виявлено адаптаційного індексу, що характеризує стресову ситуацію. У більшості 87,50% дівчаток із сколіозом за адаптаційним індексом віднесені до зони тренувальної та спокійної активації.

Результати встановлення впливу проведеного комплексу реабілітаційних заходів у дітей із сколіозом у віці 11–14 років на адаптаційні механізми наведені у **таблиці 3**.

Проведені реабілітаційні заходи направлені на покращення пристосувальних реакцій організму дітей із сколіозом у віці 11–14 років, сприяє покращенню адаптаційних процесів як у хлопчиків (на 11,63%), так і у дівчаток (на 15,22%). Позитивна для фізичних реабілітаційних заходів встановлена також і на індивідуальну адаптаційну реакцію дітей із сколіозом у віці 11–14 років так, до реабілітаційних заходів у хлопчиків та в одній дівчинці встановлена стресова ситуація після проведених реабілітаційних заходів адаптаційного індексу, що характеризує стресовий стан, не було виявлено у жодного хлопчика та дівчинки. У більшості хлопчиків і дівчаток встановлені зони тренувань (60,0%, 50,0%) відповідно та зони спокійної активації (20,0%, 30,0%) разом з тим у 2-х (20,0%) хлопчиків і у 2-х дівчаток виявлена зона підвищеної активації, що є хорошим прогностичним показником ефективності реабілітаційних заходів.

Результати встановлення впливу фізичних реабілітаційних заходів на рівень адаптаційного напруження у дітей із сколіозом у віці 15–16 років наведені у **таблиці 4**.

Показано, що у хлопчиків віком 15–16 років із сколіозом реабілітаційні заходи позитивно впливають на рівень адаптаційного напруження. До проведення заходів у 2-х хлопчиків відмічена стресова ситуація, а після проведення реабілітаційних заходів у кожного хлопчика не встановлена стресова ситуація, що є хорошим прогностичним показником. У 75,0% хлопчиків із сколіозом встановлені

Таблиця 2 – Вплив фізичних реабілітаційних заходів на рівень адаптаційного напруження організму дітей зі сколіозом у віці 7–10 років

Показники	Зони адаптації	Після реабілітації						Діти зі сколіозом (до реабілітації)						P1	P2			
		хлопчики (n=8)			дівчатка (n=8)			P	хлопчики (n=9)			дівчатка (n=6)				P		
		абс.	%		абс.	%			абс.	%		абс.	%					
Індекс адаптації	у.о	0,47±0,02			0,44±0,01			>0,05	0,44±0,02			0,45±0,02			>0,05	<0,05	>0,05	
Зона стресу	стрес	0			0				0			1			16,67	–	–	
Реакція на тренування	тренування	5			4			50,00	>0,05	7			4			66,66	>0,05	>0,05
Зона спокійній активації	спокійна активація	2			3			37,50	>0,05	0			0			–	–	–
Зона підвищеної активації	підвищена активація	1			1			12,50	>0,05	2			1			16,67	>0,05	>0,05

Примітки: Р – ступінь достовірності розвитку між хлопчиками і дівчатками в кожній групі дітей. Р1 – ступінь розвитку між хлопчиками і дівчатками після проведених реабілітаційних заходів. Р2 – ступінь відмінності між дівчатками після проведеної реабілітації в порівнянні з дівчатками до проведення реабілітаційних заходів.

Таблиця 3 – Вплив фізичних реабілітаційних заходів на рівень адаптаційного напруження організму дітей зі сколіозом у віці 11 – 14 років

Показники	Зони адаптації	Після реабілітації						Діти зі сколіозом (до реабілітації)						P1	P2								
		хлопчики (n=10)			дівчатка (n=10)			P	хлопчики (n=9)			дівчатка (n=10)				P							
		абс.	%	%	абс.	%	%		абс.	%	%	абс.	%				%						
Індекс адаптації	у.о	0,48±0,01			0,53±0,02			<0,05	0,43±0,05			0,46±0,04			>0,05	>0,05							
Зона стресу	стрес	0			–			0	2			22,22			1	0	–	0					
Реакція на тренування	тренування	6			60,07			5	50,00			>0,05	5			55,56			6	60,07	5	50,00	
Зона спокійній активації	спокійна активація	2			20,00			3	30,00			>0,05	2			22,23			3	2	20,00	3	30,00
Зона підвищеної активації	підвищена активація	2			20,00			2	20,00			>0,05	0			–			0	2	20,00	2	20,00

Примітки: Р – ступінь достовірності розвитку між хлопчиками і дівчатками в кожній групі дітей. Р1 – ступінь розвитку між хлопчиками і дівчатками після проведених реабілітаційних заходів. Р2 – ступінь відмінності між дівчатками після проведеної реабілітації в порівнянні з дівчатками до проведення реабілітаційних заходів.

Таблиця 4 – Вплив фізичних реабілітаційних заходів на рівень адаптаційного напруження організму дітей зі сколіозом у віці 15–16 років

Показники	Зони адаптації	Після реабілітації						Діти зі сколіозом (до реабілітації)						P1	P2												
		хлопчики (n=8)			дівчатка (n=8)			хлопчики (n=13)			дівчатка (n=11)																
		абс.	%	P	абс.	%	P	абс.	%	P	абс.	%	P														
Індекс адаптації	у.о	0,46±0,01			0,47±0,02			>0,05			0,46±0,05			>0,05			>0,05										
Зона стресу	стрес	0			–			0			–			2			15,38			0	0	–					
Реакція на тренування	тренування	3			37,50			2			25,00			>0,05			7			53,85			6	3	37,50	2	25,00
Зона спокійної активації	спокійна активація	3			37,50			3			37,50			>0,05			4			30,77			3	3	37,50	3	37,50
Зона підвищеної активації	підвищена активація	2			25,00			3			37,50			>0,05			0			–			2	2	25,00	3	37,50

Примітки: Р – ступінь достовірності розвитку між хлопчиками і дівчатками в кожній групі дітей. Р1 – ступінь розвитку між хлопчиками і дівчатками після проведених реабілітаційних заходів. Р2 – ступінь відмінності між дівчатками після проведеної реабілітації в порівнянні з дівчатками до проведення реабілітаційних заходів.

зони адаптаційних процесів на рівні тренувань і спокійної активації.

У дівчаток із сколіозом у віці 15–16 років адаптаційний індекс значно покращився (зростання на 21,74%), що є свідченням ефективності проведених реабілітаційних заходів у дівчаток із сколіозом. Крім того, дещо покращуються індивідуальні адаптивні процеси у дівчаток. Більшість (75,0%) дівчаток за рівнем адаптаційного напруження знаходяться у зоні спокійної та у зоні підвищеної адаптаційної активності, що є позитивним прогностичним показником ефективності проведеного комплексу фізичної реабілітації дівчаток із сколіозом у віці 15–16 років.

Таким чином проведені фізичні реабілітаційні заходи, направлені на корекцію адаптаційних процесів в організмі дітей із сколіозом шкільного віку (7–16 років) показали помірну ефективність, яка залежить від віку дітей із сколіозом. Як правило

диференційовані реабілітаційні заходи більш ефективні у віці 15–16 років.

Висновки та перспективи подальших досліджень У шкільному віці 7–10 років для дівчат із сколіозом розроблений комплекс фізичних вправ мало впливає на покращення адаптаційних процесів, у хлопчиків такі ж реабілітаційні заходи були досить ефективними. У наступному віці (11–14 років) у дітей із сколіозом використання фізичних реабілітаційних заходів у хлопчиків і дівчаток процес відновлення рівня адаптаційного напруження проходить майже однаково. У віці 15–16 років у дівчаток із сколіозом ефективність реабілітаційних заходів дещо посилюється у порівнянні з такими процесами у хлопчиків. Ефективність проведених реабілітаційних заходів поступово і помірно підвищується із віком. Ефективність реабілітаційних заходів залежить як від віку, так і від статі.

Література

1. Баевский Р. М. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний / Р. М. Баевский, А. П. Берсенева. – М. : Медицина, 1997. – 240 с.
2. Горизонтов П. Д. Стресс и система крови / П. Д. Горизонтов, О. И. Белоусова, А. И. Федотова. – М., 1983. – 135 с.
3. Земсков А. М. Немедикаментозная иммунокоррекция / А. М. Земсков, В. М. Земсков, Ю. В. Сергеев, А. В. Караулов // Нац. академія мікології. – 2002. – С. 264.
4. Каспрук Н. А. Клітинна реактивність, рівень адаптаційного напруження, реактивна відповідь нейтрофілів периферійної крові та імунологічна реактивність організму хворих на негоспітальну пневмонію / Н. А. Каспрук, Л. І. Сидорчук, А. Ю. Михалко [та ін.] // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2012. – Т. 7, № 4. – С. 129–137.
5. Кальф-Калиф Я. Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом значении / Я. Я. Кальф-Калиф // Врачебное дело. – 1941. – № 1. – С. 31–35.
6. Сидорчук І. Й. Клітинна реактивність та рівень адаптаційного напруження організму хворих на гострий бронхіт / І. Й. Сидорчук, Н. А. Каспрук, С. А. Левицька [та ін.] // Буковинський медичний вісник. – 2015. – Т. 13, № 1 (73). – С. 150–153.

References

1. Bayevskiy RM, Berseneva AP. Otsenka adaptatsionnykh vozmozhnostey organizma i risk razvitiya zabolevaniy. M.: Meditsina; 1997. 240 s.
2. Gorizontov PD, Belousova OI, Fedotova AI. Stress i sistema krovi. M.; 1983. 135 s.
3. Zemskov AM, Zemskov VM, Sergeyev YuV, Karaulov AV. Nemedekamentoznaya immunokorreksiya. Nats. akademiya mikologii. 2002:264.
4. Kaspruk NA, Sidorchuk LI, Mikhalko AYU, Sidorchuk AS, Dovbush NM, Itodiy OA, Petelina LP, Sidorchuk IY. Klitinna reaktivnist', riven' adaptatsiynogo napruzheniya, reaktivna vidpovid' neytrofiliv periferiynoi krovi ta imunologichna reaktivnist' organizmu khvorikh na negospital'nu pnevmoniyu. Zagal'na patologiya ta patologichna fiziologiya. 2012;7(4):129–37.
5. Kal'f-Kalif YaYa. O leykotsitarnom indekse intoksikatsii i yego prakticheskome znachenii. Vrachebnoye delo. 1941;1:31–5.
6. Sidorchuk IY, Kaspruk NA, Levits'ka SA, Sidorchuk LI, Yakovets' KI, Sidorchuk AR, Sidorchuk AS. Klitinna reaktivnist' ta riven' adaptatsiynogo napruzheniya organizmu khvorikh na gostriy bronkhit. Bukovins'kiy medichniy visnik. 2015;13;1(73):150–3.

УДК 612.821-057.874:616.711-007.5

ВЛИЯНИЕ РАЗРАБОТАННОЙ КОМПЛЕКСНОЙ РЕАБИЛИТАЦИОННОЙ ПРОГРАММЫ НА УРОВЕНЬ АДАПТАЦИОННОГО НАПРЯЖЕНИЯ ДЕТЕЙ СО СКОЛИОЗОМ В ВОЗРАСТЕ 7–16 ЛЕТ

Дычко Е. А.

Резюме. В работе представлены результаты влияния разработанного комплекса реабилитационных мероприятий на уровень адаптационного напряжения организма детей в возрасте 7–16 лет со сколиозом. Установлено, что у детей (мальчиков и девочек) со сколиозом реабилитационные мероприятия положительно влияют на уровень адаптационного напряжения, у мальчиков установлены зоны адаптационных процессов на уровне тренировок и спокойной активации, а девочки по уровню адаптационного напряжения

находяться в зоні спокійної і в зоні підвищеної адаптаційної активності, що являється позитивним прогностичним показателем ефективності проведеного комплексу фізическої реабілітації.

Ключевые слова: діти со сколіозом; адаптаційне напруження; клітинна реактивність організму.

UDC 612.821-057.874:616.711-007.5

THE IMPACT OF THE COMPREHENSIVE REHABILITATION PROGRAM ON THE LEVEL OF ADAPTIVE PRESSURE OF CHILDREN WITH SCOLIOSIS OF 7–16 YEARS OLD

Dychko E. A.

Abstract. The paper concerns with the effectiveness of the developed complex of rehabilitation measures at the level of adaptive pressure of the body of children with scoliosis who are 7–16 years old. It has been found out that in children (girls and boys) with scoliosis the rehabilitation activities affect positively the level of adaptive pressure, in boys with scoliosis the areas of adaptive processes on the level of training and balanced activation have been revealed, and girls' level of adaptive pressure is located in balance and increased adaptation activity, which is a positive prognostic indicator of the efficacy of the complex of physical rehabilitation.

The *aim* of the research is to study the effect of the complex method of physical rehabilitation of children with scoliosis who are 7–16 years old on the adaptive-compensatory processes.

Materials and methods. The basic research material was done in the specialized comprehensive secondary sanatorium boarding school for children with scoliosis in Oleksievo-Druzhkivka and School № 17 in Sloviansk, Donetsk region, Department of health and physical educational in State Higher Educational Establishment «Donbas State Pedagogical University».

52 children with scoliosis were involved in the examination who were 7–16 years old (26 boys and 26 girls).

For rehabilitation of school aged children with scoliosis, it was used the method of exercises, developed according to the children's age, to the stages of defects, and other aspects. First figures indicate the general effect on all children with scoliosis, and then separately for boys and girls depending on age.

Results and discussion. The leading role in ensuring the adaptive mechanisms of the body is played by blood system. The adaptive role of blood is primarily determined by its function of transport of nutrients and the main sources of energy for the cells and tissues. Blood system is one of the most important system for information about the processes which occur at the level of tissue structure and immune cells which are very sensitive to changes of environment and to the internal state of the organism. Therefore, the level of adaptive pressure is determined by the change in the relative number of lymphocytes and monocytes.

The performed rehabilitation activities have virtually no effect on the adaptation index of the adaptation reactions of school aged children with scoliosis aged 10–16. But these rehabilitation activities have a positive influence on the individual adaptation response.

The majority of children after the rehabilitation were in the area of training and balanced activation of adaptive processes. But in 77% of children the activation of adaptation processes was increased.

The relevance of adaptation of these processes has certain dependence not only on the sex, pathological condition but also on age. Therefore, one carried out studies aimed at establishing the effect of the physical rehabilitation activities separately for boys and girls with scoliosis aged 7–10. Considering individual adaptive processes in boys with scoliosis who are 7–10 years old, a significant improvement of adaptation processes in 87.50% of boys at the level of training and balanced activation has been observed. Before the rehabilitation measures no one of the participants with scoliosis was at the level of balanced activation.

The results of the rehabilitation measures in girls with scoliosis at the age of 7–10 years demonstrate that the index of adaptation that characterizes a stressful situation is not observed. The majority of 87.50% of girls with scoliosis have been referred to the area of training and balanced activation.

The rehabilitation activities aimed at improving adaptive reactions of the organism of children with scoliosis at the age of 11–14 years contribute to the improvement of adaptation processes in boys and girls (by 15.22%).

In boys and girls with scoliosis who are 15–16 years old rehabilitation activities affect positively the level of adaptive pressure. After rehabilitation in no boy a situation of pressure was observed, and for most of the girls the level of adaptive pressure was in the quiet area and in the area of high adaptation activity, which is a positive prognostic indicator of the effectiveness of the complex of physical rehabilitation.

Conclusions and prospects for further research. The developed complex of rehabilitation exercises does not improve adaptive processes in school-girls who are 7–10 years old. In boys such rehabilitation measures were more effective. The next age group (11–14 years) presents the use of physical rehabilitation measures which is reflected in equal level of adaptive pressure. At the age of 15–16 years in girls with scoliosis the effectiveness of rehabilitation measures increased slightly compared to such processes in boys. The effectiveness of rehabilitation measures gradually and moderately increases with age. The effectiveness of rehabilitation measures depends on age and sex.

Keywords: children with scoliosis; adaptive pressure of cell reactivity.

Стаття надійшла 15.03.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 573.6:577.21-075

^{1,2}Жилкова Є. С., ¹Феськов В. О., ¹Сомова О. В., ¹Феськов О. М., ²Федота О. М.

ЕФЕКТ ФРАГМЕНТАЦІЇ ДНК У СПЕРМАТОЗОЇДАХ НА РОЗВИТОК ЕМБРІОНІВ ПРИ ВИКОРИСТАННІ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

¹Центр репродукції людини «Клініка професора Феськова О. М.»
(ТОВ «Сана-Мед», ТОВ «Сана-Лайт»)

²Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

zhilkova@feskov.com.ua

Досліджено рівень фрагментації ДНК у сперматозоїдах та зв'язок даного порушення з особливостями розвитку ембріонів, отриманих у програмах екстракорпорального запліднення від чоловіків зі зниженою фертильністю зі Східної України та Іспанії. Доведено зворотній зв'язок між рівнем фрагментації ДНК у сперматозоїдах та частотою формування бластоцист для чоловіків України ($p < 0,01$). Виявлено позитивну кореляцію між рівнем фрагментації ДНК у сперматозоїдах та частотою анеуплоїдних бластоцист, отриманих від пацієнтів з Іспанії ($p < 0,01$). Рівень фрагментації ДНК у чоловіків зі зниженою фертильністю з Іспанії значуще не відрізняється від даного показника для неплідних чоловіків зі Східної України. Високий рівень фрагментації ДНК у сперматозоїдах може бути показанням для проведення передімплантаційної генетичної діагностики при отриманні ембріонів у програмах екстракорпорального запліднення.

Ключові слова: фрагментація ДНК; ПГД; чоловіче непліддя.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами. Робота виконана у рамках НДР медичного факультету ХНУ імені В. Н. Каразіна «Генетичні передумови розвитку та корекції спадкової патології на різних етапах онтогенезу людини та тварин», № держ. реєстрації 0116U005341, 2016–2017 рр..

Вступ. В останній час значна увага в області репродуктивної медицини приділяється вивченню помилок геному батька. Допоміжні репродуктивні технології (ДРТ), такі, як стандартне екстракорпорального запліднення, і, особливо, інтрацитоплазматична ін'єкція сперматозоїдів (ІКСІ), дозволяють парам зі значними порушенням показників класичної спермограми отримати вагітність, тоді як кілька років тому ці пари були б змушені використовувати донорство сперми для того, щоб отримати дитину [1–4]. Тим не менш, можна обговорювати здатність зразків сперми низької якості до генерації ембріонів з нормальним потенціалом розвитку.

Однією з причин порушень у розвитку ембріонів на преімплантаційному етапі або вагітності, що вже наступила, є генетичні аномалії у сперматозоїдах – підвищений рівень фрагментації ДНК та хромосомні зміни [3–7]. Важливим критерієм нормального розвитку ембріону є формування бластоцисти високої морфологічної якості на п'ятий день розвитку [8, 9]. У сучасній літературі наразі триває дискусія про можливий вплив рівня фрагментації ДНК сперматозоїдів на здатність сперми до запліднення і на процеси розвитку ембріона, зокрема, на процес формування бластоцисти. Так, Zini A. (2011) показав негативний вплив підвищеної фрагментації ДНК сперматозоїдів на результат лікування непліддя подружжя за допомогою екстракорпорального запліднення [10]. Натомість, Bronet F. (2012) із співавторами не виявили зв'язку між рівнем фрагментації ДНК сперматозоїдів і частотою настання вагітності у пацієнтів у програмах ДРТ [11].

Відомо, що фрагментація ДНК у чоловічих гаметах є мультифакторіальною ознакою, тому аналіз ефекту даного порушення на фертильність чоловіків необхідно проводити у кожній окремій популяції [12–14]. У той же час, застосування допоміжних репродуктивних технологій у окремих країнах має законодавчі або релігійні обмеження, та неплідні пацієнти, що належать до певних релігійних конфесій, мають можливість пройти лікування непліддя в Україні. Результати досліджень дають змогу провести порівняльний аналіз показників пацієнтів різного походження для подальшого визначення механізмів впливу генетичних порушень у спермі на фертильність чоловіків.

Метою даної роботи стало дослідження рівня фрагментації ДНК в сперматозоїдах у чоловіків зі зниженням фертильності України та Іспанії та вивчення зв'язку фрагментації ДНК у сперматозоїдах з процесами раннього ембріогенезу у програмах екстракорпорального запліднення.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження впливу фрагментації ДНК на процеси раннього ембріогенезу проведено серед 45 неплідних

пацієнтів – 30 чоловіків Східної України (група 1) та 15 пацієнтів з Іспанії (група 2). Аналіз рівня фрагментації ДНК у сперматозоїдах виконано за допомогою методу SCD (sperm chromatin dispersion) (HaloSperm, Halotech, Іспанія). Для контрольованої стимуляції овуляції (КСВ) з метою отримання ооцитів застосовували протокол з агоністамигонадотропін-рилізінг-гормону (аГнРГ). Стимуляція овуляції займала не менш десяти днів. У день трансвагінальної пункції середній розмір фолікулів досягав 18 мм. Для підтримки лютеїнової фази були використані препарати прогестеронового ряду. Отримані зиготи і ембріони культивувалися в середовищі Global Total (Life Global Group, Бельгія) за температури 36,8–37,1°C, при рівні CO₂ 6,0–6,2%. Морфологію бластоцист оцінено за класифікацією Gardner D. K. [15]. Біопсію ембріонів для передімплантаційної генетичної діагностики (ПГД) проведено на стадії бластоцисти на 5-й та 6-й дні культивування. ПГД виконано з використанням методу секвенування нового покоління (Next Generation Sequencing, NGS) та флуоресцентної гібридизації *insitu* (FISH) з використанням ДНК-зондів CEP Y (DYZ3) Satellite III DNA Spectrum Orange, CEP X (DXZ1) Alpha Satellite DNA Spectrum Green, LSI 13 (RB-1 locus, 13q14) Spectrum Orange, CEP 16 (D16Z3) Alpha Satellite II DNA Spectrum Aqua, CEP 18(D18Z1) Alpha Satellite DNA Spectrum Aqua, LSI 21 (loci D21S259, D21S341, D21S342, region 21q22.13-q22.2) Spectrum Orange (Vysis-Abbott, США) [16, 17].

Аналіз зв'язку між рівнем фрагментації ДНК у сперматозоїдах і частотою формування бластоцист, морфологічними властивостями ембріонів та часткою анеуплоїдних бластоцист проведено за допомогою кореляційного аналізу за Спірменом. Різницю між середніми значеннями характеристик у досліджуваних групах перевірено з використанням критерія Стюдента [18].

Залежність частоти формування бластоцист від рівня фрагментації ДНК у сперматозоїдах

Група	Частота формування бластоцист, %			DFI, %	r _S	R _{кр.}	p
Загальна, N=30	Загальна, ± s _x		46,0±13,4	19,0±6,0	−0,02	0,36	>0,05
	Високої морфо- логічної якості	N±s _N	31,1±10,2	19,0±6,0	−0,59	0,47	<0,01
		%±s _%	67,9±21,0	19,0±6,0	−0,70	0,47	<0,01
до 35 років, N=15	Загальна, ± s _x		42,2±15,9	21,9±8,0	−0,14	0,52	>0,05
	Високої морфо- логічної якості	N±s _N	26,6±11,9	21,9±8,0	−0,51	0,52	>0,05
		%±s _%	60,4±22,2	21,9±8,0	−0,72	0,66	<0,01
старше 35 років, N=15	Загальна, ± s _x		49,7±10,4	16,1±3,7	0,17	0,52	>0,05
	Високої морфо- логічної якості	N±s _N	35,6±8,7	16,1±3,7	−0,56	0,52	p<0,05
		%±s _%	75,4±16,6	16,1±3,7	−0,57	0,52	p<0,05

Примітки: ЧФБ – частота формування бластоцист, DFI – рівень фрагментації ДНК у сперматозоїдах, – середнє значення, s_x– відхилення від середнього, r_s– коефіцієнт кореляції за Спірменом, p – рівень значущості.

Результати дослідження та їх обговорення.

Середній вік чоловіків зі зниженою фертильністю у загальній групі склав 38,2±6,1 років, а саме – 35,4±4,8 років у групі 1, та 44,1±5,7 років серед пацієнтів групи 2. Середній рівень фрагментації ДНК у сперматозоїдах у загальній групі чоловіків склав (19,3±6,6)%: (19,0±6,0)% серед групи неплідних вітчизняних пацієнтів та (20,0±7,5)% у пацієнтів з Іспанії. Значущої різниці між рівнем фрагментації ДНК у гаметах серед чоловіків груп 1 і 2 не виявлено (f = 43; t_{ст.} = 0,41; t_{крит.} = 2,018; p>0,05). У попередніх проведених нами дослідженнях показано, що рівень фрагментації ДНК у сперматозоїдах підвищується у чоловіків після 35 років і не відрізняється у пацієнтів у віці 35–40, 41–50 та 51–55 років. У досліджених групах значущої кореляції між частотою формування бластоцист (ЧФБ) у програмах допоміжних репродуктивних технологій та віком пацієнтів також не знайдено (r_s=0,12; r_s= –0,343; p>0,05, відповідно). Однак, окремо було розглянуто підгрупу українських чоловіків у віці старше 35 років, з огляду на результати, отримані нами у попередніх дослідженнях [19]. Нами доведено існування зворотного зв'язку між рівнем фрагментації ДНК у сперматозоїдах та показником ЧФБ у чоловіків України (r_s= –0,59, p < 0,01). Продemonстровано також негативний вплив фрагментації ДНК у чоловічих гаметах на частоту формування бластоцист високої морфологічної якості серед пацієнтів групи 1 старше 35 років (r_s= –0,56, p<0,05) (табл.). Втім, зв'язок між рівнем фрагментації ДНК у сперматозоїдах та загальною частотою формування бластоцист і часткою бластоцист високої морфологічної якості серед неплідних чоловіків Іспанії не виявлено (r_s=0,138; r_s= –0,029; p>0,05, відповідно).

Проведено передімплантаційну генетичну діагностику 77 ембріонів, отриманих у програмах екстракорпорального запліднення від 10 українських пацієнтів зі змінами у спермограмі та 15 чоловіків з порушеннями фертильності з Іспанії. При використанні ДРТ від зазначених вище пацієнтів всього було отримано 245 бластоцист – 87 бластоцист від українських чоловіків та 158 бластоцист від пацієнтів з Іспанії. Передімплантаційна генетична діагностика анеуплоїдів за хромосомами 13, 16, 18, 21, X та Y виконана мето-

дом FISH для 32 бластоцист високої морфологічної якості, отриманих від пацієнтів з України. Генетичний аналіз ембріонів на доімплантаційному етапі методом NGS проведено для 45 бластоцист високої морфологічної якості, отриманих від чоловіків з Іспанії. Біопсію проведено для бластоцист 5AA, 5AB, 5BB, 5BA за класифікацією Gardner D. K. [15]. Фото бластоцист наведено на **рис. 1**.

За результатами передімплантаційної генетичної діагностики, загальна частка анеуплоїдних бластоцист склала 49,31% ($n = 38$) – 50,0% бластоцист, отриманих від українських чоловіків ($n_1 = 16$) та 48,89% бластоцист від чоловіків з Іспанії ($n_2 = 22$). Отримані дані співставні для обох груп. Нами знайдено статистично значущу позитивну кореляцію між рівнем фрагментації ДНК у сперматозоїдах та часткою анеуплоїдних бластоцист від пацієнтів групи 2 ($r_s = 0,68$; $p < 0,01$). Значущого зв'язку між рівнем фрагментації ДНК у сперматозоїдах та часткою анеуплоїдних ембріонів для групи чоловіків зі Східної України не доведено, що, ймовірно, можна пояснити невеликою кількістю пацієнтів у цій групі.

Серед усіх виявлених хромосомних порушень у ембріонах частка анеуплоїдій за аутосомами та статевими хромосомами склала 86,8 % та 13,2 % ($n_1 = 33$, $n_2 = 5$, відповідно). Частки анеуплоїдій за аутосомами та гоносомам у ембріонах співставні у обох досліджуваних групах. Серед бластоцист з хромосомними порушеннями, отриманими від вітчизняних пацієнтів, частка анеуплоїдій за аутосомами та статевими хромосомами склала 81,25% та 18,75% ($n_1 = 13$, $n_2 = 3$, відповідно). Серед ембріонів зі змінами у каріотипі, отриманих від чоловіків з Іспанії, частка анеуплоїдій за аутосомами та статевими хромосомами склала 90,91% та 9,1%, ($n_1 = 20$, $n_2 = 2$, відповідно). У результаті генетичного аналізу бластоцист від пацієнтів зі Східної України були виявлені анеуплоїдії за аутосомами 13, 16, 18 та 21 – переважно за хромосомами 18 та 21, що склало 30,77% та 46,15%, відповідно (**рис. 2**).

Для ембріонів, отриманих від чоловіків з Іспанії, були у рівних долях встановлені анеуплоїдії за аутосомами 1, 3, 4, 5, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 21, 22.

При цьому анеуплоїдію за хромосомою 18 у ембріонах, отриманих від пацієнтів даної групи, не виявлено. Виявлено статистично значущу різницю у розподілі анеуплоїдій за досліджуваними хромосомами у ембріонах зі змінами каріотипу, отриманих від пацієнтів з Іспанії та Східної України ($df = 3$, $\chi^2_{\text{факт.}} = 18,342$, $\chi^2_{\text{крит.}} = 11,345$, $p < 0,01$). Отримана різниця пов'язана, ймовірно, з невеликою кількістю ембріонів у розглянутих групах.

Обговорення. Отримані внаслідок проведеного аналізу результати підтверджують зв'язок між рівнем фрагментації ДНК у сперматозоїдах й особливостями розвитку ембріонів, отриманих у програмах екстракорпорального запліднення у чоловіків, що має важливе практичне значення, беручи до уваги ствердження ряду авторів про залежність якості ембріонів лише від якості ооцитів [20]. Вплив підвищеного рівня фрагментації ДНК у чоловічих гаметах на виникнення анеуплоїдій у ембріонах пов'язаний, ймовірно, з порушенням розходження хромосом при утворенні зиготи у процесі формування чоловічого та жіночого пронуклеусів з послідовним об'єднанням материнських та батьківських хромосом на стадії метафази мітозу [21]. По-перше, нами продемонстровано, що рівень фрагментації ДНК у чоловіків зі зниженою фертильністю з Іспанії не відрізняється від даного показника для неплідних чоловіків зі Східної України. По-друге, частка анеуплоїдних ембріонів, отриманих при використанні допоміжних репродуктивних технологій, від чоловіків Східної України з порушеннями фертильності співставна з часткою бластоцист зі змінами каріотипу, отриманих від іспанських пацієнтів. Отже, отримані результати дозволяють використовувати для подальшого обговорення дані, отримані для представників інших країн Європи.

Висновки. Доведено зв'язок між показниками рівня фрагментації ДНК сперми і особливостями раннього розвитку ембріонів, отриманих у програмах екстракорпорального запліднення. Оцінка якості сперми чоловіків зі зниженою фертильністю є необхідним заходом перед використанням допоміжних репродуктивних технологій. Високий рівень

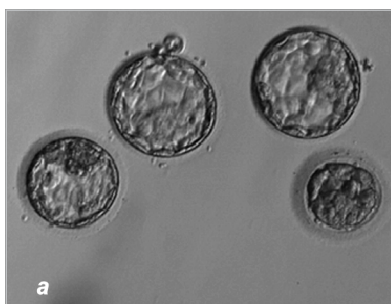


Рис. 1. Бластоцисти з різними морфологічними властивостями: **а** – бластоцисти 1AA–5AA, **б** – бластоциста 1CC.

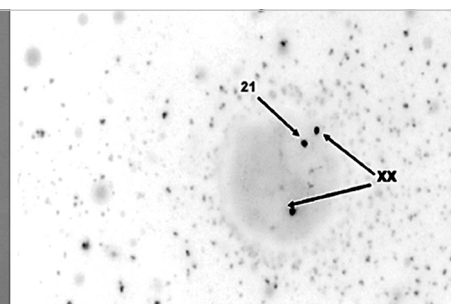


Рис. 2. Моносомія за хромосомою 21 у ядрі клітини ембріону.

фрагментації ДНК у сперматозоїдах може бути показанням для проведення передімплантаційної генетичної діагностики при отриманні ембріонів у програмах екстракорпорального запліднення.

Перспективи подальших досліджень. Актуальним є подальше вивчення впливу підвищення фрагментації ДНК у сперматозоїдах на виникнення анеуплоїдій у ембріонах, отриманих при викорис-

танні допоміжних репродуктивних технологій від чоловіків з порушеннями фертильності. Запровадження у широку практику передімплантаційної генетичної діагностики ембріонів з використанням методу секвенування нового покоління дозволить знизити репродуктивні втрати у програмах екстракорпорального запліднення.

References

1. Palermo G, Neri O, Rosenwaks Z. To ICSI or not to ICSI. *Seminars in Reproductive Medicine*. 2015;33(2):92–102.
2. Rodrigo L, Rubio C, Mateu E, Simon C, Remohi J, Pellicer A, Gil-Salom M. Analysis of chromosomal abnormalities in testicular and epididymal spermatozoa from azoospermic ICSI patients by fluorescence in-situ hybridization. *Hum Reprod*. 2004;19(1):118–23.
3. Tang SS, Gao H, Robinson WP, Ho Yuen B, Ma S. An association between sex chromosomal aneuploidy in sperm and an abortus with 45,X of paternal origin: possible transmission of chromosomal abnormalities through ICSI. *Hum Reprod*. 2004;19(1):147–51.
4. Worrlow KC, Eid S, Woodhouse D, Perloe M, Smith S, Witmyer J, Ivani K, Khoury C, Ball GD, Elliot T, Lieberman J. Use of hyaluronan in the selection of sperm for intracytoplasmic sperm injection (ICSI): significant improvement in clinical outcomes – multicenter, double-blinded and randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2013;28(2):306–14.
5. López G, Lafuente R, Checa MA, Carreras R, Brassesco M. Diagnostic value of sperm DNA fragmentation and sperm high-magnification for predicting outcome of assisted reproduction treatment. *Asian J Androl*. 2013;15(6):790–4.
6. Speyer BE, Pizzey AR, Ranieri M, Joshi R, Delhanty JDA, Serhal P. Fall in implantation rates following ICSI with sperm with high DNA fragmentation. *Hum Reprod*. 2012;25(7):1609–18.
7. Brahem S, Mehdi M, Landolsi H, Mougou S, Elghezal H, Saad A. Semen parameters and sperm DNA fragmentation as causes of recurrent pregnancy loss. *Urology*. 2011;78(4):792–6.
8. Ebner T, Moser M, Sommergruber M, Feichtinger O, Tews G. First polar body morphology and blastocyst formation rate in ICSI patients. *Human Reprod*. 2002;17(8):2415–8.
9. Fisch JD, Rodriguez H, Ross R, Overby G, Sher J. The graduated embryo score (GES) predicts blastocyst formation and pregnancy rate from cleavage – stage embryos. *Hum Reprod*. 2001;16(9):1970–5.
10. Zini A, Sigman M. Are tests of sperm DNA damage clinically useful? Pros and cons. *J Androl*. 2009;30:219–29.
11. Bronet F, Martínez E, Gaytán M, Liñán A, Cernuda D, Ariza M, Nogales M, Pacheco A, SanCelestino M, Garcia-Velasco JA. Sperm DNA fragmentation index does not correlate with the sperm of embryo aneuploid rate in recurrent miscarriage of implantation failure patients. *Hum Reprod*. 2012;27(7):1922–9.
12. Winkle T, Rosenbusch B, Gagsteiger F, Paiss T, Zoller N. The correlation between male age, sperm quality and sperm DNA fragmentation in 320 men attending a fertility center. *J Assist Reprod Genet*. 2009;26:41–6.
13. Nijs M, DeJonge C, Cox A, Janssen M, Bosmans E, Ombelet W. Correlation between male age, WHO sperm parameters, DNA fragmentation, chromatin packaging and outcome in assisted reproduction technology. *Andrologia*. 2011;43(3):174–9.
14. García-Ferreira J, Romero R, Hilario R, Dueñas-Chacón J. High levels of DNA fragmentation observed in an infertile population attending a fertility center are related to advanced paternal age. *J FertInVitro*. 2012;2:1–5.
15. Gardner DK, Sakka D, Seli E, Wells D. *Human Gametes and Preimplantation Embryos*. New York: Springer Science&Business Media; 2013. 306 p.
16. Martin J, Cervero A, Mir P, Martinez-Conejero JA, Pellicer A, Simón C. The impact of next-generation sequencing technology on preimplantation genetic diagnosis and screening. *Fertility&Sterility*. 2013;99:1054–61.
17. Treff NR, Fedick A, Tao X, Devkota B, Taylor D, Scott RT Jr. Evaluation of targeted next-generation sequencing-based preimplantation genetic diagnosis of monogenic disease. *FertilSteril*. 2013;99:1377–84.
18. Atramentova LO, Utevs'ka OM. Statistichni metodi v biologii: pidruch. dlya studentiv biolog. spets. vishchikh navch. zakladiv. Khar'kov; 2007. 286 s.
19. Fes'kov AM, Zhilkova YES, Sotnik NN, Fedota AM. Issledovaniye svyazi mezhdru narusheniyem kompaktizatsii khromatina i nalichiyem aneuploidiy v yadrah spermatozoidov u muzhchin so snizhennoy fert'il'nost'yu. *Vestnik KHNU im. V.N. Karazina. Seriya: Biologiya*. 2013;17(1056):92–8.
20. Meseguer M, Santiso R, Garrido N, Garcia-Herrero S, Remohi J, Fernandez JL. Effect of sperm DNA fragmentation on pregnancy outcome depends on oocyte quality. *Fertility&Sterility*. 2011;95:124–8.
21. Sharbatoghli M, Valojerdi MR, Amanlou M, Khosravi F, Jafar-abadi MA. Relationship of sperm DNA fragmentation, apoptosis and dysfunction of mitochondrial membrane potential with semen parameters and ART outcome after intracytoplasmic sperm injection. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;286(5):1315–22.

УДК 573.6:577.21-075

ЭФФЕКТ ФРАГМЕНТАЦИИ ДНК В СПЕРМАТОЗОИДАХ НА РАЗВИТИЕ ЭМБРИОНОВ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ**Жилкова Е. С., Феськов В. А., Сомова Е. В., Феськов А. М., Федота А. М.**

Резюме. Исследован уровень фрагментации ДНК в сперматозоидах и связь данного нарушения с особенностями развития эмбрионов, полученных в программах экстракорпорального оплодотворения от мужчин со сниженной фертильностью из Восточной Украины и Испании. Доказана обратная связь между уровнем фрагментации ДНК в сперматозоидах и частотой формирования бластоцист для мужчин Украины ($p < 0,01$). Выявлена положительная корреляция между уровнем фрагментации ДНК в сперматозоидах и долей анеуплоидные бластоцист, полученных от пациентов из Испании ($p < 0,01$). Уровень фрагментации ДНК у мужчин с пониженной фертильностью из Испании значительно не отличается от данного показателя для бесплодных мужчин с Восточной Украины. Высокий уровень фрагментации ДНК в сперматозоидах может быть показанием для проведения преимплантационной генетической диагностики при получении эмбрионов в программах экстракорпорального оплодотворения.

Ключевые слова: фрагментация ДНК; ПГД; мужское бесплодие.

UDC 573.6:577.21-075

THE EFFECT OF SPERM DNA FRAGMENTATION ON THE DEVELOPMENT OF EMBRYOS IN ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES**Zhylova Ye., Feskov V., Somova O., Feskov O., Fedota O.**

Abstract. Recently high attention in the reproductive medicine is paid to the paternal genome failures. Assisted reproductive techniques (ART) such as conventional in vitro fertilization (IVF), and especially intracytoplasmic sperm injection (ICSI), allow couples whose sperm characteristics are impaired obtaining a pregnancy, whereas a few years ago, these couples would have had to use sperm donation in order to obtain their child. One can nevertheless wonder about the capacity of poor quality sperm samples to generate embryos having normal capacities of development. Among the factors involved in the failure of obtaining embryos and/or pregnancies, the impaired sperm genome is frequently incriminated. Sperm DNA fragmentation is rather new discussible reason of male infertility. There are contradictory data about the possible influence of sperm DNA fragmentation on the sperm fertilization ability and the process of embryo development, particularly on the process of the blastocyst formation. There are data about the correlation of the sperm DNA fragmentation level and high percentage of the spontaneous miscarriages for patients included in the IVF treatment. Sperm DNA fragmentation consists of single and double stranded DNA breaks, frequently occurring in semen of subfertile patients. Despite the origin and the mechanisms responsible for such genomic anomaly are not yet clarified, it has been proposed that sperm DNA fragmentation could be a good parameter to predict the male fertility status as an alternative or in addition to poorly predictive standard parameters presently determined in routine semen analysis. Spermatogenesis is a complicated process that includes spermatozoa development and maturation. It depends on such factors as genetics, hormonal statement, environmental conditions etc. Spermatogenesis failures could lead to the formation of aneuploid sperm or sperm with the DNA damage.

The level of sperm DNA fragmentation index (DFI) and its relationship with the features of embryos' development obtained in IVF from men with reduced fertility from Eastern Ukraine and Spain were studied. The negative correlation between DFI and the blastocyst formation rates for Ukrainian men is proved ($p < 0.01$). A positive correlation was found between the level of sperm DNA fragmentation and the proportion of aneuploid blastocysts obtained from patients from Spain ($p < 0.01$). The level of DNA fragmentation in men with a reduced fertility from Spain does not significantly differ from this indicator for infertile men from Eastern Ukraine. A high level of DNA fragmentation in spermatozoa can be an indication for preimplantation genetic diagnosis in IVF.

In studies investigating the impact of sperm DNA fragmentation on reproduction, the prevailing idea is that sperm with damaged DNA, even if retaining the ability to fertilize the oocyte, affect the subsequent steps resulting in increased failure of embryo development and miscarriage. However, data on the relationship between DNA damage and ART outcome are very conflicting. The obtained data confirmed that DNA fragmentation could be one of the male infertility factor that affects the embryo development.

Keywords: DNA fragmentation; PGD; male infertility.

Стаття надійшла 14.03.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 613.954+955:373

Завадська М. М.

ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ШВИДКОСТІ ПИСЬМА У ДІТЕЙ З РІЗНИМ РІВНЕМ СФОРМОВАНOSTІ ГРАФОМОТОРНИХ НАВИЧОК

Сумський державний педагогічний університет імені А. С. Макаренка

verbenkom85@mail.ru

У статті встановлено, що серед групи хлопчиків було виявлено перевагу гальмівних процесів порівняно з дівчатками. Протилежна динаміка зафіксована у процесі збудження. Дослідження динамічного тремору в залежності від рівнів сформованості графомоторних навичок дозволило визначити, що серед дітей дошкільної та молодшої шкільної вікової групи під час перервного та безперервного письма найбільше стомлення характерне для обстежених з низьким рівнем графомоторних навичок, найменше – у дітей з високим рівнем сформованості графомоторних навичок. Розвиток рухів і формування рухових навичок залежить як від дозрівання нервово-м'язового апарату дитини, так і від змісту й будови діяльності на певному віковому етапі.

Ключові слова: діти; заклади освіти; швидкість письма; графомоторні навички; динамічний тремор.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана згідно зі спільною тематикою науково-дослідницької роботи Сумського державного педагогічного університету імені А. С. Макаренка на кафедрі медико-біологічних основи фізичної культури за темою «Фізіолого-гігієнічний супровід здоров'язбережувальної діяльності закладів освіти», № держ. реєстрації 0123U004662, 2013–2017 рр.

Аналіз основних досліджень та публікацій. Як зазначено в Державному стандарті початкової загальної освіти та Законі України «Про освіту», результатом процесу навчання дітей молодшого шкільного віку є всебічний розвиток повноцінних мовленнєвих, читацьких, обчислювальних умінь, навичок та висока ефективність навчання, що зумовлена достатнім рівнем розвитку графомоторних навичок, проблема формування яких сьогодні є актуальною [3, 4].

Як свідчать численні дослідження В. Ф. Базарного, О. Р. Лурії та М. М. Безруких, формування писемного мовлення школярів зумовлює переведення психічних процесів у дітей на вищий рівень розумового сприймання інформації. Крім того, записання писемної форми спілкування є показником

їхньої комунікативної компетентності, необхідною умовою не тільки інтелектуального, але і гармонійного зростання особистості. Фізіологічна і психічна вікова незрілість проявляється напругою організму дитини, що може призвести до зміни емоційного стану, розладів поведінки, порушення вегетативної та імунної систем, формування хронічної патології [1, 2, 5, 6].

Фізіологічною основою формування навичок письма є вчення І. П. Павлова про умовні рефлекси та утворення тимчасових нервових зв'язків у корі головного мозку. Базовою основою оволодіння письмом є формування рухових навичок [7].

Мета роботи – обґрунтувати вікові особливості швидкості письма у дітей з різним рівнем сформованості графомоторних навичок.

Матеріали і методи дослідження. У дослідженні взяли участь учні 1–2 класів (6–8 років) і діти дошкільного віку (5 років) загальноосвітніх та дошкільних навчальних закладів м. Суми.

Дослідження проведено з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.), а також наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Використовувалися гігієнічні, психофізіологічні, психологічні та методи математичної статистики.

Результати дослідження та їх обговорення. Аналізуючи характер відхилення амплітуди рухів та кутів верхньої правої кінцівки дітей за допомогою згинання руки у ліктьовому суглобі (кінематометрична методика), виявлено врівноваження процесу збудження та гальмування з віком (**рис. 1**).

Заслугує на увагу той факт, що серед групи хлопчиків було встановлено перевагу гальмівних процесів порівняно з дівчатками (29,56% та 24,43% відповідно). Протилежна динаміка зафіксована у процесі збудження (42,14% та 44,27% відповідно).

За даними проведеного дослідження встановлено, що у дітей п'яти років зафіксовано найбільшу кількість випадків, а саме 68,42% обстежених з перевагою процесів збудження та найменшу кіль-

кість дошкільнят з врівноваженням (68,42%) порівняно з іншими віковими групами ($p < 0,05$) (рис. 2).

Дослідження показало, що найбільш виражена врівноваженість збудження та гальмування зафіксована у дітей семи років (34,71% та 24,79% відповідно). Отримані результати підтверджуються тим, що остаточне формування навички письма забезпечується балансом процесів збудження і гальмування, які закріплюються поступово у період навчання письму в результаті систематичних вправ у виконанні письмових знаків і їх поєднань. Тому серед дітей восьми років зафіксовано максимальну кількість школярів з врівноваженими процесами у порівнянні з іншими (57,14%).

На рівень сформованості графомоторних навичок (ГМН) з процесом балансу збудження та гальмування вказує зворотній кореляційний зв'язок, а саме з процесом збудження у дітей ($r = -0,413$, $p < 0,001$). Отримані дані підтверджують, що у дітей з низькими рівнями ГМН спостерігається високий рівень збудження під час навчального процесу, а серед дітей з високими рівнями ГМН – високий рівень врівноваженості (91,84% та 45,5% відповідно) (рис. 3).

Характерною особливістю для низького рівня сформованості ГМН даного дитячого контингенту виявилось те, що саме в цьому рівні зафіксовано найменше значення гальмування та врівноваження (4,08% та 4,08% відповідно). Це можна пояснити тим, що причини дефектів письмової мови можуть знаходитися не лише у сфері порушення елементарних психічних процесів моторики, графомоторних координацій, ізолюючого порушення зорового та кінестетичного процесу, а також у сфері їх взаємодії, у сфері системних порушень вищих психічних процесів та їх взаємозв'язку, порушення поведінки, порушення абстрактних форм мислення.

Комплексна оцінка автоматизованості каліграфічних навичок письма дітей встановила закономірне збільшення швидкості письма з віком. Закономірно, що почерк є системою рухів, які дитина здійснює під

час виконання написання букв та елементів букв. Технічна сторона писемної мови зафіксована в рукописі системи звичайних рухів, в основі формування якої лежить письмово-рухова навичка – дія, яка характеризується високим ступенем засвоєння та відсутністю поелементної свідомої регуляції. Домінування вказаної регуляції (швидкості письма) зафіксовано серед школярів восьми років (36,35 знаків / 1 хв) порівняно із дітьми семи та шести років (33,97 знаків / 1 хв та 21,71 знаків / 1 хв відповідно, $p < 0,05$), що свідчить про сформованість графічних навичок письма з віком. Про швидкість письма дітей 5 років дані відсутні, адже саме ця вікова група вивчає і ознайомлюється з елементами букв (добуквенний період навчання).

Крім того, швидкість письма у дівчаток (32,12 знаків / 1 хв) була більшою, ніж у хлопчиків (30,10 знаків / 1 хв) ($p < 0,05$). Отримані дані можна пояснити автоматичністю виконання завдання хлопчика-

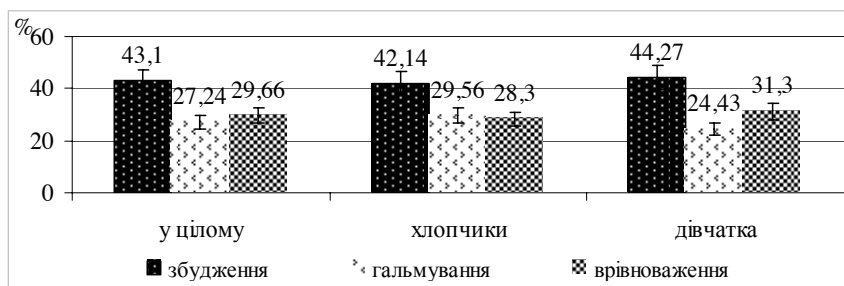


Рис. 1. Статевий розподіл дітей за балансом збудження та гальмування (%).

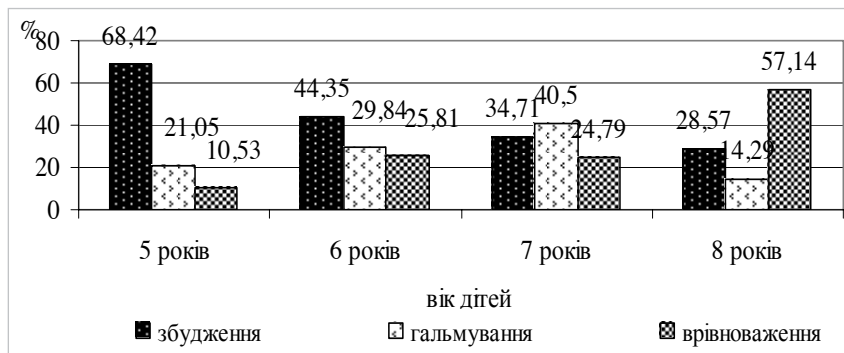


Рис. 2. Віковий розподіл дітей за балансом збудження та гальмування (%).

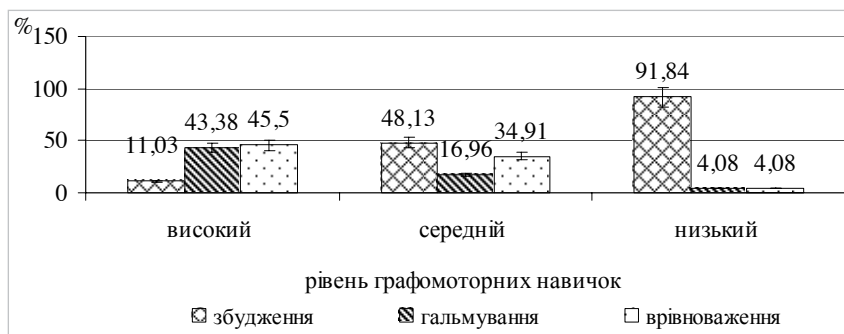


Рис. 3. Розподіл дітей з різними рівнями графічних навичок письма за балансом збудження та гальмування (%).

ми, увага яких була зосереджена на змісті тексту, а не на графічному його виконанні.

Проведений аналіз автоматизованості каліграфічних навичок письма у дітей встановив, що школярі з середніми рівнями сформованості ГМН мають більшу швидкість письма. У результаті чого діти писали швидко, але з більшими потребами свідомого та цілеспрямованого зусилля щодо вибору лексичних засобів з недотриманням граматичних та систематичних норм і правил виконання писемних знаків та букв (табл. 1). У хлопчиків найбільша швидкість виявлена у осіб з середніми рівнями ГМН і становила 31,86 знака / 1 хв, а серед дівчаток з високими рівнями сформованості ГМН (швидкість письма 33,67 знака / 1 хв).

Таблиця 1 – Показники швидкості письма за рівнем сформованості графічних навичок письма (знаків / 1 хв)

Стать, вік	Рівні сформованості графічних навичок письма		
	низький	середній	високий
у цілому n=148	23,4±2,41	31,49±3,91	30,61±3,56
хлопчики n=85	19,75±2,98*	31,86±5,14	28,42±4,75
дівчатка n=63	28,88±3,41	30,99±5,94	33,67±5,48

Примітка: * – $p < 0,05$ – вірогідні відмінності між хлопчиками та дівчатами.

Заслугує на увагу той факт, що серед обстеженого контингенту з високими рівнями ГМН було встановлено більшу швидкість письма школярів восьми років (41,2 знака/1хв) у порівнянні з іншими школярами (рис. 4).

Дану особливість цієї вікової групи можна пояснити тим, що школярі мають більший досвід накопичення рухових навичок під час виконання письмового завдання. Крім того, у даній віковій групі був відсутній низький рівень сформованості ГМН у порівнянні з дітьми семи років, тому швидкість письма становила 36 знака/1 хв. Слід відмітити, що у першокласників швидкість письма на всіх рівнях

сформованості ГМН знаходилася приблизно на одному рівні.

Отримані результати свідчать про необхідність оцінки стомлення організму дитини зі зміною видів письма безперервного та перервного. Одним з основних критеріїв прояву втоми дітей під час навчально-виховного процесу є зростання динамічного тремору, який слугує показником координаційної та просторово-часової організації рухів. Саме тремор є найточнішим індикатором діяльності психомоторної системи та характеризується високою чутливістю до змін функціонального стану дитини, уможливорює кількісну та якісну оцінку успішності виконання складних за траєкторією рухів у процесі навчальної роботи дітей. Крім того, він є високочутливим до змін функціонального стану організму дитини, оскільки формується безпосередньою участю найдосконаліших рівнів організації і регуляції психомоторики – сенсорної області кори головного мозку, яка знаходиться в асоціативному зв'язку зі всіма іншими її відділами.

Комплексна оцінка даного показника встановила, що серед дітей дошкільного та молодшого шкільного віку відбуваються стійкі процеси зниження координації рухів кисті, тобто зростання динамічного тремору під впливом різних видів письма (табл. 2). Це можна пояснити точністю диференціювання м'язових скорочень, бо саме перервне письмо для дітей дошкільного та молодшого шкільного віку є більш сприятливим, що покращує здатність до сприйняття та засвоєння темпу, амплітуди рухів складних координацій. Крім того, обумовлює формування функціональної сенсомоторної системи та взаємодії всіх аналізаторних систем організму, що у свою чергу сприяє становленню основних механізмів управління рухами під час виконання писемного завдання на початковому етапі.

Отже, вивчення розвитку динамічного тремору дітей під час уроку дозволило встановити, що рухово-координаційна діяльність дітей залежить від виду письма. Після перервного письма динамічний тремор у дітей дещо збільшується ($p > 0,05$), а після безперервного письма зростає. Отримані результати вказують на позитивний вплив перервного письма на організм дітей. При вивченні статевих особливостей динамічного тремору встановлено, що цей показник у дівчаток кращий, ніж у хлопчиків незалежно від віку та виду письма ($p < 0,05$).



Рис. 4. Швидкість письма у дітей 6–8 років з рівнем сформованості графічних навичок письма (знаків / 1 хв).

Таблиця 2 – Особливості показника динамічного тремору дітей 5–8 років з різними видами письма

Показник динамічного тремору, у.о.	Групи дітей						
	у цілому	хлопчики	дівчатка	5 років	6 років	7 років	8 років
до письма	0,11	0,12	0,09	0,18	0,13	0,08	0,07
після перервного письма	0,13	0,14	0,12	0,18	0,15	0,11	0,09
після безперервного письма	0,16	0,15	0,13	0,18	0,14	0,12	0,12

Аналіз особливостей динамічного тремору до та після письма дітей загальної групи дослідження в залежності від віку показав, що серед усіх вікових груп найкращі показники мають діти восьми років ($p < 0,01$), що є закономірним, враховуючи дозрівання мозкових структур в онтогенезі. Стомлення учнів цієї вікової групи менше після перервного письма, лише у дітей 6-ти років дещо збільшується ($p > 0,05$).

Більш детально дослідження динамічного тремору в залежності від рівнів сформованості ГМН дозволило визначити, що серед дітей дошкільної та молодшої шкільної вікової групи під час перервного та безперервного письма найбільше стомлення характерне для обстежених з низьким рівнем ГМН, найменше – у дітей з високим рівнем сформованості ГМН.

Висновки. Встановлено, що формування навички письма забезпечується балансом процесів збудження і гальмування, які закріплюються поступово у період навчання письму в результаті систематичних вправ у виконанні письмових знаків і їх поєднань.

Дослідження динамічного тремору в залежності від рівнів сформованості графомоторних навичок дозволило визначити, що серед дітей дошкільної та молодшої шкільної вікової групи під час перервного та безперервного письма найбільше стомлення характерне для обстежених з низьким рівнем графомоторних навичок, найменше – у дітей з високим рівнем сформованості графомоторних навичок.

Отже, розвиток рухів і формування рухових навичок залежить як від дозрівання нервово-м'язового апарату дитини, так і від змісту й будови діяльності на певному віковому етапі.

Перспективи подальших досліджень полягають у дослідженні адаптованості школярів до нових умов та визначенні рівнів їх готовності до навчання графомоторним навичкам. У зв'язку з цим потрібна рання діагностика дезадаптаційних проявів серед молодших школярів для проведення своєчасної корекції і профілактики відхилень у навчальній діяльності дітей.

Література

1. Базарный В. Ф. Влияние различных способов письма на функциональное состояние и развитие детей / В. Ф. Базарный, Л. П. Уфимцева // Гигиена и санитария. – 1990. – № 4. – С. 16–18.
2. Безруких М. М. Возрастная динамика и особенности формирования психофизиологической структуры интеллекта у учащихся начальной школы с разной успешностью обучения / М. М. Безруких, Е. С. Логинова // Физиология человека. – 2006. – Т. 32, №1. – С. 15–25.
3. Державний стандарт початкової загальної освіти [Електронний ресурс] // Постанова КМУ №462 від 20.04.11 року [сайт]. Доступно : http://osvita.ua/legislation/Ser_osv/17911/. – Назва з екрану.
4. Закон України «Про освіту» [Електронний ресурс] // Відомості Верховної Ради УРСР (ВВР), 1991, № 34, ст. 451 [сайт]. Доступно : <http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/1060-12/>. – Назва з екрану.
5. Лурия А. Р. Письмо и речь : Нейролингвистические исследования : учеб. пособие. для студ. психол. фак. высш. учеб. заведений / А. Р. Лурия – М. : Издательский центр «Академия», 2002. – 352 с.
6. Методики гігієнічної оцінки умов формування графічних навичок письма у дітей : метод. реком. / [уклад. : М. М. Вербенко, І. О. Калиниченко, М. Ю. Антомонов]. – Суми : СумДПУ ім. А. С. Макаренка, 2011. – 24 с.
7. Павлов И. П. Мозг и психика: Избранные психологические труды / Павлов И. П. – М. : Институт практической психологии, 1996. – 320 с.

References

1. Bazarnyy VF, Ufymtseva LP. Vliyanye razlychnykh sposobov pys'ma na funktsyonal'noe sostoyanye y razvytye detey. *Hyhyena y sanytaryya*. 1990;4:16–18.
2. Bezrukykh MM, Lohynova ES. Vozrastnaya dynamyka y osobennosty formirovaniya psykhofyzyolohycheskoy struktury yntellekta u uchashchykhsya nachal'noy shkoly s raznoy uspezhnost'yu obuchenyya. *Fyzyolohyya cheloveka*. 2006;32(1):15–25.
3. Derzhavnyy standart pochatkovoyi zahal'noyi osvity. Postanova KМУ №462 vid 20.04.11 roku. Available from: http://osvita.ua/legislation/Ser_osv/17911/.
4. Zakon Ukrayiny «Pro osvitu»/ Vidomosti Verkhovnoyi Rady URSR (VVR), 1991, № 34, st. 451. Available from: <http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/1060-12/>.
5. Lurya A. R. Pys'mo y rech': Neyrolynhvystycheskye yssledovaniya. M.: Yzdatel'sky y tsentr «Akdemyya»; 2002. 352 s.

6. Metodyky hihiyenichnoyi otsinky umov formuvannya hrafighnykh navychok pys'ma u ditey Uklad.: Verbenko MM, Kalynychenko IO, Antomonov MYu. Sumy: SumDPU im. A. S. Makarenka; 2011. 24 s.
7. Pavlov YP. Moz-h y psykhyka: Yzbrannye psykholohycheskye trudy. M.: Ynstytut praktycheskoy psykholohyy; 1996. 320 s.

УДК 613.954+955:373

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СКОРОСТИ ПИСЬМА У ДЕТЕЙ С РАЗНЫМ УРОВНЕМ СФОРМИРОВАННОСТИ ГРАФОМОТОРНЫХ НАВЫКОВ

Завадская М. Н.

Резюме. В статье установлено, что среди группы мальчиков было выявлено преимущество тормозных процессов по сравнению с девочками. Противоположная динамика зафиксирована в процессе возбуждения. Исследование динамического тремора в зависимости от уровней сформированности графомоторных навыков позволило определить, что среди детей дошкольного и младшего школьного возрастной группы во время прерывистого и непрерывного письма больше утомление характерно для обследованных с низким уровнем графомоторных навыков, меньше всего – у детей с высоким уровнем сформированности графомоторных навыков. Развитие движений и формирования двигательных навыков зависит как от созревания нервно-мышечного аппарата ребенка, так и от содержания и строения деятельности на определенном возрастном этапе

Ключевые слова: дети; учебные заведения; скорость письма; графомоторные навыки; динамический тремор.

UDC 613.954+955:373

AGE PECULIARITIES OF THE WRITING SPEED OF CHILDREN WITH DIFFERENT FORMATION LEVEL OF GRAPHOMOTOR SKILLS

Zavadskaya M. M.

Abstract. Pupils of the 1st–2nd classes (6–8 years old) and preschool children (5 years old) from were involved in the research. Hygienic, psychophysical, physiological methods and methods of mathematical statistics were used.

Development of the written (graphic) language of pupils takes the children's physiological processes to the higher level of mental perception of information. In addition, learning of written communication is an indicator of their communicative competence, which is the requirement of both intellectual and harmonic personal growth. Physiological and psychological developmental immaturity comes out in the stress of the child's organism, which may lead to emotional state changes, behavior disorder, vegetative and immune system disorders, chronic abnormalities. Analyzing the nature of movement and angular amplitude deviations of the children's top right limb by means of elbow flexion (cinematometrical methodology), balancing of inhibition and excitative processes with age was revealed.

The results are proved by the fact that the final formation of writing skills is assured by the balance of inhibition and excitative processes, which fixes gradually during the writing study, as a result of systematic exercises for graphic signs and their combinations. That is why the maximum number of pupils with the balanced processes was stated among the eight year children.

It should be noticed that the inhibition processes dominated in the group of boys as compared with girls (29,56% and 24,43% correspondingly). The excitative process was discovered to have the opposite dynamics (42,14% and 44,27% correspondingly).

The reasons of the written (graphic) language defects may be not only in the disorder of elementary psychological processes of motility, graphomotor coordination, isolating disorder of visual and kinesthetic process, but also in the process of their interaction, in the sphere of system disorders of high mental processes and their interconnection, behavioral disorders, disorders of abstract forms of thinking.

The integrated assessment of calligraphical writing skills automatization of children revealed the regular improvement of the writing skills with age. Naturally, the handwriting is a system of movements, which the child executes while writing letters and elements of letters. The technical side of the written (graphic) language is fixed in handwriting of the simple movements system, based on the writing-motor skill. It is an action characterized by the high level of digestion and lack of element-by-element conscious regulation.

The detailed study of the kinetic tremor depending on the formation level of graphomotor skills demonstrates that among the children of preschool and midchildhood age group during the discontinuous and continuous writing the maximum exhaustion was characteristic for children with low level of graphomotor skills, minimum – for those with high formation level of graphomotor skills.

Motor skills development and formation depends both on mature of the child's neuromuscular system, and on the activity's content and structure at a certain age stage.

Keywords: children; educational institutions; writing speed; graphomotor skills; dynamic tremor.

Стаття надійшла 07.04.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 546.881:577.122

Климець Г. В., Іскра Р. Я.

ВПЛИВ ЦИТРАТУ ВАНАДІЮ НА БІЛКОВИЙ ОБМІН У КРОВІ ЩУРІВ З АЛОКСАН-ІНДУКОВАНИМ ДІАБЕТОМ

Інститут біології тварин НААН, м. Львів

klimets.halyna@gmail.com

Досліджували вплив цитрату ванадію на вміст загального білка та його фракцій, сечовини та креатиніну, а також активність аспартат- і аланінамінотрансферази та лужної фосфатази в плазмі крові щурів з експериментальним діабетом. Тварини були розділені на п'ять груп: I група – контрольна, II, III, IV і V – дослідні. У тварин усіх чотирьох дослідних груп індукували експериментальний цукровий діабет. Щурам I та II-ї груп давали пити чисту воду без добавок, а тваринам III, IV і V груп протягом місяця до питної води додавали розчин цитрату ванадію в кількостях 0,125, 0,5 і 2,0 мкг V / мл води. У результаті проведених досліджень встановлено зростання рівня сечовини, активності лужної фосфатази та аспартатамінотрансферази у плазмі крові тварин II групи відносно контрольної. Вміст загального білка та α -глобулінів у II групі знижувався, в той час як концентрація β -глобулінів – підвищувалась, відносно I групи. За випоювання тваринам цитрату ванадію спостерігалось вірогідне зниження сечовини, креатиніну, активності амінотрансфераз та лужної фосфатази, порівняно з активністю у тварин II групи. Таким чином, за дії цитрату ванадію відбувається нормалізація білкового метаболізму, порушення якого виникали за експериментального цукрового діабету.

Ключові слова: цитрат ванадію; діабет; біохімічні параметри; загальний білок; фракції білка.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконувалися в рамках завдання 35.00.01.02. Ф. «Вивчити біологічні особливості дії цитратів мікроелементів в різні періоди онтогенезу тварин», № держ. реєстрації 0116U001407.

Вступ. Діабет характеризується надмірним рівнем циркулюючої глюкози внаслідок абсолютної чи відносної недостатності інсуліну. На сьогодні, люди страждають не тільки від діабету, а й від пов'язаних з ним ускладнень [9]. В організмі хворих на цукровий діабет, крім порушення обміну вуглеводів і ліпідів, інтенсифікується білковий обмін, причому процес розпаду білка відбувається швидше, ніж синтезу, що призводить до його втрат [10].

Сполуки ванадію мають здатність активувати інсуліновий сигнальний каскад через фосфорилю-

вання ключових білків цього шляху в клітинах організму [11]. Ванадій розглядається як інсулінопідсилюючий агент, у зв'язку із конкурентним гальмуванням регуляторних фосфатаз, зокрема фосфатази 1B (pp1B) за діабету. Ці фосфатази є першими ензимами в інсулін-регуляторному каскаді і є чутливими до пригнічення ванадієвмісними сполуками [4].

Метою даної роботи було дослідити особливості білкового обміну в організмі щурів з експериментальним діабетом та визначити профілактичну дію цитрату ванадію на це захворювання.

Матеріали та методи досліджень. Експерименти проводилися згідно «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001). Дослідження проведені на 40 лабораторних щурах-самцях, які перебували в умовах віварію Інституту біології тварин НААН, масою тіла від 100 до 120 г. Тварини були розділені на п'ять груп: I група – контрольна, II, III, IV і V – дослідні. Щурам I та II-ї груп давали пити чисту воду без добавок, а тваринам III, IV і V груп протягом місяця до питної води додавали розчин цитрату ванадію в кількостях 0,125, 0,5 і 2,0 мкг V/мл води. У тварин усіх чотирьох дослідних груп на тлі 24-ох годинного голодування індукували експериментальний цукровий діабет (ЦД) шляхом внутрішньоочеревинного введення 5% розчину алоксан моногідрату («Синбіас») в кількості 150 мг/кг маси тіла. В результаті вимірювання глюкози крові, зібраної з хвостової вени, за допомогою портативного глюкометра («Gamma-M») виявляли гіперглікемію. На 40 добу досліджень тварин виводили з експерименту шляхом забиття. Матеріалом для дослідження була плазма крові щурів, у якій визначали вміст загального білка методом Лоурі та його фракції методом вертикального електрофорезу [15], активності аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), лужної фосфатази (ЛФ), вміст сечовини та креатиніну – на біохімічному аналізаторі Humalyzer 2000 (Німеччина). Одержані цифрові дані обробляли статистично за допомогою комп'ютерної програми «Statistika». Для визначення вірогідних відмінностей між середніми величинами застосовували критерій Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення. Дослідження обміну білків відіграє важливу роль у порушенні функцій печінки, пов'язаної з цукровим діабетом. У результаті проведених досліджень було встановлено незначне зростання рівня сечовини в плазмі крові тварин II групи на 5,7%, порівняно з I групою (табл. 1). Вміст креатиніну в II групі, порівняно з контролем, вірогідно не змінювався, хоча є повідомлення інших авторів про зв'язок між високим рівнем сечовини, креатиніну та глюкози за розвитку діабету [13].

Активність ЛФ у плазмі крові тварин II групи збільшувалась на 51,5%, відносно I групи. Як свідчать дані літератури, за умов діабету як I, так і II типу активність ЛФ значно підвищується, проте за ЦД II типу активність ензиму є вищою, ніж за ЦД I типу, чим пояснюється печінкова дисфункція за ЦД II [12].

Виявлено зростання на 28% активності АсАТ у крові тварин II групи, порівняно із контролем. Активність АлАТ в крові щурів II групі вірогідно не змінювалася. АлАТ і АсАТ каталізують перенесення аміногруп для генерації продуктів глюконеогенезу та амінокислотного метаболізму. Зростання АсАТ і АлАТ сигналізує про розвиток ЦД. Активності печінкових ензимів γ -глутамілтрансферази, АлАТ та АсАТ корелюють один з одним [16], мають загальні генетичні взаємозалежні зміни за патологічних станів, в тому числі за діабету [12]. Можна припустити, що зв'язок між активністю АсАТ і ризиком розвитку ЦД II може бути опосередкований через вплив інших ензимів печінки [8].

У дослідженнях було встановлено, що за умови випоювання щурам цитрату ванадію спостерігалось зниження активності ЛФ в крові тварин III, IV та V груп на 31,2, 45,1 і 33,6%, АсАТ – на 18,7, 14,0 і 16,6%, АлАТ – на 14,2, 25,6 і 9,9%, а також рівня сечовини – на 6,6, 20,4 та 26,4% та креатиніну – на 13,2, 13,3 та 11,0%, порівняно з II групою (табл. 1). Отримані результати підтверджують дослідження інших авторів щодо зниження активності АлАТ у крові тварин із ЦД за дії органічних сполук Ванадію [7].

Встановлено, що вміст загального білка у крові тварин II групи з діабетом знизився на 30,5% порівняно з контрольною групою (табл. 2). Гіпопротеїнемія може бути викликана захворюваннями печінки, нирок, підшлункової залози, в тому числі за цукрового діабету [5]. За даними інших авторів зменшення кількості загального білка в плазмі крові зумовлене змінами відносних кількостей альбумінів і α -глобулінів [14]. У наших дослідженнях відносний вміст альбумінів у крові тварин II групи з діабетом, порівняно до контролю, вірогідно не змінювався.

Аналіз білкових фракцій дозволяє виявити зміни рівнів експресії деяких білків, які беруть участь в обмінних процесах, за умов запалення і оксидативного стресу, що є неодмінними супутниками діабету [2]. Зміни концентрації сироваткового альбуміну, α -, β - та γ -глобулінів є важливими діагностичними показниками метаболічних захворювань, в тому числі за цукрового діабету [1].

Таблиця 1 – Біохімічні показники плазми крові щурів ($M \pm m$, $n=8$)

Групи	Креатинін, ммоль/л	Сечовина, ммоль/л	Лужна фосфатаза, од/л	АсАТ, од/л	АлАТ, од/л
I	74,2 $\pm$ 0,19	13,2 $\pm$ 0,65	548,7 $\pm$ 38,55	190,8 $\pm$ 3,69	91,6 $\pm$ 8,75
II	74,3 $\pm$ 2,30	14,0 $\pm$ 0,1	831,6 $\pm$ 35,6**	244,0 $\pm$ 18,5**	94,6 $\pm$ 2,50
III	67,2 $\pm$ 1,69***#	13,1 $\pm$ 0,72	571,8 $\pm$ 28,38###	198,2 $\pm$ 19,6	81,1 $\pm$ 6,05
IV	66,6 $\pm$ 3,24*	11,1 $\pm$ 1,35	519,1 $\pm$ 30,65####	185,4 $\pm$ 2,0##	70,3 $\pm$ 2,37***##
V	66,1 $\pm$ 4,85	11,1 $\pm$ 1,15#	552,0 $\pm$ 55,2###	203,4 $\pm$ 12,0	85,2 $\pm$ 13,05

Примітки: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$, вірогідно відносно контролю; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$, вірогідно відносно II групи.

Таблиця 2 – Дія цитрату ванадію на концентрацію загального протеїну та його фракцій у плазмі крові щурів із експериментальним діабетом ($M \pm m$, $n=8$)

Групи	Загальний протеїн	Глобуліни, %			Альбуміни, %
		α -	β -	γ -	
I	0,151 $\pm$ 0,007	17,15 $\pm$ 0,87	30,36 $\pm$ 0,38	14,25 $\pm$ 0,361	38,24 $\pm$ 0,420
II	0,105 $\pm$ 0,017*	14,08 $\pm$ 0,971*	32,97 $\pm$ 0,760**	14,46 $\pm$ 0,422	38,49 $\pm$ 0,920
III	0,111 $\pm$ 0,008**	10,42 $\pm$ 0,910***##	30,75 $\pm$ 0,311###	15,90 $\pm$ 0,710	42,94 $\pm$ 0,50***###
IV	0,134 $\pm$ 0,019	12,58 $\pm$ 0,782***	33,83 $\pm$ 0,821***	13,88 $\pm$ 0,827	37,96 $\pm$ 0,780
V	0,106 $\pm$ 0,025	11,00 $\pm$ 0,760***#	30,43 $\pm$ 2,610	16,75 $\pm$ 0,532***##	41,82 $\pm$ 0,921**##

Примітки: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$, вірогідно відносно контролю; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$, вірогідно відносно II групи.

У дослідженнях встановлено, що в плазмі крові щурів II дослідної групи, вміст α -глобулінів знижується на 3,1%, відносний вміст β -глобулінів підвищується на 2,6%, рівень γ -глобулінів вірогідно не змінювався, стосовно контролю. У дослідженнях інших авторів виявлено значне зменшення кількості сироваткового альбуміну та зростання β -глобуліну в крові осіб з цукровим діабетом, у той час як вірогідних змін γ -глобулінової фракції не встановлено [6].

За умов випоювання щурам цитрату ванадію в плазмі крові щурів III і IV груп зростання рівня загального білка відбулося на 5,71% та 27,62%, порівняно з II групою, в той час як у V групі – вірогідно не змінювався.

Зміни у фракціях альбумінів, α -, β - та γ -глобулінів за дії ванадій цитрату відбулись незначні. Зокрема, у тварин III та V груп відбулося зростання вмісту альбуміну на 11,6% і 8,65%, відносно II групи (табл. 2). Альбумін є важливим засобом для

транспортування сполук ванадію кров'яним руслом і сприяє їх доставці до клітин-мішеней [3].

У плазмі крові тварин III, IV і V груп спостерігалося зниження α -глобулінів на 3,7%, 2,5% та 3,1% порівняно з II групою. Зниження вмісту β -глобулінів відбулося у III – на 2,2% і V – на 2,54% групах, порівняно з II групою.

Висновки. Результати проведених досліджень свідчать, що цитрат ванадію зумовлює нормалізацію білкового метаболізму, порушення якого виникають за експериментального цукрового діабету. У майбутньому він може використовуватися як препарат для профілактики і лікування діабету та припиняти ускладнення, пов'язані з білковим метаболізмом.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому плануються дослідження впливу сполук Ванадію на білковий обмін у щурів за різних фізіологічних та патологічних станів.

References

1. Bessonova EA, Kartsova LA, Shmukov AIU. Electrophoretic determination of albumin in urine using on-line concentration technique. *Journal of Chromatography A*. 2007;332:1150.
2. Corton M, Botella-Carretero J, Lopez A, Camafeita E, Millan LS, Escobar Morreale HF, Peral B. Proteomic analysis of human omental adipose tissue in the polycystic ovary syndrome using two-dimensional difference gel electrophoresis and mass spectrometry. *Human Reproduction*. 2008;23:651–61.
3. Dias M David, João PGLM Rodrigues, Neuza S Domingues, Alexandre MJJ Bonvin, Margarida CA Castro. Unveiling the interaction of vanadium compounds with human serum albumin by using 1 H STD NMR and Computational Docking Studies. *Eur J Inorg Chem*. 2013:4619–27.
4. Elchebly M, Payette P, Michaliszyn E, Cromlish W, Collins S, Loy AL, Normandin D, et al. Increased insulin sensitivity and obesity resistance in mice lacking the protein tyrosine phosphatase-1B gene. *Science*. 1999;283:1544–8.
5. Karen Kim E, Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. Protein-losing gastroenteropathy. Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2002. 810–27.
6. Kashino Harayamab T, Pakras HB, Satoh K. Preparation of membrane proteins for analysis by two-dimensional gel electrophoresis. *Journal of Chromatography B*. 2007;849:282–92.
7. Krosniak M, Francik R, Kolodziejczyk K, Wojtanowska-Kroaniak A, Tedeschi A, Petrone V, Gryboa R. Investigation of the influence of vanadium compounds treatment in NZO mice model – preliminary study. *Acta poloniae pharmaceutica – drug research*. 2014;71(2):271–8.
8. Kunutsor SK, Abbasi A, Apekey TA. Aspartate aminotransferase – risk marker for type-2 diabetes mellitus or red hering. *Front. Endocrinol*. 2014;5:189.
9. Maritim A, Sanders R, Watkins J. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *J Biochem Mol Toxicol*. 2003;17(1):24–38.
10. Nair KS Garrow JS, Ford C, Mahler RF, Halliday D. Effect of poor diabetic control and obesity on whole body protein metabolism in man. *Diabetologia*. 1983;25(5):400–3.
11. Passadouro M, Metelo AM, Melão AS, Pedro JR, Faneca H, Carvalho E, Castro MMCA. Study of the antidiabetic capacity of the VO(dmpp)2 complex. *J Inorg Biochem*. 2010;104:987–92.
12. Rahmioglu N, Andrew T, Cherkas L, Surdulescu G, Swaminathan R, Spector T. Epidemiology and genetic epidemiology of the liver function test proteins. *PLoS One*. 2009;4(2):35–44.
13. Shrestha S, Gyawali P, Shrestha R, Poudel B, Sigdel M, Regmi P, Shrestha M, Yadav BK. Serum urea and creatinine in diabetic and non-diabetic subjects. *Journal of Nepal Association for medical laboratory sciences*. 2008;9(1):11–2.
14. Venkataramana G, Indira P, Rao DVM. Changes of plasma total proteins, albumin and fibrinogen in type 2 diabetes mellitus – a pilot study. *Indian journal of basic and applied medical research*. 2013;2(7):679–85.
15. Vlizlo VV, Fedoruk RS, Ratich IB та in. Laboratorni metodi doslidzhen' u biologii, tvarinnitstvi ta veterinarniy meditsini: dovidnik. L'viv: Spolom; 2012. 764s.
16. Whitfield JB, Zhu G, Nestler JE, Heath AC, Martin NG. Genetic covariation between serum gamma-glutamyl transferase activity and cardiovascular risk factors. *Clin Chem*. 2002;48:1426–31.

УДК 546.881:577.122

ВЛИЯНИЕ ЦИТРАТА ВАНАДИЯ НА БЕЛКОВЫЙ ОБМЕН В КРОВИ КРЫС С АЛЛОКСАН-ИНДУЦИРОВАННЫМ ДИАБЕТОМ

Климец Г. В., Искра Р. Я.

Резюме. Исследовали влияние цитрата ванадия на содержание общего белка и его фракций, мочевины и креатинина, а также активности аспартат- и аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы в плазме крови крыс с экспериментальным диабетом. Животные были разделены на пять групп: I группа – контрольная, II, III, IV и V – опытные. У животных всех четырех опытных групп индуцировали экспериментальный сахарный диабет. Крысам I и II-й группы давали пить чистую воду без добавок, а животным III, IV и V групп в течение месяца к питьевой воде добавляли раствор цитрата ванадия в количествах 0,125, 0,5 и 2,0 мкг V/мл воды. В результате проведенных исследований установлено повышение уровня мочевины, активности щелочной фосфатазы и аспартатаминотрансферазы в плазме крови животных II группы относительно контрольной. Содержание общего белка и α -глобулинов во II группе снижалось, в то время как концентрация β -глобулинов – увеличивалась, относительно I группы. После выпаивания животным цитрата ванадия наблюдалось вероятное снижение мочевины, креатинина, активности аминотрансфераз и щелочной фосфатазы, по сравнению с уровнем у животных II группы. Таким образом, при действии цитрата ванадия нормализуется белковый метаболизм, нарушение которого возникает при экспериментальном сахарном диабете.

Ключевые слова: цитрат ванадия; диабет; биохимические параметры; общий белок; фракции белка.

UDC 546.881:577.122

THE EFFECT OF VANADIUM CITRATE ON THE METABOLISM OF PROTEINS IN RATS' BLOOD WITH ALLOXAN-INDUCED DIABETES MELLITUS

Klymets H. V., Iskra R. Ja.

Abstract. The effect of vanadium citrate on the content of total protein and its fractions, urea and creatinine, as well as the activity of ASAT, ALAT and alkaline phosphatase in the blood plasma of experimentally diabetic rats was studied. It is considered that vanadium salts possess insulin-like properties. The study of protein metabolism plays an important role in the violation of liver function associated with diabetes mellitus. Therefore, the aim of the studies was to find out the mechanisms of vanadium action on protein metabolism in the body of experimentally induced diabetic rats. Animals were divided into five groups: group I – control, II, III, IV and V – experimental one. Rats of the 1st and 2nd groups were given to drink clean water without additives, and animals of the 3rd, 4th and 5th groups were given to drink water with the solution of vanadium citrate for a month. Experimental diabetes mellitus by means of intraperitoneal administration of a 5% solution of alloxan monohydrate in the amount of 150 mg / kg body weight was induced in animals of all the four study groups. Hyperglycemia was revealed by the measurement of blood glucose collected from the tail vein.

The total protein was determined by Lowry's method, its fractions – by vertical electrophoresis on polyacrylamide gel plates. Determination of the content of urea, creatinine, aminotransferase and alkaline phosphatase activity was performed on a biochemical analyzer.

It was showed an increase in the level of urea, the activity of alkaline phosphatase, ASAT in the blood plasma of animals of the second in regard to the control group. There is a complex connection between the levels of liver enzymes, because they are genetically correlated with each other.

Changes in the concentration of serum albumin, α -, β - and γ -globulins are supposed to be a diagnostic index of metabolic diseases, including diabetes mellitus. The studies found that the content of total protein and α -globulins decreased in the blood plasma of rats in the second research group, while the relative content of β -globulins increased and γ -globulin did not change significantly in regard to the control.

The level of urea and creatinine in the blood plasma of rats of the 3rd, 4th and 5th groups in regard to the group the 2nd decreased. The activity of alkaline phosphatase, ACAT and ALT in the same groups in regard to the second group also decreased. In the conditions of watering vanadium citrate, in the blood plasma of rats of the 3rd and the 4th groups, the level of total protein increased, in comparison with the 2nd, while its level in the 5th group did not change reliably. Changes in the fractions of albumins, α -, β - and γ -globulins due to the effects of vanadium citrate were insignificant, however, the animals of groups of the 3rd and 5th showed a significant increase in the albumin content in regard to the 2nd group.

The results of the studies demonstrate that vanadium citrate positively influenced the rat blood biochemical parameters under study, contributed to the approach of their level to the parameters of the control group animals. Thus, vanadium citrate can halt the complications associated with protein metabolism, which occur in diabetes mellitus. In the future, studies of the effect of various vanadium compounds on protein metabolism in the body of animals under various physiological and pathological conditions are planned.

Keywords: vanadium citrate; diabetes mellitus; biochemical parameters; total protein; protein fractions.

Стаття надійшла 07.04.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 612.172.2

Коваленко С. О.

ХАРАКТЕРИСТИКА ТА ТЕОРЕТИЧНІ ОСНОВИ МЕТОДІВ АНАЛІЗУ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ

Черкаський національний університет імені Богдана Хмельницького

kovstas@ukr.net

Проведено аналіз наукових публікацій по історії розробки методів аналізу варіабельності серцевого ритму, характеристики статистичних, геометричних та спектральних методів коливань гемодинамічних показників. Проаналізовані дані відносно вимог до тривалості реєстрацій кардіоінтервалограм та відтворюваності їх характеристик.

Ключові слова: варіабельність серцевого ритму.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами. Робота виконана у рамках НДР «Індивідуальні особливості реакцій систем організму здорових людей на різноманітні навантаження», № держ. реєстрації 0109U002549.

Постановка проблеми. Загальновизнаним та аксіоматичним є положення про те, що прогрес у певних галузях науки визначає розробка методів дослідження. Сучасний етап розвитку суспільства характеризується суттєвими досягненнями у розробленні методів вивчення мікроструктури живого організму, а також стрімким розвитком та доступністю передових інформаційних технологій. Однією з сфер використання комп'ютерних технологій є оцінка біологічних ритмів і, зокрема, однієї з їх різновидів – варіабельності серцевого ритму.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Питанням розробки та інтерпретації методів дослідження варіабельності коливань хроно- та інотропної діяльності серця присвячена значна кількість оглядів [1, 4, 8, 11, 12, 15, 17, 18, 24, 27, 32, 29, 49, 58]. Разом з цим деякі аспекти досліджуваної проблеми до цього часу висвітлені недостатньо.

Мета статті – проаналізувати та узагальнити літературні джерела по методам варіабельності серцевого ритму.

Виклад основного матеріалу

Історія. Методи оцінки варіабельності серцевого ритму у вигляді пульсової діагностики з'явилися декілька тисячоліть назад [32]. Вперше явище варіабельності тривалості інтервалу часу від початку циклу одного серцевого скорочення до початку іншого описав А. Haller у 1760 році [57]. Вже у одному з перших експериментальних досліджень системи кровообігу при катетеризації артерії у коня у 1743 році S. Hales відмітив, що артеріальний тиск

змінюється періодично у відповідності до дихальних рухів [96]. У 1847 році Карл Людвіг встановив, що впродовж кожного дихального циклу частота серцевих скорочень спочатку збільшується, а потім зменшується. Такі зміни, названі дихальною синусовою аритмією, усувались перерізкою блукаючих нервів.

Існування самостійних ритмічних коливань артеріального тиску з періодом 10 секунд у експериментах на тваринах при виключеному диханні у 1865 році знайшов L. Traube [120]. Ці коливання у 1869 році E. Hering [59] назвав хвилями Траубе. Також він довів прямий зв'язок дихання з коливаннями артеріального тиску, названими хвилями Герінга. У 1876 році S. Mayer [95] дослідив коливання артеріального тиску з більшим періодом, ніж дихальні – хвилі Майєра.

Повільні коливання тривалостей інтервалу R-R були відкриті у 1932 році A. Fleisch, R. Beckmann [52]. Ці автори обчислювали середню тривалість інтервалу R-R за кожен дихальний цикл та будували графік змін цього показника з часом. В результаті виявлені хвилеподібні коливання частоти серцевих скорочень тривалістю 60–80 сек. Кожна з таких хвиль переривається більш швидкими (з періодами біля 10 сек та 15–25 сек), але менш глибокими коливаннями. Було показано, що у положенні стоячи відносна потужність повільних хвиль зростає.

За думкою Л. М. Макарова [15] «В середині 20 віку у медицині відбувся революційний перелом, пов'язаний з появою принципово нових методів дослідження. Історично це було пов'язано з перерозподілом потужного інтелектуального потенціалу вчених та інженерів після Другої світової війни з військових потреб на мирні. Особливо значним був прогрес у галузі кардіології». Одним з представників такого «великого вибуху» у електрокардіографії був Норман Джефрі Холтер [63], котрий запропонував та реалізував методику тривалого запису ЕКГ, заклавши таким чином, поряд з іншими можливостями такого методу, і можливість оцінки хвилових змін частоти серцевих скорочень.

У 60-х роках двадцятого століття В. В. Парін з співавторами [21] висунули концепцію про систему

кровообігу як індикатора адаптаційних реакцій цілісного організму. Найбільш доступним методом оцінки стану регуляторних процесів у серцево-судинній системі визнаний аналіз варіабельності серцевого ритму. Поштовхом до розвитку цих методик стала необхідність поточного контролю стану організму космонавтів [7, 20].

Яблучанський М. І. з співавторами [32] вважають, що революційним етапом у застосуванні аналізу варіабельності серцевого ритму у клінічній практиці стали 80-ті роки двадцятого століття. На початку цього десятиліття до вивчення періодичних процесів у гемодинаміці були застосовані спектральні методи [33], а наприкінці – доведено, що знижена варіабельність серцевого ритму є надійним предиктором смертності після перенесеного інфаркту міокарду [26, 71, 86].

В цей же період часу почався серійний випуск приладів Finapres для безперервної неінвазивної реєстрації артеріального тиску. Принцип такої реєстрації базується на технології, запатентованій у 1969 році чеським фізіологом J Peňáz, яка полягає у фотоплетизмографічній оцінці об'єму артеріальних судин пальця та використання відслідковуючої системи для створення навколо пальця тиску, що протидіє розтягнню цих артеріальних судин. У результаті тиск у манжеті починає повторювати зміни тиску у артерії. За допомогою приладів Finapres можна оцінювати хвилову структуру коливань артеріального тиску та чутливість барорефлексу в основному з такою ж точністю, як і при катетеризації артеріальних судин [83, 117]. У US National Library of Medicine на даний момент (квітень 2017 року) існує 800 посилань на дослідження, виконані з використанням такої технології.

Статистичні та геометричні методи. Згідно Стандартів виміру, фізіологічної інтерпретації та клінічного використання варіабельності серцевого ритму Європейського Кардіологічного Товариства та Північно-Американського товариства стимуляції та електрофізіології 1996 року [58] методи визначення ВСР поділяються на наступні: методи часової області, до котрих відносять статистичні та геометричні, а також методи частотної області.

Часовий аналіз базується на застосуванні статистичних методів до обрахунку певної кількості інтервалів R-R з наступною фізіологічною та клінічною інтерпретацією отриманих даних [15, 24, 85]. Основними його показниками для відносно коротких записів є середнє значення всіх інтервалів R-R у вибірці (M), стандартне відхилення (SDNN), квадратний корінь середньої квадратів різниці між суміжними інтервалами R-R (rMSSD), пропорція різниць між суміжними інтервалами R-R, що більше 50 мс (pNN50). Згідно класичної інтерпретації, при

стандартній реєстрації у спокої всі ці показники збільшуються при посиленні парасимпатичних впливів та зменшуються при активації симпатичного тону [54]. Hill L. K., Siebenbrock A. [60] показано, що rMSSD може давати більш надійну оцінку парасимпатичного тону, ніж спектральні характеристики коливань T-R-R, внаслідок меншої залежності від параметрів зовнішнього дихання.

При здійсненні геометричних методів аналізу ритму серця не тільки визначаються статистичні показники ВСР, а і проводиться їх візуальне представлення. Існує три підходи до аналізу ВСР за допомогою геометричних методів: 1) виміри параметрів безпосередньо з побудованих геометричних фігур; 2) апроксимація патерну серцевого ритму через побудову геометричних фігур та математичне перетворення з наступною інтерпретацією; 3) безпосередній опис та інтерпретація форми побудованих геометричних фігур серцевого ритму [84]. Основним методом геометричного аналізу є побудова та аналіз гістограм серцевого ритму. Перевагою геометричних методів є відносна нечутливість до аналітичної якості серії інтервалів R-R, недоліком – необхідність достатньої кількості реалізацій для побудови геометричної моделі [87].

До статистичних методів аналізу ВСР відноситься і метод варіаційної пульсометрії школи професора Р. М. Баєвського [3]. При використанні варіаційної пульсометрії розраховуються наступні основні параметри: 1) мода (Mo) – значення інтервалу R-R у максимальному розряді гістограми; 2) амплітуда моди (aMo) – відсотковий вміст кардіоінтервалів у максимальному розряді гістограми по відношенню до всієї вибірки; 3) дельта X – різниця між максимальним та мінімальним значеннями інтервалу R-R у вибірці. Показано, що Mo та aMo відображають активність симпатико-адреналової системи, а дельта X – рівень парасимпатичної регуляції. З даних параметрів здійснюється розрахунок основного інтегрального показника – індексу напруження [2].

Методи спектрального аналізу. Різні методи спектрального аналізу варіабельності серцевого ритму застосовуються, починаючи з кінця 60-х років [69]. Багаточисельними дослідженнями показано, що в спектрі, отриманому при аналізі коротких записів (від 2 до 5 хвилин) показників центральної гемодинаміки розрізняють три головних компоненти: дуже низьких частот (VLF) – менше 0,04 Гц; низьких частот (LF) – від 0,04 до 0,15 Гц; високих частот (HF) – від 0,15 до 0,4 Гц [94, 104, 113, 117]. Розподіл потужності та центральна частота у кожному з цих діапазонів не є постійними, можуть варіювати та не співпадати для хвилових змін різних показників [6, 11, 14, 19, 22, 53, 55].

Більшість авторів [28, 58] вважає, що менш всього ясна фізіологічна сутність компонента VLF. Так, В. М. Хаютин та Е. В. Лукошкова [29] нараховують не менше 11 гіпотез виникнення цих хвиль. За їх думкою, таке велике число може бути як ознакою великої кількості причин, що визначають такі коливання, так і відсутності підстав для будь-яких ґрунтовних гіпотез. Крім цього, основну частину потужності спектру в цьому діапазоні складає негармонійний компонент [58].

За думкою групи експертів Російської Федерації [2] потрібно обмежувати діапазон VLF до 0,015 Гц. Це обумовлено тим, що при аналізі 5-хвилинних стандартних записів надійно можна визначати тільки коливання з періодом в 3–4 рази меншим, ніж тривалість реєстрації. Також ці автори наголошують на тому, що структура серцевого ритму включає не тільки коливальні компоненти, але і неперіодичні фрактальні компоненти. Походження цих компонентів пов'язують з багаторівньовим та нелінійним характером процесів регуляції серцевого ритму та наявністю перехідних процесів. В той же час D. R. Brown et al. [39] вважають перспективним вивчення хвильових процесів артеріального тиску у діапазоні дуже низьких частот. Існують об'єктивні дані, що свідчать про обумовленість частини потужності спектру коливань інтервалу R-R впливом ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [119].

У науковій літературі походження хвиль серцевого ритму у діапазоні 0,15–0,4 Гц (HF) трактується майже однозначно. Ці хвилі є відображенням дихальної синусової аритмії [80, 102]. При електричній стимуляції вагуса, блокаді мускарінових рецепторів, ваготомії показано, що еферентна вагусна активність є важливою складовою високочастотної компоненти коливань інтервалу R-R [34, 88, 105]. Однак існує думка про комплексну природу високочастотних коливань [91]. Appel M. L. et al. [34] висунули гіпотезу про те, що високочастотний компонент представлений як у вагусному, так і в симпатичному еферентному імпульсі, але високочастотний симпатичний ритм практично зовсім знищується низькими пропускними можливостями передачі симпатичних впливів. Це припущення підтверджується і повідомленням Introna N. з співавт. [65]. Так, у пацієнтів з спинальною анестезією розповсюдження спинального блоку досягало високих грудних сегментів (вище Т3) та спостерігалось зниження варіабельності не тільки у діапазоні низьких, але і високих частот.

В той же час у дослідях на котах Ю. Р. Шейх-Заде та ін. [30] після повної денервації серця на спектрограмі серцевого ритму завжди визначається дихальний пік, що свідчить про здатність сино-

атріального вузла змінювати свою автоматію під впливом на нього дихальних коливань венозного повернення крові.

З'ясовано, що осциляції ударного об'єму крові чи систолічного артеріального тиску у даному діапазоні залежать від дихальних рухів, їх глибини [38, 73, 109]. Амплітуда цих хвиль у великій мірі залежить від рівня рідини в організмі [124].

Генез низькочастотних хвиль серцевого ритму більш складний. Більшість авторів вважає, що їх потужність (чи нормалізована потужність) відображає активність симпатичного відділу вегетативної нервової системи [68, 82, 90, 98, 115], інші схиляються до думки про наявність як симпатичних так і парасимпатичних впливів у формуванні цих коливань [33, 34]. Показана наявність у цьому частотному діапазоні двох піків спектральної щільності, що можуть мати різні механізми походження [77].

Існує декілька гіпотез механізмів виникнення низькочастотних хвиль серцевого ритму та артеріального тиску [29, 91]. Основна гіпотеза полягає в тому, що такі коливання є наслідком періодичного підсилення та послаблення потоку сигналів артеріальних барорецепторів в такт хвилям артеріального тиску третього порядку [29]. При цьому, під час підвищення артеріального тиску барорецепторні сигнали уповільнюють частоту серцевих скорочень, а при зниженні – прискорюють. Тривалість періоду таких коливань (8–12 секунд) визначається сумою затримок у часі процесів у еферентній гілці рефлекторної барорецепторної дуги [37, 46].

В той же час компонент LF збільшується в умовах емоційного стресу чи фізичного навантаження, коли підвищується тиск, а барорефлекторна імпульсація підвищується [93]. В умовах експериментальної регіонарної ішемії міокарду собак при відсутності змін артеріального тиску потужність повільних хвиль збільшується [108]. Такі зміни можуть бути наслідком підвищення вмісту норадреналіну у крові. Це підтверджується вимірами, проведеними під час хірургічної операції у хворих на феохромоцитому. При цьому рівень концентрації норадреналіну у плазмі крові корелював з потужністю низькочастотної компоненти спектру інтервалу R-R ($r=0,68$) [115]. Втім, у спокої в вимірах на здорових особах та у особах з порушеннями автономної нервової системи виявлено переважає барорефлекторного механізму [98].

За думкою Janssen B. J. A. et al. [66] довгі хвилі також можуть виникати внаслідок ритмічності міогенних реакцій артеріол. Myers C. W. et al. [101] показано, що симпатичні впливи модулюють хвилі Майєра через зміни опору периферійних судин.

Інша група гіпотез підтримує ідею центрогенного походження повільних хвиль частоти серцевих

скорочень. Існують дані про ритмічну активність симпатичних та парасимпатичних кардіомоторних нейронів стовбура мозку з періодом біля 10 секунд [41, 107]. Inoue K. et al. [64] спостерігали відсутність LF компонента у хворих з квадриплегією. Це було пояснено руйнуванням нервових шляхів, що передають ритми від головного мозку до спинного. Однак у деяких пацієнтів з такими порушеннями спостерігались повільні хвилі артеріального тиску та інтервалу R-R [56, 72]. Guzzetti S. et al. [56] ці явища були інтерпретовані як прояв спинальної ритміки, що впливає на синусову пейсмерну активність та судинний фон.

В спостереженнях R. L. Cooley et al. [43] на двох хворих з важкою формою серцевої недостатності з імплантованим штучним лівим шлуночком показано, що до операції будь-які хвилі у спектрах інтервалу R-R, артеріального тиску та частоти дихання були відсутні. У одного хворого через місяць, а у другого – через 15 місяців повторили дослідження спектрів коливань. У спектрі артеріального тиску повільні коливання були відсутні, а у спектрі інтервалу R-R власного спорожненого серця вони з'явилися і стали «виразними та домінуючими».

Отже, походження як високочастотних, і тим більш низькочастотних хвиль серцевого ритму має складний багатокомпонентний характер, що обумовлюється за думкою A. Malliani [91] їх складною центрально-периферійною організацією.

Виходячи з цього дискусійним є питання про застосування методів аналізу варіативності серцевого ритму для точної оцінки вегетативного балансу регуляції серцевої діяльності. Італійський вчений A. Malliani [88, 90, 104] відстоює положення про можливість точної оцінки «симпатико-парасимпатичного балансу» за допомогою показників спектру інтервалів R-R. При цьому ключовим є положення, що хвилі LF визначаються тільки симпатичними впливами, а HF – парасимпатичними, зміни тону двох ланок вегетативної нервової системи відбуваються реципрокно.

Це не підтверджується дослідженнями з блокадою М-холінорецепторів на людях та собаках, в котрих усувається не тільки дихальні, але і довгі хвилі серцевого ритму [33, 72, 94, 105]. Не знайдено взаємозв'язку між викидом норадреналіну при стимуляції м'язів та спектральною потужністю на частоті 0,1 Гц [70]. Не підтримує теорію «симпатико-парасимпатичного балансу» на основі як власних експериментальних даних, так і аналітичного огляду літератури D. L. Eckberg [51].

За думкою Ю. Р. Шейх-Заде з співавт. [31] на серцевий ритм симпатична нервова система може діяти через парасимпатичні терміналі, змінюючи частоту їх пакетних імпульсів. Разом з цим у більш

пізній публікації Ю. Р. Шейх-Заде з співавт. [30], базуючись на результатах гострих досліджень на котах доводить, що варіабельність серцевого ритму «відображає вельми специфічну взаємодію міо-генного, симпатичного та парасимпатичного механізмів, направлену на економізацію серцевої діяльності, але не відображає баланс тонічних впливів екстракардіальних нервів».

В той же час при гравітаційних навантаженнях, які градуально збільшувались (пасивна ортостатична проба) за даними спектрального аналізу серцевого ритму, спостерігається перерозподіл вегетативного балансу у бік переважання його симпатичної ланки, що в певній мірі є підтвердженням теорії A. Malliani [61, 99]. Зміни співвідношення адреналін/норадреналін у сечі 13 плавців впродовж семи тижнів тренувань позитивно корелювали зі зрушеннями індексу LF/HF ($r=0,42$, $p<0,03$) [35]. При стресових впливах збільшується нормалізована потужність хвиль серцевого ритму у діапазоні низьких частот [47].

Руткай-Недецьки І. [23] вважає, що критика цього підходу не повинна відкидати можливу користь розрахунку співвідношення LF/HF для характеристики стану регуляції серцево-судинної системи. Втім потрібно більш критично відноситись до фізіологічної інтерпретації його змін.

Показано, що суттєвий вплив на перерозподіл потужності коливань інтервалу R-R може здійснювати звичайна частота дихання людини. При низьких частотах дихання дихальні хвилі можуть зміщуватись у діапазон низьких частот серцевого ритму [74, 76].

Оцінювати симпатовагальний баланс можна і за амплітудою хвиль артеріального тиску чи ударного об'єму крові у різних частотних діапазонах, котрі модулюються різними факторами [123]. При цьому можна обійти спірні питання, що виникають при аналізі коливань інтервалу R-R. Так, у дослідженнях на спонтанно гіпертензивних щурах та щурах лінії Вістар-Кіото показано, що потужність спектру артеріального тиску у діапазоні низьких частот обумовлена модуляціями вегетативної нервової системи і, зокрема, симпатичними впливами через α_1 -адренорецептори [45]. У вимірах варіабельності систолічного тиску на людях з пошкодженнями спинного мозку виявлено, що при розривах вище сегменту Т3 потужність хвиль Майєра зменшується та змінюється нормальна їх реакція на ортостатичну пробу [100]. Portier H. et al. [106] у дослідженнях на бігунах після 3 тижнів відпочинку та 12 тижнів тренувань на витривалість з'ясували, що симпатовагальний баланс можна оцінювати по змінам та співвідношенню потужності коливань артеріального тиску у діапазонах низьких та високих частот.

Втім, на хвильові процеси у артеріальному тиску може впливати не тільки коливання серцевого викиду, а і модуляція тону периферійних судин симпатичними нервами [110], активністю системи NO [5, 42].

Liu H. et al. [81], Bar K.J. et al. [36] вважають, що варіативність ударного об'єму крові та артеріального тиску дає дещо іншу інформацію про активність автономної нервової системи, ніж аналіз змін тривалості інтервалу R-R. Цей висновок базується на відсутності вірогідних кореляцій між потужностями у однакових діапазонах коливань різних показників та їх змінах при блокадах М-холіно та β -адренорецепторів, аналізу зв'язків їх параметрів із діаметром зіниці та його реакцією на світло. Spadacini G. et al. [118] при стимуляції каротидного синусу створенням від'ємного тиску у спокої спостерігали підвищення потужності повільних хвиль як ЧСС, так і АТ та швидких хвиль АТ. А при фізичному навантаженні подібний вплив підвищував тільки потужність осциляцій АТ у діапазоні низьких частот. Разом з тим за результатами досліджень Коваленко С. О. [75] показано, що визначення крос-спектральної потужності коливань ударного об'єму крові та ЧСС у діапазоні 0,04–0,15 Гц може бути цінним показником оцінки функціонального стану серцево-судинної системи.

Хвильову структуру серцевого ритму можна досліджувати і за допомогою аутокореляційного аналізу [2, 9]. Втім, при змінах частоти періодичного процесу аутокореляційний аналіз може нічого не показати, хоча скрита ритміка має місце [25].

Для аналізу змін форми спектру тривалостей інтервалу R-R, а також закономірностей їх трансформації при різних впливах В. М. Ільїним та ін. [11] запропоновано застосовувати структурно-лінгвістичний метод, що дозволяє спростити опис цих змін, зберігаючи при цьому найбільш важливі властивості інформації. Згідно іншого методичного підходу запропоновано, навпаки, проводити аналіз методом медіанної спектрограми за рахунок більшої деталізації частотних характеристик ВСР [13].

Тривалість реєстрації ритмограм. Важливою і дискусійною є проблема визначення оптимального часу реєстрації та аналізу ритмограм. Стандартними є 5-хвилинні реєстрації [2, 58]. Разом з тим відмічається, що збільшення періоду реєстрації дозволяє зробити аналіз більшої кількості рівнів регуляції [2, 11]. Втім експерти American College Cardiology та American Heart Association рекомендують використовувати спектральний аналіз тільки для оцінки коротких 5-хвилинних періодів запису [44].

Зарубін Ф. Е. [10] вважає, що довжина запису повинна відповідати хоча б 10 тривалостей хвиль

найбільш низькочастотної досліджуваної компоненти, а, з іншого боку не повинна бути дуже тривалою для забезпечення стабільності часового ряду. Тому для оцінки HF потрібний запис тривалістю одна хвилина, а LF – біля двох хвилин. Шейх-Заде Ю. Р. з співавт. [31] доводять, що 2-хвилинний запис цілком достатній для аналізу ВСР, а при рекомендованому 5-хвилинному записі зростає її спотворення випадковими факторами, одним з котрих є глотально-серцевий рефлекс [28].

За результатами досліджень В. А. Машина [16] коректну оцінку більшості показників ВСР можна проводити при тривалостях записів 256 ± 32 кардіоінтервали. Однак для досліджень VLF, SDNN та показників, що пов'язані з ними (cV, aMo, IN), потрібний запис більшої тривалості.

Разом із цим, для точної оцінки показника ди-хальної синусової аритмії у молодих людей за даними А. Schafer, K. W. Kratky [113] цілком достатньою є реєстрація та аналіз більше 1 хвилини. Втім у людей похилого віку точність оцінки ДСА при цьому невисока.

Показано, що зі зменшенням довжини запису загальна дисперсія ВСР зменшується, тому порівняння різних по довжині вибірок за цим показником є некоректним [111].

Повторюваність характеристик ВСР. Об'єктивність будь-якого методу дослідження перевіряється повторюваністю результатів отриманих на одному і тому ж об'єкті, їх стабільністю. За думкою Р.М.Баєвського і ін. [2] функціональний стан різних ланок регуляції постійно змінюється і при повторних дослідженнях ВСР неможливо отримати повністю ідентичні результати. Багаточисельними дослідженнями показано [58], що показники ВСР швидко відновлюються до базисної лінії після короточасних зрушень, викликаних помірними навантаженнями.

При порівнянні результатів спектрального аналізу ВСР по 2-хвилинним записам ЕКГ, проведених на 63 особах з перервою у 1 та 2 тижні, показано, що коефіцієнт кореляції між значеннями показників складав більше ніж 0,5 [114]. Високий ступінь зв'язку ($R=0,51-0,93$) при повторних (через 2 тижні) вимірюваннях спектральних компонентів варіативності частоти серцевих скорочень та артеріального тиску знайдений у осіб з розривами спинного мозку [48]. Рівень барорефлекторної чутливості, що оцінювався крос-спектральним методом по когерентності між коливаннями кардіоінтервалу та систолічного артеріального тиску у діапазоні 0,067–0,133 Гц, на 116 молодих чоловіках показав високий рівень відтворюваності при триразових повторних вимірах з інтервалом у один тиждень [67]. Maestri R. et al. [83] при повторних вимірюваннях парамет-

рів спонтанної барорефлекторної чутливості на 44 здорових чоловіках і 57 – із інфарктом міокарду знайшли їх добру повторюваність.

BCP може контролюватись генетичними факторами. Так, у щурів лінії Август потужність коливань інтервалу R-R в спокої значно менше, а артеріального тиску – більше, ніж у щурів популяції Вістар [5]. При цьому за даними спектрального аналізу серцевого ритму у щурів лінії Август симпатичний тонус більший, а парасимпатичний – менший.

При дослідженні BCP у 30 пар монозиготних та 32 пар дізиготних близнюків з'ясовано, що за сімейними впливами розрізнялись всі показники BCP ($p < 0,001$) [122]. По більшості параметрів часових показників, але не частотних показників, відмінності між монозиготними близнюками були вірогідно меншими, ніж між дізиготними.

Uusitalo A. L. et al. [121] проводили аналіз 5-хвилинних ЕКГ-записів в положенні лежачи на 208 парах (з них 104 – здорових) монозиготних та 296 парах (з них 173 – здорових) дізиготних близнюків чоловічої статі середнього віку. З'ясовано, що генетичні фактори обумовлюють 31–57% варіації BCP, хронічні хвороби – 4%, індекс маси тіла, споживання кави, паління, вживання медикаментів – 1–11%. Не було знайдено жодного поведінкового фактора, котрий суттєво впливав би на BCP.

На 772 здорових близнюках та дітях з однієї сім'ї проводили амбулаторне моніторування ЕКГ впродовж 24 годин. Показаний вірогідний генетичний внесок у SDNN та rMSSD, що складав від 35% до 48% [78].

У вимірюваннях на 322 Квебекських 5-місячних близнюках показано, що HF-компонент BCP обумовлюється екологічними та генетичними факторами, LF-компонент – частково сімейними та екологічними впливами. Генетичні впливи на HF більші у дівчат, ніж у хлопців [50].

Busjahn A. et al. [40] при аналізі вимірювань параметрів BCP, рівня ангіотензиногену та стану ангіотензинперетворюючого гену на 95 парах моно-

зиготних та 46 парах дизиготних близнюків знайшли, що параметри BCP обумовлюються генетичною варіабельністю. При цьому генотип із пошкодженням ангіотензинперетворюючого гену корелював з підвищенням рівня BCP.

Знайдено внесок генетичних факторів і при змінах спектральних компонентів серцевого ритму на розумові навантаження. Генетично обумовлений при цьому був середньочастотний компонент (близько 0,1 Гц) спектрограми коливань інтервалу R-R [79]. У дослідженнях M. V. Hojgaard et al. [62] також показано достатньо високу відтворюваність спектральної компоненти барорефлексу при проведенні повторних досліджень BCP та варіативності артеріального тиску на 14 особах у положенні лежачи та зміні положення тіла. Загальна варіативність як коливань інтервалу R-R, так і артеріального тиску відтворювалась у меншому ступені.

Висновок. Таким чином, проведена значна кількість досліджень варіабельності частоти серцевих скорочень як у людей так і у тварин. Однак на сьогодні відсутні єдині норми значень спектральних складових цих показників, що пов'язано з багатьма факторами: неоднорідністю досліджуваних вибірок, застосуванням різних методів спектрального аналізу, недотриманням стандартних умов при вимірюваннях. Разом з цим практично не приділяється увага аналізу міжіндивідуальної девіантності показників хвильової структури серцевого ритму та їх реактивності на навантаження, що може приводити до помилкової оцінки результатів вимірювань.

Мало публікацій присвячено вивченню коливань ударного об'єму крові у здорових людей і тим більше крос-спектральному аналізу цього показника зі змінами тривалості інтервалу R-R.

Тому аналіз літератури вказує на необхідність **подальших досліджень** як методичних, так і теоретичних аспектів варіабельності серцевого ритму, їх індивідуальних особливостей у здорових людей.

References

1. Aksenov VV. Methodical bases of cybernetic analysis of cardiac rhythm. In : Rhythm of heart at sportsmen Ed RM Baevskiy, RE Motylyanskaya. M, FiS; 1986:20–42. (in Russ)
2. Baevskiy RM, Ivanov GG, Chireykin LV, Gavrilushkin AP, Dovgalevskiy PYa, Kukushkin YuA, Mironova TF, et al. Analiz variabelnosti serdechnogo ritma pri ispolzovanii razlichnykh elektrokardiograficheskikh sistem (metodicheskie rekomendatsii). Vestnik aritmologii. 2001;24:65–87. (in Russ)
3. Baevskiy RM, Kirillov OI, Kletskin SZ. Matematicheskiy analiz izmeneniy serdechnogo ritma pri stresse. M;1984. 219 s. (in Russ)
4. Baevskiy RM, Nikulina GA. Holterovskoe monitorirovanie v kosmicheskoy meditsine: analiz variabelnosti serdechnogo ritma. Vestnik aritmologii. 2000;16:6–16. (in Russ)
5. Belkina LM, Tarasova OS, Kirillina TN, Usacheva MA. Farmakologicheskiy analiz spektrov variabelnosti parametrov gemodinamiki u kryis s razlichnoy ustoychivostyu k povrezhdayushchim faktoram. Mater IV Vserossiyskoy konf «Mehanizmy funktsionirovaniya vistseralnykh sistem». 2005;SPb:38–9.

6. Vorobyov KP. Reaktivnist' do hiperoksiyi pry porushennyakh vehetativnoho rehulyuvannya. *Fiziologichnyy zhurnal*. 1999;3:96–102. (in Ukr)
7. Voskresenskiy AD, Venttsel MD. Primenenie metodov korrelyatsionnogo analiza dlya izucheniya reaktsiy serdechno-sosudistoy sistemy cheloveka v kosmicheskom polete na korable «Voshod-1». *Kosmicheskie issledovaniya*. 1965;3(6):927–34. (in Russ)
8. Dabrovski A, Dabrovski B, Piotrovich R. Sutochnoe monitorirovanie EKG. M, Medpraktika; 2000. 208 s. (in Russ)
9. Dembo AG, Zemtsovskiy EV. Sportivnaya kardiologiya. L, Meditsina; 1989. 464 s. (in Russ)
10. Zarubin FE. Variabelnost serdechnogo ritma: standartyi izmereniya, pokazateli, osobennosti metoda. *Vestnik aritmologii*. 1998;10:25–30. (in Russ)
11. Ilin VN, Batyrbekova LM, Kurdanova MH, Kurdanov HA. Ritmokardiograficheskie metody otsenki funktsionalnogo sostoyaniya organizma cheloveka. M, Ilekso; Stavropol, Servis-shkola; 2003. 80 s. (in Russ)
12. Karp VP, Katinas GS. Opyit i perspektivy ispolzovaniya matematicheskikh metodov v hronobiologicheskikh issledovaniyakh. V kn.: *Hronobiologiya i hronomeditsina*. Pod red FI Komarova, SI Rapoport. M, Triada-H; 2000:168–194. (in Russ)
13. Kovalenko SO. Regulatory rhythms of haemodynamics and their individual features at people. Sc d dis. Cherkasy; 2009. 372 s. (in Ukr.)
14. Kovalenko SO, Kudiy LI. Heart Rate Variability. Methodical aspects. 2016. Cherkasy, Cherkas'kyy natsional'nyy universytet im B Khmel'nyts'koho; 2016. 298 p. (in Ukr.)
15. Makarov LM. Holterovskoe monitorirovanie. (Rukovodstvo dlya vrachey po ispolzovaniyu metoda u detey i lits molo-dogo vozrasta). M, Medpraktika; 2000. 214 s. (in Russ)
16. Mashin VA. Nestatsionarnost i dlitelnost vremennogo ryada serdechnogo ritma pri diagnostike funktsionalnykh sostoy-anii. *Biofizika*. 2007;52(2):344–54. (in Russ)
17. Mironova TF, Mironov VA. Klinicheskiy analiz volnovoy struktury sinusovogo ritma serdtsa (Vvedenie v ritmokardio-grafiyu i atlas ritmokardiogramm). Chelyabinsk; 1998. 162 s. (in Russ)
18. Mihaylov VM. Variabelnost ritma serdtsa: opyt prakticheskogo primeneniya metoda. Ivanovo, Ivanovskaya gosu-darstvennaya meditsinskaya akademiya; 2003. 290 s. (in Russ)
19. Nesterov VP, Nesterov SV. Novyye vozmozhnosti pulsometricheskoy otsenki haraktera vegetativnoy regulatsii ser-dechno-sosudistoy sistemy cheloveka. Materialy IV Vserossiyskoy konferentsii «Mehanizmy funktsionirovaniya vistseralnykh sistem». 2005;SPb:168–9. (in Russ)
20. Parin VV, Baevskiy RM, Gazenko OG. Dostizheniya i problemy sovremennoy kosmicheskoy kardiologii. *Kardiologiya*. 1965;5(3):3–12. (in Russ)
21. Parin VV, Baevskiy RM, Gazenko OG, Volkov YuN. Kosmicheskaya kardiologiya. L, Meditsina; 1967. 225 s. (in Russ)
22. Ragozin AN. Informativnost spektralnykh pokazateley variabelnosti serdechnogo ritma. *Vestnik aritmologii*. 2001;22:37–40. (in Russ)
23. Ruttkay-Nedetskiy I. Problemy elektrokardiologicheskoy otsenki vliyaniya vegetativnoy nervnoy sitemy na serdtse. *Vestnik aritmologii*. 2001;22:56–60. (in Russ)
24. Ryabiykina GV, Sobolev AV. Variabelnost ritma serdtsa. M, Starko; 1998. 200 s. (in Russ)
25. Serdtse i sport. Ocherki sportivnoy kardiologii. Pod obsch red VL Karpmana, GM Kukolevskogo. M, Meditsina; 1968. 518 s. (in Russ)
26. Sokolov SF, Malkina TA. Klinicheskoe znachenie otsenki variabelnosti ritma serdtsa. *Serdtse*. 2002;1(2):72–5. (in Russ)
27. Fleyshman AN. Variabelnost ritma serdtsa i medlitelnyie kolebaniya gemodinamiki (nelineynyye fenomeny v klinicheskoy praktike). Novosibirsk, izd. Sibirskogo otdeleniya RAN; 2009. 185 s. (in Russ)
28. Hayutin VM, Bekbosyynova MS, Lukoshkova EV. Tahikardiya pri glotanii i spektralnyiy analiz kolebaniy chastoty sokrascheniy serdtsa. *Byul Eksperim Biol Med*. 1999;127:620–4. (in Russ)
29. Hayutin VM, Lukoshkova EV. Kolebaniya chastoty serdtsebiteniy: spektralnyiy analiz. *Vestnik aritmologii*. 2002;26:10–8. (in Russ)
30. Sheyh-Zade YuR, Muhambetaliev GH, Cherednik IL. Funktsionalnyiy smysl variabelnosti serdechnogo ritma. Mater V Vserossiyskoy konferentsii «Mehanizmy funktsionirovaniya vistseralnykh sistem». 2007;SPb:355–6. (in Russ)
31. Sheyh-Zade YuR, Skibitskiy VV, Kathanov AM, Sheyh-Zade KYu, Suhomlinov VV, Kudryashov EA, Cherednik NL, et al. Alternativnyiy podhod k otsenke variabelnosti serdechnogo ritma. *Vestnik aritmologii*. 2001;22:49–55. (in Russ)
32. Yabluchanskiy NI, Martynenko AV, Isaeva AS. Osnovy prakticheskogo primeneniya neinvazovnoy tehnologii issledo-vaniya regulatorynykh sistem cheloveka. Harkiv, Osnova; 2000. 88 s. (in Russ)
33. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, et al. Power spectrum analysis of the heart rate fluctuation: a quantative probe of beat to beat cardiovascular control. *Science*. 1981;213:220–2.
34. Appel ML, Berger RD, Saul GP, Smith JM, Cohen RJ. Beat to beat variability in cardiovascular variables: noise or music? *J Am Coll Cardiol*. 1989;14:1139–48.
35. Atlaoui D, Pichot V, Lacoste L, Barale F, Lacour JR, Chatard JC. Heart rate variability, training variation and perform-ance in elite swimmers. *Int J Sports Med*. 2007;28(5):394–400.

36. Bär KJ, Schulz S, Koschke M, Harzendorf C, Gayde S, Berg W, Voss A, et al. Correlations between the autonomic modulation of heart rate, blood pressure and the pupillary light reflex in healthy subjects. *J Neurol Sci.* 2009;279(1–2):9–13.
37. Bernardi L, Passino C, Spadacini G, et al. Arterial baroreceptors as determinants of 0.1 Hz and respiration-related changes in blood pressure and heart rate spectra. In: *Frontiers of blood pressure and heart rate analysis.* Amsterdam, IOS Press; 1997:241–52.
38. Bouteau N, Tavernier B. Stroke volume variation as an indicator of fluid responsiveness. *Anesth Analg.* 2004;98(1):278–9.
39. Brown DR, Cassis LA, Silcox DL, Brown LV, Randall DC. Empirical and theoretical analysis of the extremely low frequency arterial blood pressure power spectrum in unanesthetized rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;291:H-2816–24.
40. Busjahn A, Voss A, Knoblanch H, Knoblanch M, Jeschke E, Wessel N, Bohlender J, et al. Angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen gene polymorphisms and heart rate variability in twins. *Am J Cardiol.* 1998;81(6):755–60.
41. Cevese A, Grasso R, Poltronieri R, Schena F. Vascular resistance and arterial pressure low-frequency oscillations in the anesthetized dog. *Am J Physiol.* 1995;268(1):H.7–16.
42. Chowdhary S, Ng GA, Nuttall SL, Coote JH, Ross HF, Townend JN. Nitric oxide and cardiac parasympathetic control in human heart failure. *Clin Sci (Lond).* 2002;102(4):397–402.
43. Cooley RL, Montano N, Cogliati C, et al. Evidence for a central origin of low-frequency oscillation in RR-interval variability. *Circulation.* 1998;98:556–61.
44. Crawford MH, Bernstein SJ, Deedwania PC, DiMarco JP, Ferrick KJ, Garson A jr, Green LA, et al. ACC/AHA guidelines for ambulatory electrocardiography: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the Guidelines for Ambulatory Electrocardiography). *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:912–948.
45. Dabire H, Lacolley P, Chaouche-Teyara K, Fournier B, Safar ME. Relationship between arterial distensibility and low-frequency power spectrum of blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2002;39(1):98–106.
46. De Boer RW, Karemaker JK, Strackee J. Hemodynamic fluctuations and baroreflex sensitivity in humans: a beat-to-beat model. *Am J Physiol.* 1987;253(3):650–7.
47. Dishman RK, Nakamura Y, Garsia ME, Thompson RW, Dunn AL, Blair SN. Heart rate variability, trait anxiety, and perceived stress among physically fit men and women. *Int J Psychophysiol.* 2000;37(2):121–33.
48. Ditor DS, Kamath MV, Macdonald MJ, Bugaresti J, McCartney N, Hicks AL. Reproducibility of heart rate variability and blood pressure variability in individuals with spinal cord injury. *Clin Auton Res.* 2005;15(6):387–93.
49. Drenjancevic I, Grizelj I, Harsanji-Drenjancevic I, Cavka A, Selthofer-Relatic K. The interplay between sympathetic overactivity, hypertension and heart rate variability (review, invited). *Acta Physiol Hung.* 2014 Jun;101(2):129–42.
50. Dubreuil E, Ditto B, Dionne G, Pihl RO, Tremblay RE, Boivin M, Perusse D. Familiality of heart rate and cardiac-related autonomic activity in five-month-old twins: the Quebec newborn twins study. *Psychophysiology.* 2003;40(6):849–62.
51. Eckberg DL. Sympathovagal balance. A critical appraisal. *Circulation.* 1997;96:3224–32.
52. Fleisch A, Beckmann R. Die raschen Schwankungen der Pulsfrequenz registriert mit dem Pulszeitschreiber. *Zeitschr ges exp Med.* 1932;80(3/4):487–510.
53. Furlan R, Guzetti S, Crivellaro W, et al. Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. *Circulation.* 1990;81:537–47.
54. Goldberg J, Kadish A. Influence of sympathetic and parasympathetic maneuvers on heart rate variability. In: *Noninvasive Electrocardiology. Clinical aspects of Holter monitoring.* A Moss, S Stern (ed). Saunders Co, University Press, Cambridge, UK; 1997:207–23.
55. Gulli G, Cooper VL, Claydon V, Hainsworth R. Cross-spectral analysis of cardiovascular parameters whilst supine may identify subjects with poor orthostatic tolerance. *Clin Sci.* 2003;105(1):119–26.
56. Guzzetti S, Cogliati C, Broggi C, Carozzi C, Cardirole D, Lombardi F, Malliani A. Influences of neural mechanisms on heart period and arterial pressure variabilities in quadriplegic patients. *Am J Physiol.* 1994;266:H.1112–20.
57. Haller A. *Elementa physiologiae corporis humani.* In 8 t. Lausanne, S. d' Arnay; 1760: 2(lib.6):330–2.
58. Heart rate variability. Standards of Measurement, Physiological interpretation and clinical use. *Circulation.* 1996;93:1043–65.
59. Hering E. *Über den Einfluss der Atmung auf den Kreislauf.* I. Mitteilung. *Über Athembewegungen des Gefäßsystems.* S-Ber Akad Wiss (Wien). Math-naturwiss. Kl. 2. Abt. 2. 1869;Bd 60:829–56.
60. Hill LK, Siebenbrock A. Are all measures created equal? Heart rate variability and respiration – biomed 2009. *Biomed Sci Instrum.* 2009;45:71–6.
61. Hirayanagi K, Iwasaki K, Sasaki T, Kinugasa H, Miyamoto A, Yajima K. Sensitivity analyses of heart rate variability variables by incremental, passive head-up tilt. *Uchu Koku Kankyo Igaku.* 1999;36(2):67–74.

62. Hojgaard MV, Holstein-Rathlou NH, Agner E, Kanters JK. Reproducibility of heart rate variability, blood pressure variability and baroreceptor sensitivity during rest and head-up tilt. *Blood Press Monit.* 2005;10(1):19–24.
63. Holter NJ. New method for heart studies: continuous electrocardiography of active subjects over long period is now practical. *Science.* 1961;131:1214–20.
64. Inoue K, Miyake S, Kumashiro M, Ogata H, Yoshimura O. Power spectral analysis of heart rate variability in traumatic quadriplegic humans. *Am J Physiol.* 1990;258:H.1722–6.
65. Intona N, Yodkowski E, Pruett J, Montano N, Porta A, Crumrine R. Sympathovagal effects of spinal anesthesia in heart rate variability analysis. *Anesth Analg.* 1995;80:313–21.
66. Jansen BJA, Oosting J, Slaaff DW, et al. Hemodynamic basis of oscillation in systemic arterial pressure in conscious rat. *Amer J Physiol.* 1995;266(1):62–71.
67. Jira M, Zavodna E, Horzikova N, Novakova Z, Fiser B. Baroreflex sensitivity as an individual characteristic feature. *Physiol Res.* 2006;55(3):349–51.
68. Kamath MV, Fallen EL. Power spectral analysis of heart rate variability: a noninvasive signature of cardiac autonomic function. *Crit Revs Biomed Eng.* 1993;21:245–311.
69. Kay SM, Marple SL. Spectrum analysis: A modern perspective. *Proc IEEE.* 1981;69:1380–419.
70. Kingwell BA, Thompson JM, Kaye DM, et al. Heart rate spectral analysis, cardiac norepinephrine spillover, and muscle sympathetic nerve activity during human sympathetic nervous activation and failure. *Circulation.* 1994;90:234–40.
71. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, et al. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1987;59(4):256–62.
72. Koh J, Brown TE, Beightol LA, Ha OY, Eckberg DL. Human autonomic rhythms: vagal cardiac mechanisms in tetraplegic subjects. *J Physiol (Lond).* 1994;474:483–95.
73. Kovalenko S. Spectral analysis of the stroke blood volume oscillations among men at rest and with different loadings. *Experimental and Clinical Physiology and Biochemistry.* 2008;2:59–63.
74. Kovalenko SA, Kudii LI. Heart rate variability in subjects with different respiratory rates. *Human Physiology.* 2006;32(6):742–3.
75. Kovalenko SO. Cross-spectral analysis of the stroke blood volume oscillations and RR interval duration among men during different loadings. *Fiziologichnyi zhurnal (Kiev, Ukraine: 1994).* 2007;54(1):79–84.
76. Kovalenko SO, Kudii LI, Kalenichenko OV. Heart rhythm variability in individuals with different respiration frequency. *Fiziologichnyi zhurnal (Kiev, Ukraine: 1994).* 2004; 50(6):43–7.
77. Kovalenko SO, Tokar SI. The wave structure of the stroke volume and RR-interval oscillations in the low wave range of the heart rhythm. *Fiziologichnyi zhurnal (Kiev, Ukraine: 1994).* 2006;53(2):36–41.
78. Kupper NH, Willemsen G, van den Berg M, de Boer D, Posthuma D, Boomsma DI, de Gens EJ. Heritability of ambulatory heart rate variability. *Circulation.* 2004;110(18):2792–6.
79. Lang E, Szilagyi N, Metneki J, Weisz J. Effects of mental load on the spectral components of heart period variability in twins. *Acta Biochim Biophys Hung.* 1991;26(1–4):111–20.
80. Linden D, Diehl RR. Comparison of standard autonomic tests and power spectral analysis in normal adults. *Muscle Nerve.* 1996;19:556–62.
81. Liu H, Yambe T, Sasada H, Nanka S, Tanaka A, Nagatomi R, Nitta S. Comparison of heart rate variability and stroke volume variability. *Auton Neurosci.* 2004;116(1–2):69–75.
82. Lucini D, Mela GS, Malliani A, Pagani M. Evidence of increased sympathetic vasomotor drive with shorter acting dihydropyridine calcium channel antagonist in human hypertension: a study using spectral analysis of RR interval and systolic arterial pressure variability. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1997;29:676–83.
83. Maestri R, Pinna GD, Robbi E, Capomolla S, La Rovere MT. Noninvasive measurement of blood pressure variability: accuracy of the Finometer monitor and comparison with the Finapres device. *Physiol Meas.* 2005;26(6):1125–36.
84. Malik M. Geometrical methods for heart rate variability assessment. In: Malik M, Camm J (eds). *Heart rate variability.* Armonk, NY, Futura Publ. Co; 1995:45–61.
85. Malik M. Heart Rate Variability: Time Domain. In: *Noninvasive Electrocardiology. Clinical aspects of Holter monitoring.* A Moss, S Stern (ed). Saunders Co, University Press, Cambridge, UK; 1997:161–74.
86. Malik M, Camm AJ. Significance of long term components of heart rate variability for the further prognosis after acute myocardial infarction. *Cardiovasc Res.* 1990;24:793–803.
87. Malik M, Xia R, Odemuyiwa O, et al. Influence of the recognition artefact in the automatic analysis of long-term electrocardiograms on time-domain measurement of heart rate variability. *Med Biol Eng Comput.* 1993;31:539–44.
88. Malliani A. Association of heart rate variability components with physiological regulatory mechanisms. In: *Heart Rate Variability.* Malik M, Camm AJ (eds). Armonk, NY, Futura Company Inc; 1995:173–88.
89. Malliani A. Heart rate variability: a challenge for a new way of thinking. *J Cardiol Fail.* 1996;2:197–202.
90. Malliani A. The pattern of sympathovagal balance explored in the frequency domain. *News Physiol Sci.* 1999;14:111–7.
91. Malliani A. Fiziologicheskaya interpretatsiya spektralnykh komponentov variabelnosti serdechnogo ritma (HRV). *Vestnik aritmologii.* 1998;3:47–57. (in Russ)

92. Malliani A, Pagani M, Lombardi F. Physiology and clinical implications of variability of cardiovascular parameters with focus on heart rate and blood pressure. *Am J Cardiol.* 1994;73(7):3–9.
93. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain: Research Advances Series. *Circulation.* 1991;84:482–92.
94. Martinmaki K, Rusko H, Kooistra L, Kettunen J, Saalasti S. Intraindividual validation of heart rate variability indexes to measure vagal effects on hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;290(2):H640–7.
95. Mayer SS, D Akad. Wiss. Wien, 1876;74:302.
96. McClintock P, Stefanovska A. Interactions and synchronization in the cardiovascular system. *Fluctuation and Noise Letters.* 2003;3(2):167–76.
97. Moak JP, Goldstein DS, Eldadah BA, Saleem A, Holmes C, Pechnik S, Sharabi Y. Supine low-frequency power of heart rate variability reflects baroreflex function, not cardiac sympathetic innervation. *Heart Rhythm.* 2007;4(12):1523–9.
98. Montano N, Guecchi, Riscone T, et al. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation.* 1994;90:1826–31.
99. Montano N, Ruscone G, Porta A, et al. Power spectrum analysis to assess the changes in sympathovagal balance during graduated ortostatic tilt. *Circulation.* 1994;90:1824–31.
100. Munakata M, Kameyama J, Nunokawa T, Ito N, Yoshinaga K. Altered Mayer wave and baroreflex in high spinal cord injury. *Am J Hypertens.* 2001;14(2):141–8.
101. Myers CW, Cohen MA, Eckberg DL, Taylor JA. A model for the genesis of arterial pressure Mayer waves from heart rate and sympathetic activity. *Auton Neurosci.* 2001;91(1–2):62–75.
102. Novak V, Novak P, de Champlain J, Nadeau R. Altered cardiorespiratory transfer in hypertension. *Hypertension.* 1994;23:104–13.
103. Pagani M., Lombardi F, Guzzetti S, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a maker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res.* 1986;59:178–93.
104. Pagani M, Malliani A. Interpreting oscillation of muscle sympathetic nerve activity and heart rate variability. *J Hypertension.* 2000;18:1709–19.
105. Pomeranz M, Macaulay RJB, Caudill MA. Assessment of anatomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol.* 1985;248:H.151–3.
106. Portier H, Lonisy F, Lande D, Berthelot M, Guezennec CY. Intense endurance training on heart rate and blood pressure variability in runners. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33(7):1120–5.
107. Richter DW, Spyer KM. Cardiorespiratory control. In: Central regulation of autonomic function. NY. Oxford University Press; 1990:189–207.
108. Rimoldi O, Pierimi S, Ferrari A, Cerutti S, Pagani M, Malliani A. Analysis of short-term oscillation of R-R and arterial pressure in conscious dogs. *Am J Physiol.* 1990;258:H.967–76.
109. Sanderson JE, Yeung LY, Yeung DT, Kay RL, Tomlinson B, Critchley JA, Woo KS, Bernardi L. Impact of changes in respiratory frequency and posture on power spectral analysis of heart rate and systolic blood pressure variability in normal subjects and patients with heart failure. *Clin Sci (Lond).* 1996;91(1):35–43.
110. Sasano H, Hayano J, Tsuda T, Katsuya H. Effects of sympathetic nerve blockades on low-frequency oscillations of human earlobe skin blood flow. *J Auton Nerv Syst.* 1999;77(1):60–7.
111. Saul JP, Albrecht P, Berger RD, Cohen RJ. Analysis of long-term heart rate variability: methods, 1/f scaling and implications. In: *Computers in Cardiology*; 1987. Washington, DC, IEEE Computer Society Press; 1988:419–22.
112. Sayers BM. Analysis of heart rate variability. *Ergonomics.* 1973;16:17–32.
113. Schäfer A, Kratky KW. Estimation of breathing rate from respiratory sinus arrhythmia: comparison of various methods. *Ann Biomed Eng.* 2008;36(3):476–85.
114. Schroeder EB, Whitsel EA, Evans GW, Prineas RJ, Chambless LE, Heiss G. Repeatability of heart rate variability measures. *J Electrocardiol.* 2004;37(3):163–72.
115. Sesay M, Tanzin-Fin P, Gosse P, Ballanger P, Maurette P. Real-time heart rate variability and its correlation with plasma catecholamines during laparoscopic adrenal pheochromocytoma surgery. *Anesth Analg.* 2008;106(1):164–70.
116. Siebert J, Drabik P, Lango R, Szyndler K. Stroke volume variability and heart rate power spectrum in relation to posture changes in healthy subjects. *Med Sci Monit.* 2004;10(2):31–7.
117. Smith SM, Samani NJ, Sammons EL, Rathbone WE, Potter JF, Bentley S, Panerai RB. Influence of non-invasive measurements of arterial blood pressure in frequency and time-domain estimates of cardiac baroreflex sensitivity. *J Hypertens.* 2008;26(1):76–82.
118. Spadacini G, Passino C, Leuzzi S, Valle F, Piepoli M, Calciati A, Sleight P, Bernardi L. Frequency-dependent baroreflex control of blood pressure and heart rate during physical exercise. *Int J Cardiol.* 2006;107(2):171–9.
119. Taylor JA, Carr DL, Myers CW, Eckberg DL. Mechanisms underlying very-low-frequency RR-interval oscillations in humans. *Circulation.* 1998;98(6):547–55.
120. Traube L. Über periodische Tätigkeits – Aeusserungen des vasomotorischen und Hemmungs-Nervenzentrums. *Zents. Bl med Wiss.* 1865;lg 3(56):881–5.

121. Uusitalo AL, Vanninen E, Levalahti E, Battie MC, Videman T, Kaprio J. Role of genetic and environmental influences on heart rate variability in middle-aged men. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293(2):H1013–22.
122. Voss A, Busjahn A, Wessel N, Schurath R, Faulhaber HD, Luft FC, Dietz R. Familial and genetic influences on heart rate variability. *J Electrocardiol*. 1996;29(Suppl):154–60.
123. Wagner CD, Persson PB. Two ranges in blood pressure power spectrum with different 1/f characteristics. *Am J Physiol*. 1994;267(2 Pt2):H449–54.
124. Wiesenack C, Fiegl C, Keyser A, Prasser C, Kell C. Assessment of fluid responsiveness in mechanically ventilated cardiac surgical patients. *Eur J Anaesth*. 2005;22:658–65.

УДК 612.172.2

ХАРАКТЕРИСТИКА И ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ МЕТОДОВ АНАЛИЗА ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

Коваленко С. А.

Резюме. Проведен анализ научных публикаций по истории разработки методов вариабельности сердечного ритма, характеристики статистических, геометрических и спектральных методов колебаний гемодинамических показателей. Проанализированы данные относительно требований к длительности регистраций кардиоинтервалограмм и воспроизводимости их характеристик.

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма.

UDC 612.172.2

CHARACTERISTICS AND THEORETICAL FOUNDATIONS OF METHODS TO ANALYZE HEART RATE VARIABILITY

Kovalenko S. O.

Abstract. The present stage of the society development is characterized by significant achievements in the development of methods to study the microstructure of a living organism and rapid development and availability of the advanced information technologies. One of the spheres of applying computer technologies is the assessment of biological rates, and in particular, heart rate variability.

The *aim* of the paper is to analyze and generalize the literature sources in terms of the methods of heart rate variability.

Results. The scientific publications on the historical development of the methods for analyzing heart rate variability, the characteristics of statistic, geometric and spectral methods of haemodynamic indicator oscillations were analyzed. The data concerning the requirements to the duration of registration of cardiointervalograms and the reproducibility of their characteristics were considered. It was found out that significant number of investigations concerning the variability of heart rate in humans and animals had been conducted. However, there are no unified norms of spectral component values of these indicators that may be associated with many factors: the heterogeneity of the studied samples, the application of the different methods of spectral analysis, non-compliance with the standard conditions for measurements. At the same time, almost no attention is paid to the analysis of inter-individual deviance of wave structure indicators of heart rate and their reactivity to the load. It can lead to the false evaluation of measurement results. Few publications focus on the study of the oscillations of blood stroke volume in healthy individuals and cross-spectral analysis of this indicator with the changes of R-R interval duration. Therefore, literature analysis shows the necessity of further investigation of both methodological and theoretical aspects of heart rate variability, their individual features in healthy individuals.

Conclusions. There are opportunities for the improvement of existing methods and the development of new ones of analysis and interpretation of heart rate variability.

Prospects for further investigations. So, analysis of literature determines the necessity for further investigations of variability of heart rate and also individual peculiarities in healthy people.

Keywords: heart rate variability.

Стаття надійшла 30.03.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 612.649.011.87.014.3:615.014.41:547.569.2

Макашова О. Є., Зубова О. Л., Зубов П. М., Мігунова Р. К., Бабійчук Л. О.

КРІОКОНСЕРВУВАННЯ ГЕМОПОЕТИЧНИХ ПРОГЕНІТОРНИХ КЛІТИН КОРДОВОЇ КРОВІ В КРІОЗАХИСНИХ СЕРЕДОВИЩАХ, ЩО МІСТЯТЬ РІЗНІ КОНЦЕНТРАЦІЇ ДМСО ТА АНТИОКСИДАНТІВ

Інститут проблем кріобіології та кріомедицини НАН України, м. Харків

olena.makashova@gmail.com

У роботі проведена оцінка ефективності застосування антиоксидантів у комбінації з різними концентраціями ДМСО для кріоконсервування гемопоетичних прогеніторних клітин (ГПК) кордової крові (КК). Показано, що додавання до кріозахисного середовища аскорбінової кислоти, N-ацетил-L-цистеїна та глутатіону сприяє покращенню стійкості ГПК КК до дії факторів заморожування та підвищенню показників збереженості та життєздатності. Додавання до кріозахисних середовищ, що містять 7,5 та 10% ДМСО, глутатіону у концентрації 1 та 3 мМ здатне зберегти в життєздатному стані до 90% ГПК КК, порівняно з двома іншими антиоксидантами в оптимальних концентраціях, які забезпечують життєздатність до 80% клітин, порівняно з пробами консервованими без додавання антиоксиданту.

Ключові слова: гемопоетичні прогеніторні клітини; кріоконсервування; диметилсульфоксид; аскорбінова кислота; N-ацетил-L-цистеїн; глутатіон.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота виконана у відповідності з плановою тематикою науково-дослідної роботи відділу кріоцитології «Вивчення механізмів модифікації структурних параметрів та метаболічного стану ядровмісних клітин кордової та еритроцитів донорської крові під впливом різних кріозахисних розчинів та низьких температур», № держ. реєстрації 0114U001320.

Вступ. Застосування гемопоетичних стовбурових клітин за останні 15 років міцно увійшло в практичну медицину розвинутих країн світу, як ефективний метод лікування захворювань крові, імунної системи, порушень обміну речовин, онкологічних захворювань та інших патологій [3]. На сьогоднішній день одним із джерел для отримання гемопоетичних прогеніторних клітин (ГПК) є кордова (плацентарна, пуповинна, фетальна) кров (КК) людини. Завдяки її унікальним властивостям, відносно простоті та безпеці заготівлі, КК стала одним із найбільш затребуваних джерел ГПК. Щорічно кількість проведених трансплантацій збільшується, а показання до даного виду терапії розширюються. Все це призвело до створення мережі кріобанків та

розробці специфічних для даних клітин протоколів низькотемпературної консервації [10]. Однак невеликі об'єми кожної дози КК і неможливість повторного забору викликають необхідність вибору найбільш ефективних технологій кріоконсервування. У зв'язку з цим актуальним завданням залишається удосконалення існуючих і розробка нових протоколів низькотемпературного зберігання даних клітин.

Оцінка збереженості та життєздатності ГПК (CD34⁺-клітин) кордової крові після кріоконсервування є необхідною як у практичному аспекті – для розрахунку терапевтичної дози при введенні реципієнту, а також у науковому – для вивчення змін складу клітинних суспензій в залежності від технології кріоконсервування, визначення їх кріостійкості, а також для вивчення процесів та факторів, що призводять до загибелі клітин на різних етапах кріоконсервування. Одним із факторів кріошкодження ГПК під час кріоконсервування може виступати накопичення надлишкового вмісту АФК [2], що призведе до розвитку окисного стресу в клітинах та їх деструкції. Додавання до кріозахисного середовища антиоксидантів може сприяти зниженню кількості АФК, тим самим підвищенню збереженості та життєздатності ГПК КК після кріоконсервування, і як наслідок зростанню їх клінічної ефективності.

Тому, **метою** даної **роботи** було проведення оцінки ефективності застосування антиоксидантів у комбінації з різними концентраціями ДМСО для кріоконсервування ГПК КК.

Матеріали і методи досліджень. Виділену декстраном із молекулярною вагою 60 кДа фракцію ядровмісних клітин КК, до складу якої входять ГПК, обробляли 25% -й розчином ДМСО до кінцевих концентрацій в пробі 5, 7,5 і 10%. До кріозахисних середовищ також вносили антиоксиданти: аскорбінову кислоту в концентраціях 0,05, 0,1, 0,15 та 0,2 мМ; N-ацетил-L-цистеїн – 5, 10, 15 та 30 мМ та глутатіон в концентраціях 0,5, 1, 3 та 5 мМ. Кріоконсервування проводили зі швидкістю 1–3°C в хвилину до –80°C, з наступним зануренням у рідкий азот на програмному заморожувачі Cryoson. Відтавання здійснювали при 37–40°C на водяній бані при постійному погодюванні до зникнення твердої

фази. Абсолютну кількість клітин підраховували в камері Горяєва згідно зі стандартною методикою [4]. Життєздатність ГПК оцінювали за стандартним ISHAGE протоколом з використанням моноклональних антитіл (CD45FITC, CD34PE) і ДНК-барвника 7-аміноактіноміціна D (7AAD) методом проточної цитофлуориметрії на проточному цитофлуориметрі FACS Calibur [12]. Статистичну обробку результатів проводили методом Стюдента-Фішера з використанням програми «Excel» («Microsoft Office», США). Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

Найбільш небезпечними етапами для клітин під час кріоконсервування є стадії безпосереднього заморожування та розморожування, під час яких клітини піддаються впливу комплексу стрес-факторів. Серед них суттєве значення має внутрішньоклітинна кристалізація і, як наслідок, гіперконцентрація солей, зміна йонної сили розчину, зміна величини pH, дегідратація та фазові перетворення біополімерів і надмолекулярних структур. Всі ці зміни дуже сильно впливають на клітини, в результаті яких виникають первинні кріоушкодження, які змінюють властивості мембранної поверхні, структурної впорядкованості ліпідів, конформації периферійних та інтегральних білків та інші зміни [9].

Найбільш широко для кріоконсервування ЯВК КК використовується проникаючий кріопротектор диметилсульфоксид (ДМСО) у концентраціях 7,5÷10% [7]. Наявні в даний час протоколи кріоконсервування ЯВК КК використовують концентрацію ДМСО та програму кріоконсервування, встановлену для прогеніторних клітин кісткового мозку та периферійної крові. Кріоконсервування за деякими з цих протоколів може призводити до втрат 50% популяції ядровмісних клітин КК, а враховуючи обмежений об'єм під час заготівлі, такі втрати неприйнятні. Ефективність кріоконсервованих препаратів КК в значній мірі залежить від кількості збережених життєздатних клітин і їх функціональної активності після розморожування. Тому для успішного клінічного застосування необхідно проводити ретельну оцінку якості ГПК після розморожування.

При аналізі збереженості та життєздатності ГПК КК, кріоконсервованих під захистом різних концентрацій ДМСО без додавання антиоксидантів (табл. 1), було продемонстровано зниження досліджуваних показників в усіх експериментальних групах. При цьому найменші втрати клітин спостерігалися при заморожуванні ГПК під захистом 7,5 і 10% ДМСО. Кількість $CD45^+CD34^+7AAD^-$ клітин в цих пробах становила до 65%.

Виходячи з отриманих результатів, нами було встановлено, що в процесі кріоконсервування відбувається зниження збереженості та життєздатності ЯВК. І чим менше оптимізоване кріозахисне середовище (особливо 5% ДМСО), тим ці зміни більш виражені. Ми вважаємо, що однією з причин цього може бути накопичення активних форм кисню (АФК) в клітинах під час заморожування, ймовірно в силу інгібування антиоксидантної системи під час впливу фізико-хімічних стрес-факторів кріоконсервування [8]. У зв'язку з цим, доцільним було проведення досліджень з оцінки ефективності внесення різних антиоксидантів у кріозахисні розчини з метою зменшення накопичення АФК і запобігання розвитку окисного стресу в клітинах. Однією з таких речовин є аскорбінова кислота (АК), або вітамін С. Деякі дослідники зараховують її до представників «першої лінії оборони» від «агресивних» реактивних сполук, що характеризуються високою окисною активністю [1]. Тому застосування даної речовини для кріоконсервування гемопоетичних прогеніторних клітин (ГПК), з нашої точки зору, може мати цитопротекторний ефект.

Отримані нами дані після кріоконсервування суспензій клітин, оброблених різними концентраціями ДМСО, і додавання АК (в концентраціях 0,1 та 0,15 мМ), демонструють достовірне збільшення збереженості клітин (табл. 2). Аскорбінова кислота у низькій (0,05 мМ) та великій (0,2 мМ) концентрації ніякого позитивного впливу на клітини не здійснювала, а навпаки 0,2 мМ концентрація призводила до зниження даного показника, що може бути пов'язане з реалізацією прооксидантного ефекту. Аналіз життєздатності ГПК КК після кріоконсервування (табл. 2) показав, що додавання до кріозахисного середовища АК не впливало на цей параметр. Виключення становлять зразки, кріоконсервовані із додаванням 0,2 мМ розчину АК, де спостерігалося деяке зниження даного показника. Визначення кількості $CD45^+CD34^+7AAD^-$ клітин продемонструвало, що додавання 0,1 та 0,15 мМ розчину АК до 7,5% ДМСО забезпечує життєздатність

Таблиця 1 – Збереженість та життєздатність ГПК кордової крові до та після кріоконсервування з ДМСО у різній концентрації, %

Концентрація ДМСО, %	Збереженість		Життєздатність	
	До кріо.	Після кріо.	До кріо.	Після кріо.
5	98,9±1,0	70,1±2,4*	96,8±3,1	80,1±3,2*
7,5	97,4±1,8	78,3±3,1*	96,1±2,4	82,6±2,4*
10	92,1±2,5	79,1±2,9*	94,1±1,7	81,4±2,1*

Примітка: Дані представлено у відсотках, у вигляді $M \pm SE$.

* – різниця статистично значуща по відношенню до відповідної групи до кріоконсервування; $p < 0,05$.

Таблиця 2 – Кількість збережених та життєздатних ГПК КК після кріоконсервування з ДМСО у різній концентрації та антиоксидантами, %

Антиоксиданти (мМ)		Збереженість			Життєздатність		
		Концентрація ДМСО, %					
		5	7,5	10	5	7,5	10
аскорбінова кислота	0,05	76,2±2,1*	82,6±1,5	81,2±2,2	80,8±2,1	84,3±2,8	79,4±1,1
	0,1	79,1±3,3*	87,4±2,6*	85,4±2,5*	81,8±1,4	86,2±2,2	80,1±2,7
	0,15	77,4±2,8*	88,6±3,1*	84,9±2,1*	82,6±1,7	87,1±3,1	78,5±1,8
	02	70,8±1,9	82,4±1,8	80,8±1,6	78,4±2,3	82,9±1,9	75,2±2,8*
N-ацетил- L-цистеїн	5	73,2±1,8	79,3±2,2	80,8±4,1	81,3±1,8	84,8±2,1	83,2±1,4
	10	75,4±1,4*	86,4±1,6*	88,6±2,8*	84,2±1,3	86,6±1,8	87,8±3,3*
	15	76,1±2,1*	88,2±3,1*	90,2±3,1*	83,1±2,6	88,2±1,5*	86,6±2,1*
	30	72,8±1,5	80,1±1,7	81,3±1,4	80,9±2,0	85,2±1,1	84,4±1,8
глутатіон	0,5	80,5±3,3*	87,1±2,0*	84,8±1,8*	83,1±1,5	85,9±1,7	80,9±2,4
	1	84,4±2,9*	91,4±4,3*	90,5±3,5*	84,8±2,1	90,8±3,8*	85,8±2,8
	3	85,8±2,6*	93,6±3,7*	93,4±4,2*	83,7±1,4	91,2±4,0*	86,7±3,2
	5	82,1±4,3*	90,8±3,1*	89,6±5,1*	81,2±2,5	86,7±2,3	83,7±1,8

Примітки: Дані представлено у відсотках, у вигляді $M \pm SE$. * – різниця статистично значуща по відношенню до відповідної групи клітин, кріоконсервованої без внесення антиоксидантів; $p < 0,05$.

80% ГПК після розморожування, що більш ніж на 10% вище, у порівнянні з клітинами, кріоконсервованими без додавання антиоксиданта.

Наступним антиоксидантом, вплив якого було досліджено, став N-ацетил-L-цистеїн (АЦ). Пряма антиоксидантна дія АЦ обумовлена забезпеченням тіоловими групами цитоскелетних структур, які взаємодіють з електрофільними групами вільних радикалів і реактивними кисневими метаболітами, що дозволяє зберігати клітини від руйнування [6]. Даний антиоксидант інактивує практично всі різновиди активних метаболітів кисню, в тому числі найбільш реакційно здатні форми. Непряма антиоксидантна дія препарату зумовлена тим, що за рахунок амінокислоти цистеїну, яка утворюється під час розпаду АЦ, він стимулює синтез глутатіону, посилює активність глутатіон-S-трансферази, які також беруть активну участь в антиоксидантному захисті клітин і процесах відновлення дисульфідних зв'язків [11].

При дослідженні ГПК після кріоконсервування із ДМСО та АЦ (табл. 2) було показано, що при використанні АЦ у концентраціях 5 і 30 мМ, показники збереженості та життєздатності не відрізнялися від проб, кріоконсервованих без антиоксиданту. Найбільша кількість збережених та життєздатних клітин спостерігалася в пробах, заморожених із 10 та 15 мМ концентрацією АЦ у комбінації з 7,5% ДМСО і 10% ДМСО (табл. 2). Слід зазначити, що кількість $CD45^+CD34^+7AAD^-$ клітин в пробах, що містять 10 і 15 мМ АЦ і 7,5% ДМСО, становила 74,8±2,4% і 77,8±2,3%, а з 10% ДМСО – 77,8±3,3% і 78,1±3,1%, що перевищує аналогічні показники без використання антиоксидантів на 10–14%.

Ключова роль у захисті клітин від оксидативного стресу відводиться системі глутатіону, яка нейтралізує перекиси ліпідів і підтримує у відновленому стані SH-групи білків, забезпечуючи їх функціональну активність. Функції глутатіону різноманітні: відновлення й ізомеризація дисульфідних зв'язків, вплив на активність ферментів та інших білків, підтримка мембранних та коферментних функцій та ін. [5]. Антиоксидантна активність відновленого глутатіону тісно пов'язана з роботою захисних ферментів його системи і бере участь у всіх лініях захисту а, отже, вносить основний внесок у функціонування антиоксидантної системи. Тому наступним нашим завданням було проведення досліджень щодо визначення впливу різних концентрацій ДМСО та глутатіону на показники збереженості та життєздатності гемопоетичних прогеніторних клітин кордової крові після кріоконсервування.

Додавання до кріозахисного середовища, що містить 7,5% і 10% ДМСО, глутатіону в концентраціях 1 і 3 мМ сприяло підвищенню рівня збереженості $CD34^+$ -клітин на 13–15% в порівнянні з даними, отриманими без використання антиоксиданту (табл. 2). Оцінка життєздатності клітин також продемонструвала підвищення даного показника (табл. 2). Абсолютна кількість $CD45^+CD34^+7AAD^-$ клітин в пробах, що містять 1 і 3 мМ глутатіону в комбінації з 7,5% ДМСО становила 83,1±3,2 і 85,4±2,9 відповідно, а з 10% ДМСО – 77,6±3,3 і 81,4±2,8, що перевищувало аналогічні контрольні показники.

Висновки. Таким чином, додавання до кріозахисного середовища антиоксидантів здатне значно

підвищити стійкість ГПК КК до дії факторів кріоконсервування, що підтверджується показниками збереженості та життєздатності. Порівняльний аналіз застосованих нами трьох антиоксидантів дозволив встановити, що АК (0,1 та 0,15 мМ) та АЦ (10 та 15 мМ) у комбінації з 7,5 та 10% ДМСО підвищує кількість збережених життєздатних ГПК на 15% порівняно з пробами без додавання антиоксидантів. Додавання до кріозахисного середовища з 7,5 та 10% ДМСО глутатіону у концентрації 1 та 3 мМ здатне зберегти в життєздатному стані до 90% ГПК КК, у той час як інші антиоксиданти забезпечують життєздатність приблизно 80% клітин. Слід також відзначити, що результати кріоконсервування ГПК

в розчинах, що містять 5% ДМСО та зазначених вище ефективних концентраціях антиоксидантів були на рівні даних, отриманих із оптимальними концентраціями ДМСО (7,5 та 10%) без застосування антиоксидантів, що дозволяє знизити концентрацію ДМСО під час кріоконсервування ГПК КК.

Перспективи подальших досліджень. Наступним нашим завданням буде оцінка ефективності кріоконсервування ЯВК КК в кріозахисних розчинах, що містять різні концентрації ДМСО та антиоксидантів після моделювання *in vitro* умов, наближених до фізіологічних. Це дасть можливість більш об'єктивно визначити стан клітин після розморожування.

References

1. Arrigoni O, De Tullio MC. Ascorbic acid: much more than just an antioxidant. *Biochim Biophys Acta*. 2002;1569(1–3): 1–9.
2. Babijchuk LA, Makashova OYe, Zubov PM, Zubova OL. Estimation of antioxidant properties of N-acetyl-L-cysteine during cord blood cryopreservation with DMSO. *Cell Biology*. 2015;78.
3. Ballen K, Gluckman E, Broxmeyer HE. Umbilical cord blood transplantation: the first 25 years and beyond. *Blood*. 2013;122:491–8.
4. Davis JM. *Basic Cell Culture A Practical Approach*. Oxford University Press; 2002. 382 p.
5. Estrada E, Rodríguez-Gil JE, Rocha LG. Supplementing cryopreservation media with reduced glutathione increases fertility and prolificacy of sows inseminated with frozen-thawed boar semen. *Andrology*. 2014;2(1): 88–99.
6. Hui Cheng, Yingdai Gao, Ming Shi, Linping Hu. Antioxidant N-acetyl-L-cysteine increases engraftment of human hematopoietic stem cells in immune-deficient mice. *Blood*. 2014;124(20):45–8.
7. Hunt CJ, Armitageb SE, Pegg DE. Cryopreservation of umbilical cord blood: 1. Osmotically inactive volume, hydraulic conductivity and permeability of CD34+ cells to dimethyl sulphoxide. 2. Tolerance of CD34(+) cells to multimolar dimethyl sulphoxide and the effect of cooling rate on recovery after freezing and thawing. *Cryobiology*. 2003;46(1):76–8.
8. Kim KM, Huh JY, Hong SS, Kang MS. Assessment of cell viability, early apoptosis, and hematopoietic potential in umbilical cord blood units after storage. *Transfusion*. 2015;55(8):2017–22.
9. Özkavukcu S, Erdemli E. Cryopreservation: Basic knowledge and biophysical effects. *J Ankara Med School*. 2002;24:187–96.
10. Rubinstein P. Cord blood banking for clinical transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2009;44(10):635–42.
11. Rushworth GF, Megson IL. Existing and potential therapeutic uses for N-acetylcysteine: the need for conversion to intracellular glutathione for antioxidant benefits. *Pharmacol Ther*. 2014;141(2):150–9.
12. Schmid I, Krall WJ, Uittenbogaart CH. Dead cell discrimination with 7-amino-actinomycin D in combination with dual color laser flow cytometry. *Cytometry*. 1992;13:204–8.

УДК 612.649.011.87.014.3:615.014.41:547.569.2

КРИОКОНСЕРВИРОВАНИЕ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТОК КОРДОВОЙ КРОВИ В КРИОЗАЩИТНЫХ СРЕДАХ, СОДЕРЖАЩИХ РАЗНЫЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ДМСО И АНТИОКСИДАНТОВ.

Макашова Е. Е., Зубова О. Л., Зубов П. М., Мигунова Р. К., Бабийчук Л. А.

Резюме. В работе проведена оценка эффективности применения антиоксидантов в сочетании с различными концентрациями ДМСО для кріоконсервирования гемопоэтических прогениторных клеток (ГПК) кордовой крови (КК). Показано, что добавление к кріозащитной среде аскорбиновой кислоты, N-ацетил-L-цистеина и глутатіона способствует улучшению устойчивости ГПК КК к действию факторов замораживания и повышению показателей сохранности и жизнеспособности. Добавление к кріозащитным средам, содержащим 7,5 и 10% ДМСО, глутатіона в концентрации 1 и 3 мМ способно сохранить в жизнеспособном состоянии до 90% ГПК КК, по сравнению с двумя другими антиоксидантами в оптимальных концентрациях, которые обеспечивают жизнеспособность до 80% клеток, по сравнению с пробами консервированными без добавления антиоксиданта.

Ключевые слова: гемопоэтические прогениторные клетки; кріоконсервирование; диметилсульфоксид; аскорбиновая кислота; N-ацетил-L-цистеин; глутатіон.

UDC 612.649.011.87.014.3:615.014.41:547.569.2

**CRYOPRESERVATION OF CORD BLOOD HEMATOPOIETIC PROGENITOR CELLS
IN CRYOPROTECTIVE MEDIA CONTAINING VARIOUS CONCENTRATIONS OF DMSO
AND ANTIOXIDANTS**

Makashova O. Ye., Zubova O. L., Zubov P. M., Mihunova R. K., Babiichuk L. A.

Abstract. The use of hematopoietic progenitor cells (HPC) for the past 15 years has been firmly established in practical medicine as an effective treatment for diseases of various origins. Nowadays, one of the sources for obtaining hematopoietic progenitor cells is human cord blood (CB). Cord blood has become one of the most popular sources of HPC due to its unique properties, relative simplicity and security of procurement. The number of transplantations is increased every year, and the indications for this type of therapy are expanding. In this regard, it remains as an urgent for the development of protocols for cells' storage at low temperature. Adding antioxidants to the cryoprotective medium may enhance preservation and viability of cord blood HPC after cryopreservation and result in clinical efficacy improvement. The aim of this work is to assess the efficacy of antioxidants in combination with different concentrations of dimethylsulfoxide (DMSO) for cryopreservation of HPC. The efficacy of application of ascorbic acid, N-acetyl-L-cysteine and glutathione in combination with DMSO in cryopreservation of cord blood HPC has been evaluated. It has been shown that in the process of cryopreservation with DMSO, the preservation and viability of HPC decreases. One of the reasons for this may be the accumulation of reactive oxygen species (ROS) in cells during freezing. The addition of antioxidants to the cryoprotective medium can significantly increase the stability of the HPC against the effects of cryopreservation factors and improve the preservation and viability indices. A comparative analysis of antioxidants revealed that ascorbic acid at concentrations of 0.1 and 0.15 mM and N-acetyl-L-cysteine (10 and 15 mM), in combination with 7.5% and 10% DMSO, increased the number of preserved viable HPC by 15% in comparison to the samples without adding the antioxidants. Addition of glutathione at a concentration of 1 and 3 mM to cryoprotective medium with 7.5% and 10% DMSO was able to maintain a viable state of up to 90% of the HPC, unlike the two other antioxidants that ensured the viability of 80% of the cells. It should be noted that the results of cryopreservation of HPC in solutions containing 5% DMSO and the above-mentioned effective concentrations of antioxidants were at the level of data obtained with optimal concentrations of DMSO (7.5 and 10%) without the use of antioxidants, which allowed decreasing the concentration of DMSO when there is cryopreserving the HPC.

Keywords: hematopoietic progenitor cells; cryopreservation; dimethyl sulfoxide; ascorbic acid; N-acetyl-L-cysteine; glutathione.

Стаття надійшла 03.04.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 612.337-047.37

Пилипенко С. В.

ТРАНСПОРТ ВОДИ І ЕЛЕКТРОЛІТІВ ЧЕРЕЗ ЕПІТЕЛІЙ ОБОДОВОЇ КИШКИ ТА ЕКСПРЕСІЯ CFTR КАНАЛІВ У ЩУРІВ ПІСЛЯ 28-МИ ДНІВ ВВЕДЕННЯ ОМЕПРАЗОЛУ

Полтавський національний педагогічний університет ім. В. Г. Короленка

pilipenko_s@ukr.net

В статті викладені дані щодо результатів дослідження впливу тривалої шлункової гіпохлоргідрії на транспорт води і електролітів через епітелій ободової кишки та експресії CFTR каналів у щурів. Встановлено, що зниження скоротливої активності гладеньких м'язів ободової кишки на фоні гіпергастринемії та дисбактеріозу супроводжується включенням захисних механізмів, які включають в себе збільшення експресії CFTR каналів та збільшення секреції води. Тобто, розвиток діареї на фоні тривалого пригнічення секреції гідрохлоридної кислоти у шлунку не є наслідком змін у моториці травного тракту, а обумовлено порушенням транспорту води та електролітів через епітелій товстої кишки.

Ключові слова: гіпохлоргідрія; гіпергастринемія; дисбактеріоз; CFTR канали; моторика.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження проведені в рамках наукової теми Навчально-наукового центру «Інститут біології» Київського національного університету імені Тараса Шевченка як складова частина комплексної теми «Механізми реалізації адаптаційно-компенсаторних реакцій організму за умов розвитку різних патологій», № держ. реєстрації 0111U004648.

Вступ. Останні роки ознаменувались великим інтересом науковців і клініцистів до проблеми функціонування органів травної системи в умовах тривалої шлункової гіпохлоргідрії, наслідком якої є гіпергастринемія, а вона, як відомо, є вагомим фактором росту та розвитку пухлин у шлунково-кишковому тракті [11, 17].

Також важливим, наслідком тривалого зниження секреції гідрохлоридної кислоти в шлунку є розвиток дисбактеріозу у різних біотопах травного тракту [13, 22].

Гіпергастринемія та дисбактеріоз можуть порушувати моторно-евакуаторну функцію травного тракту, що, в свою чергу, посилюватиме розвиток хронічного запального процесу. Аналіз доступної літератури свідчить про обмеженість та протиречивість даних, отриманих різними авторами щодо

моторної функції травного тракту на фоні пригнічення секреції HCl в шлунку [12, 26].

Як відомо, пригнічення моторної активності товстої кишки є причиною розвитку закрепів [9, 14]. Проте, у щурів після 28-ми днів введення омепразолу ми часто спостерігали діарею. На користь цього спостереження можна навести дані літератури про те, що тривала гіпергастринемія (а вона може бути викликана тривалим введенням омепразолу) часто супроводжується діареями [16]. Також відомо, що холера і секреторна діарея, викликана ентеротоксичною *E. coli*, розвиваються у людей із зниженою кислотністю шлункового соку [15].

Причинами розвитку цієї діареї може бути посилення моторики кишечника і / або зменшення його всмоктувального потенціалу. Так як ми не спостерігали у попередніх експериментах посилення моторики після тривалого пригнічення секреції HCl в шлунку, наші зусилля були спрямовані на дослідження транспорту води і електролітів через епітелій ободової кишки та експресії CFTR каналів у щурів після 28-ми днів введення омепразолу.

Метою даної роботи було дослідити транспорт води і електролітів через епітелій товстої кишки щурів на тлі тривалої шлункової гіпохлоргідрії.

Об'єкт і методи дослідження. Дослідження проведені на білих нелінійних щурах-самцях з початковою вагою 160–180 г, розділених на дві групи по 12 тварин у кожній. Щури I групи слугували контролем, їм упродовж 28 днів щоденно внутрішньоочеревенно (в/о) вводили 0,5 мл води для ін'єкцій. Щурам II групи щоденно упродовж 28 днів вводили один раз на добу внутрішньоочеревинно (в/о) омепразол (виробництва «Sigma-Aldrich» США) в дозі 14 мг/кг, розчинений в 0,2 мл води для ін'єкцій [5]. Тварин утримували в акредитованому віварію Навчально-наукового центру «Інститут біології» Київського національного університету імені Тараса Шевченка згідно зі «Стандартними правилами по упорядкуванню, устаткуванню та утриманню експериментальних біологічних клінік (віваріїв)». Всі експерименти проведені відповідно до Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження».

Перед початком експерименту щурів утримували на голоді з вільним доступом до води упродовж 12 годин. Для наркотизації тварин використовували уретан, який вводили в/о в дозі 1,1 г/кг (Sigma, USA).

Транспорт води і електролітів у товстій кишці досліджували методом перфузії ізольованої ділянки кишки в умовах *in vivo* [4, 23]. За допомогою електричної грілки підтримували постійну температуру тіла щурів (37 °C). Для попередження респіраторної недостатності проводили трахеотомію. Далі робили розріз по білій лінії черевної порожнини, через який підтягували товсту кишку для подальших маніпуляцій, а саме: введення привідного катетера через розріз за ілеоцекальним з'єднанням та вивідного катетера через розріз 6–8 см дистальніше від привідного катетера у ділянці переходу ободової кишки у пряму. Через привідний катетер, який під'єднували до перистальтичного насоса (МНП•1ДУ), подавали попередньо підігрітий до 37°C перфузійний розчин з постійною швидкістю 0,18–0,2 мл/хв. Через вивідний катетер збирали відтікаючий (аспірований) розчин. Перед початком експерименту для видалення фекальних залишків сегмент товстої кишки промивали теплим фізіологічним розчином.

В якості перфузійного використовували модифікований ізотонічний (фізіологічний) розчин Кребса-Хенслайта, склад якого становив (ммоль/л): NaCl – 117; KCl – 5,9; NaHCO₃ – 24,8; CaCl – 2,5; MgCl – 1,2; NaH₂PO – 1,2; глюкоза – 5,5; pH=7,4.

Після еквілібраційного періоду перфузії, який тривав 60 хвилин, аспірований розчин збирали через кожні 20 хвилин впродовж 180 хвилин. Дані аналізу перфузату, отримані за кожний період, усереднювали і виражали у значенні на 20 хвилин.

Після закінчення експерименту щурів умертвляли шляхом введення подвійної дози наркозу.

Сегмент товстої кишки, через яку проводили перфузію, швидко видаляли, розрізали його в поздовжньому напрямку, обережно підсушували фільтровальним папером та кишки сушили в термостаті при 60°C впродовж 20 годин. Після чого сегмент зважували для отримання сухої ваги в грамах.

Визначення сумарних потоків води та іонів (Na⁺, K⁺, Cl⁻).

Сумарний потік води (J_{net}) визначали за допомогою неабсорбованого маркера фенолового червоного з розрахунку 20 мг/л. Концентрацію фенолового червоного визначали колориметрично на фотометрі КФК-3 при трьох довжинах хвиль І=520 нм, І=560 нм та І=600 нм для визначення поправки на неспецифічну абсорбцію (PRC) [7].

Перед вимірюванням на фотометрі для створення лужного середовища pH 9,5–10 та досягнення

максимальної інтенсивності забарвлення фенолового червоного до аспірованого розчину додавали аміак.

Концентрацію іонів Cl⁻ у перфузаті вимірювали на іонометрі (Иономер универсальный ЭВ-74) з використанням іон-селективного хлорного електроду, наповненого KCl концентрацією 10⁻³ та індиферентного електроду з ключем, наповненого KNO₃ (10⁻²). Перед вимірюванням концентрації іонів Cl⁻ аспірований розчин розводили в 10 разів. Іономір калібрували за допомогою розчинів, виготовлених з фіксаналів KCl (Україна), розведених у концентраціях 10⁻¹, 10⁻² та 10⁻³ та будували калібрувальну криву, за якою визначали концентрацію іонів Cl⁻.

Концентрації Na⁺ і K⁺ визначали на полум'яно-фотометричному аналізаторі рідин (ПАЖ-2) (Na⁺, K⁺), який визначає концентрації іонів за інтенсивністю забарвлення кольору полум'я горіння рідини. Перед вимірюванням концентрації Na⁺ і K⁺ аспірований розчин розводили у 600 та 20 разів відповідно, згідно методики вимірювання концентрацій іонів. Для побудови калібрувальної кривої, за якою визначали концентрації іонів у досліджуваних розчинах, використовували чотири розчини різних концентрацій (0,1; 0,2; 0,3 і 0,4-нормальні) NaCl для Na⁺ та відповідно KCl для K⁺.

Сумарний потік води та електролітів вираховували за наступними формулами:

$$J_{\text{net w}} = [F * (1 - C_F/C_A)] / W,$$

де J_{net w} – сумарний потік води (мкл/20хв г); F – швидкість подачі перфузату (мл/хв); C_F – концентрація фенолового червоного в перфузійному розчині; C_A – концентрація фенолового червоного в аспірованому розчині; W – суха вага сегменту кишки (г).

$$J_{\text{net ion}} = F (C_{\text{ion F}} - (C_{\text{ion A}}) (C_{\text{PR F}}/C_{\text{PR A}})) / W,$$

де J_{net ion} – сумарний потік іонів (мкмоль/20хв г); F – швидкість подачі перфузату (мл/хв); C_{ion F} – концентрація іонів у перфузійному розчині; C_{ion A} – концентрація іонів в аспірованому розчині; C_{PR F} – концентрація фенолового червоного у перфузійному розчині; C_{PR A} – концентрація фенолового червоного в аспірованому розчині; W – суха вага сегменту кишки (г).

Абсолютні значення одержаних результатів із знаком плюс (позитивний результат) виражає процес всмоктування. І навпаки, абсолютні значення одержаних результатів із знаком мінус (негативний результат) виражає процес секреції.

Для кожної з вибірок перевіряли чи є нормальним розподіл досліджуваного показника, застосовуючи W тест Шапіро-Вілка. За цим критерієм було визначено, що якщо розподіл даних вибірок не відповідав розподілу Гауса, то для порівняння вибірок використовували непараметричний метод – ранговий критерій груп U-тест Мана-Вітні для порівняння

двох незалежних вибірок та тест Вілкоксона – для залежних. У цьому випадку Отримані дані представлені у вигляді Median;(25%...75%) [2].

За нормального розподілу досліджуваного показника значимість різниці показників оцінювали за допомогою t-критерію Стюдента. Розраховували середнє значення (M) і стандартну похибку середнього (m).

Статистично значущою вважали різницю при $p < 0,05$ [1].

Результати досліджень та їх обговорення. В результаті проведених досліджень встановлено, що у щурів контрольної групи всмоктування води (рис. 1), іонів натрію (рис. 2) і хлору (рис. 3) відбувалось на фоні секреції калію (рис. 4), що є нормальним фізіологічним процесом в товстій кишці і відповідає даним літератури щодо нет-абсорбції в товстій кишці без патологічних змін [21, 25].

В групі тварин, які упродовж 28-ми діб отримували омепразол, всмоктування води через епітелій товстої кишки зменшувалось на 44,1% ($p < 0,001$) у порівнянні з контрольною групою (рис. 1). Сумарний потік Na^+ через епітелій ободової кишки також був нижче контрольного показника на 53,3% ($p < 0,001$) (рис. 2).

Сумарний потік K^+ через епітелій ободової кишки змінював свій напрямок в сторону всмоктування і складав $0,46; (-0,46 \dots 1,50)$ мкмоль/г*хв, тобто всмоктування збільшувалось на 100% ($p < 0,001$) (рис. 3) у порівнянні з контролем.

Рівень всмоктування Cl^- через епітелій ободової кишки був більшим у порівнянні з контрольними значеннями на 32,7% ($p < 0,05$) (рис. 4).

Молекулярні механізми активного транспорту води, подібних до мембранного білку, який активно транспортує Na^+ (Na^+, K^+ -АТФаза) відсутні. Вода може переміщатися через епітелій кишечника або за градієнтом гідростатичного, або за градієнтом осмотичного тиску. Гідростатичний градієнт через епітелій кишечника дорівнює нулю, отже осмотичний градієнт є основним механізмом транспорту води [6].

Відомо, що всмоктування води в кишечнику відбувається пасивним шляхом за рахунок градієнту концентрації солей, який створюється парацелюлярним і транцелюлярним рухом іонів Na^+ , K^+ , Cl^- і HCO_3^- [19]. Основним механізмом розвитку діареї в кишечнику є збільшення електрогенної секреції іонів Cl^- через апікальні трансмембранні канали CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) епітеліальних клітин. CFTR – це білок, який виступає в якості Cl^- -селективного іонного каналу.

В клітинах крипт тонкої і товстої кишки, а також на ворсинках ентероцитів тонкого кишечника CFTR

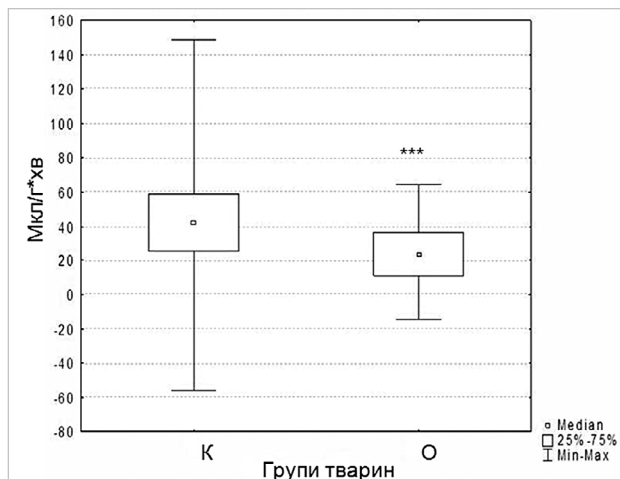


Рис. 1. Сумарний потік води через епітелій ободової кишки у щурів.

Примітка: К – контрольна група (n=5); О – після 28-ми днів введення омепразолу (n=5); *** $p < 0,001$ – відносно контролю.

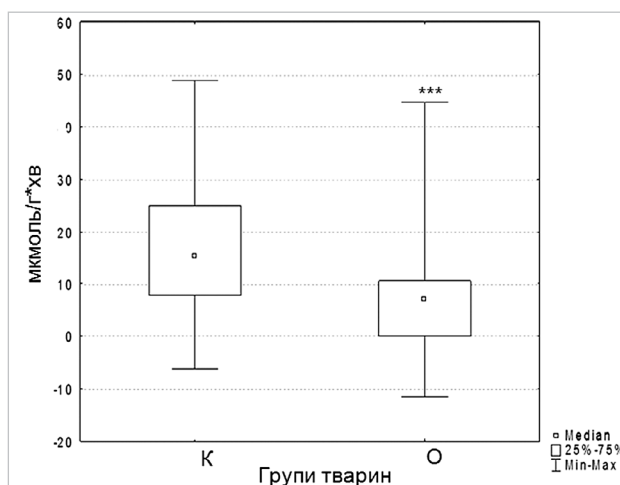


Рис. 2. Сумарний потік натрію через епітелій ободової кишки у щурів.

Примітка: К – контрольна група (n=5); О – після 28-ми днів введення омепразолу (n=5); *** $p < 0,001$ – відносно контролю.

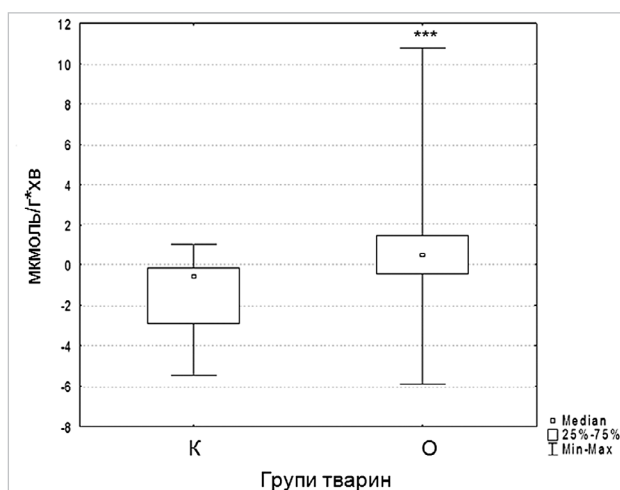


Рис. 3. Сумарний потік калію через епітелій ободової кишки у щурів.

Примітка: К – контрольна група (n=5); О – після 28-ми днів введення омепразолу (n=5); *** $p < 0,001$ – відносно контролю.

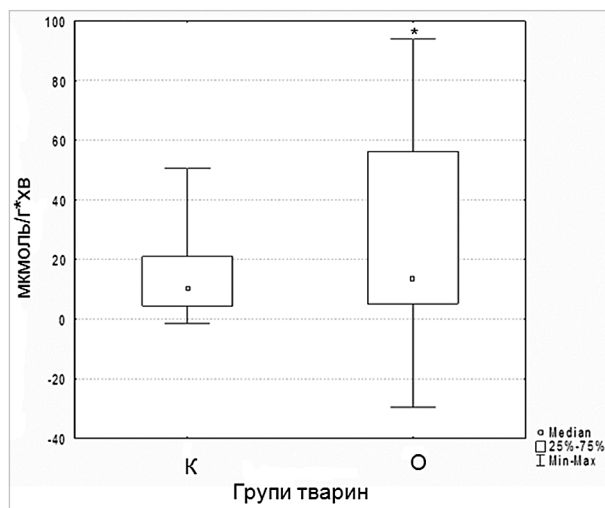


Рис. 4. Сумарний потік іонів хлору через епітелій ободової кишки у щурів.

Примітка: К – контрольна група (n=5);
О – після 28-ми днів введення омепразолу (n=5);
*p<0,05 – відносно контролю.

канали присутні на апікальній мембрані і на субапікальних рециркулюючих ендосомах. Підвищення концентрації цАМФ в цитозолі активує CFTR канали [8]. В дослідженнях на культурі клітин, а також мишах, нокаутування за геном, який кодує протеїн CFTR, встановлений прямий зв'язок між рівнем експресії даного протеїну і секрецією Cl^- через епітелій кишечника і, відповідно, секреторною функцією епітелію [27]. І так, секреторний ефект води на фоні омепразол-викликаної гіпергастринемії може бути результатом активації CFTR каналів, або збільшення їх експресії. Гастрин опосередковує свій ефект на клітини через взаємодію з ССК-В рецепторами, експресія яких виявлена в епітеліальних

клітинах крипт слизової оболонки товстої кишки, де активація цих рецепторів приводить до збільшення проліферації клітин епітеліоцитів [18].

З літературних джерел відомо, що експресія CFTR каналів може служити маркером утворення пухлин, адже кількість цих каналів суттєво збільшується при карциномі ободової кишки і посиленні проліферації клітин епітелію [24].

В нашій роботі показано, що рівень проїну CFTR в слизовій оболонці ободової кишки щурів після 28-ми добового введення омепразолу збільшувався більше, ніж в 4 рази у порівнянні з контрольною групою щурів (рис. 5).

Цікавим виявився ефект 28-ми денного введення омепразолу на транспорт іонів Cl^- . На фоні збільшення експресії CFTR каналів ми повинні були очікувати збільшення секреції Cl^- , а побачили, навпаки, збільшення всмоктування Cl^- і K^+ при зменшенні всмоктування Na^+ і води. В літературі зустрічаються дані про те, що CFTR є інгібіторами електрогенного і електронейтрального всмоктування Na^+ через ENaC і NHE3 канали [20] і, відповідно, вони пригнічують всмоктування води через епітелій, що ми і побачили в нашому дослідженні. При цьому, CFTR канали можуть активувати $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ обмінники, які відповідають за секрецію HCO_3^- і всмоктування Cl^- через апікальні мембрани колоноцитів. Таким чином, гіпергастринемія, як ми бачимо, не лише збільшує експресію CFTR каналів в епітелії ободової кишки, але і може опосередковано через CFTR активувати інші іонні обмінники, які дають в результаті ті зміни, які ми бачили в своїх дослідженнях. Можливо, цей ефект є захисною реакцією проти негативних змін у функціонуванні ободової кишки, які викликаються тривалим введенням омепразолу і, очевидно, омепразол-індукованою гіпергастринемією. Адже відомо, що гіпоацидність шлункового соку приводить до розвитку дисбактеріозу у всіх біотопах травного тракту, в тому числі і ободової кишки. Продукти метаболізму умовно-патогенної флори (індол, скатол, сірководень і ін.) та токсини знижують детоксикаційну функцію печінки, пригнічують перистальтику і зумовлюють розвиток диспепсичного синдрому. Ці явища приводять до застою слизу і вмісту кишечника в порожнині, а також сприяють проникненню патогенної мікрофлори в тверду фазу слизової оболонки. Цим же процесам сприяє також і зменшення моторної активності ободової кишки, яке ми спостерігали на фоні тривалої гіпоацидності шлункового соку, спричиненої омепразолом.

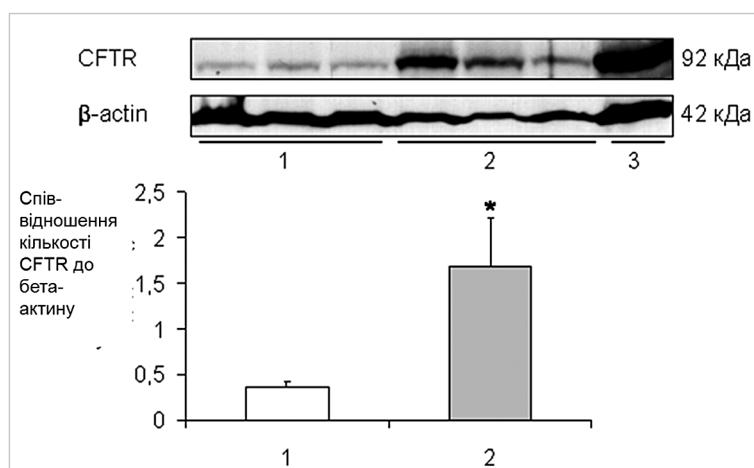


Рис. 5. Результати Вестерн-блот аналізу рівня протеїну CFTR (у. о.) в слизовій оболонці ободової кишки щурів.

Примітка: 1 – контроль, 2 – після 28-ми добового введення омепразолу, 3 – в якості позитивного контролю експресії CFTR використовувались легені щурів, ($M \pm m$, n=5 в кожній групі); * – p<0,05 відносно показників контрольної групи.

Ми вважаємо, що збільшення рівня протеїну CFTR пов'язано зі збільшенням проліферації клітин в зоні крипт слизової оболонки ободової кишки в умовах тривалої гіпергастринемії. Такий висновок підтверджується морфологічними дослідженнями слизової оболонки товстої кишки за аналогічних умов введення омепразолу [3]. Дослідження морфологічних показників в даній групі тварин виявило ознаки легкої та помірної дисплазії, що проявлялося в статистично достовірному збільшенні ширини слизової оболонки і глибини крипт.

З іншої сторони, підвищення експресії CFTR каналів і, як наслідок, збільшення секреції води, може бути результатом компенсаторної відповіді організму на підвищення рН, яке спостерігається на фоні тривалого введення омепразолу. Адже, секреція хлору і слизу є основним механізмом підтримання гомеостазу ентероцитів і створення захисного бар'єру слизової оболонки кишечника [10]. При таких умовах відбувається активація захисних механізмів, які включають в себе підвищення експресії CFTR каналів, збільшення секреції води і слизу для забезпечення виштовхування патогенної мікрофлори зі слизової оболонки кишки та видалення її з порожнини назовні.

Висновки.

1. 28-ми денне введення щурам омепразолу приводило до того, що у порівнянні з контролем всмоктування води через епітелій товстої кишки зменшувалось на 44,1% ($p < 0,001$), сумарний потік Na^+ через епітелій ободової кишки зменшувався на 53,3% ($p < 0,001$), сумарний потік K^+ через епітелій ободової кишки змінював свій напрямок в сторону всмоктування і воно збільшувалось в 2 рази. Рівень всмоктування Cl^- через епітелій ободової кишки був більшим у порівнянні з контрольними значеннями на 32,7% ($p < 0,05$).
2. Рівень протеїну CFTR в слизовій оболонці ободової кишки щурів після 28-ми добового введення омепразолу збільшувався більше, ніж в 4 рази у порівнянні з контрольною групою щурів.
3. Зниження скоротливої активності гладеньких м'язів ободової кишки і послаблення її моторики на фоні тривалої гіпергастринемії супроводжується включенням захисних механізмів, які включають в себе посилення експресії CFTR каналів і збільшення секреції води.

Перспективою подальших досліджень у цьому напрямку є дослідження транспорту води і електролітів через епітелій ободової кишки та експресії CFTR каналів у щурів після одночасного введення впродовж 28-ми днів омепразолу та мультипробіотика Симбітер®.

References

1. Brandt Z. Statisticheskiye metody analiza nablyudeniy. M.: Mir; 1975. 312 s.
2. Glants G. Mediko-biologicheskaya statistika. M.: Praktika; 1999. 459 s.
3. Gurlenko TM, Voronina OK, Grishchuk VM, Tolstanova GM, Dzerzhinskii ME, Beregova TV. Zmíní funktsíonuvannya transportnoï sistemi yepíteliyu ta morfologíchnikh pokaznikív slizovoï obolonki obodovoï kishki shchurív z gípergas-trinemiýu ríznóï trivalostí. Fíziologíchniy zhurnal. 2007;53(3):23–30.
4. Dovbinchuk TV, Tyapko OP, Linchak OV, Tolstanova GM. Mekhanízm tseftríakson-viklikanogo porushennya trans-portu vodi ta yelektrolítív cherez yepítelý tovstoï kishki shchurív. Materiáli IX Mízhnarodnoï konferentsíi studentív ta aspírantív, priurochena do 150-ríchchya víd dnya narodzhennya akademíka V. Vernad'skogo «Molod' í postup biológíi». L'viv, 16–19 kvítnya 2013. S. 411.
5. Moroz VM, Lipnitskiy TN, Kozlovskiy VA. Eksperimental'naya model' kal'tsiyavisimyykh aritmiy serdtsa. Ukr. kardíol. zhurn. 2006. Available from: www.rgl.kiev.ua/cardio_j/2006/4/moroz.htm.
6. Khenderson DzhM. Patofiziologiya organov pishchevareniya. 2-ye izd.: Per. s angl. M–SPb.: BINOM «Nevskiy dialekt»; 1999. 292 c.
7. Allen W.M. A simple method for analyzing complicated absorption curves of use in colorimetric determination of urinary steroids. J Clin Endocrinol. 1950;10:71–83.
8. Barrett KE, Keely SJ. Chloride secretion by the intestinal epithelium: molecular basis and regulatory aspects. Annu Rev Physiol. 2000;62:535–72.
9. Bharucha AE, Phillips SF. Slow transit constipation. Gastroenterol Clin North Am. 2001;30(1):77–95.
10. Blikslager AT, Roberts MC, Argenzio RA. Prostaglandin-induced recovery of barrier function in porcine ileum is triggered by chloride secretion. Am J Physiol. 1999;276:28–36.
11. Burkitt MD, Varro A, Pritchard DM. Importance of gastrin in pathogenesis and treatment of gastric tumors. World J Gastroenterol. 2009;15(1):1–16.
12. Nonaka Takashi, Kessoku Takaomi, Ogawa Yuji, Imajyo Kento, Yanagisawa Shogo, Shiba Tadahiko, Sakaguchi Takashi, et al. Effects of Histamine-2 Receptor Antagonists and Proton Pump Inhibitors on the Rate of Gastric Emptying: A Crossover Study Using a Continuous Real-Time 13C Breath Test (BreathID System). J Neurogastroenterol Motil. 2011;17(3):287–93.
13. Friis-Hansen L. Achlorhydria is associated with gastric microbial overgrowth and development of cancer: lessons learned from the gastrin knockout mouse. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation. 2006;66: 607–22.

14. Grundy D, Al-Chaer ED, Aziz Q, Collins SM, Ke M, Taché Y, Wood JD. Fundamentals of neurogastroenterology: Basic science. *Gastroenterology*. 2006;130:1391–411.
15. Evans Carlton AW, Gilman Robert H, Rabbani GH, Salazar Guillermo, Ali Akbar. Gastric acid secretion and enteric infection in Bangladesh. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1997;91:681–5.
16. Biolato Marco, Alfieri Sergio, Ianiro Gianluca, Pizzoferrato Marco, Gasbarrini Giovanni. Gastric non-secreting neuroendocrine tumor and hypochlorhydria-related hypergastrinemia: a case report. *Med Case Rep*. 2013;22:53–6.
17. Jalving M, Koornstra JJ, Wesseling J, Boezen HM, DE Jong S, Kleibeuker JH. Increased risk of fundic gland polyps during long-term proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24(9):1341–8.
18. Jin G. Inactivating cholecystokinin-2 receptor inhibits progastrin-dependent colonic crypt fission, proliferation, and colorectal cancer in mice. *J Clin Invest*. 2009;119(9):2691–701.
19. Kato A, Romero MF. Regulation of electroneutral NaCl absorption by the small intestine. *Annu Rev Physiol*. 2011;73:261–81.
20. Mall M. CFTR-mediated inhibition of amiloride sensitive sodium conductance by CFTR in human colon is defective in cystic fibrosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 1999;277:709–16.
21. Greger R, Bleich M, Leipziger J, Ecker D, Mall M, Kunzelmann K. Regulation of ion transport in colonic crypts. *News Physiol Sci*. 1997;12:62–6.
22. Tazoe H, Otomo Y, Kaji I, Tanaka R, Karaki SI, Kuwahara A. Roles of short-chain fatty acids receptors, GPR41 and GPR43 on colonic functions. *J Physiol Pharmacol*. 2008;59:251–62.
23. Sladen GE, Harries JT. Studies on the effects of unconjugated dihydroxy bile salts on rat small intestinal function in vivo. *Biochem Biophys Acta*. 1972;288:443–56.
24. Sood R. Regulation of CFTR expression and function during differentiation of intestinal epithelial cells. *EMBO J*. 1992;11:2487–94.
25. Spring KR. Routes and mechanism of fluid transport by epithelia / K.R. Spring. *Annu Rev Physiol*. 1998;60:105–19.
26. Tougas G, Earnest DL, Chen Y. Omeprazole delays gastric emptying in healthy volunteers: an effect prevented by tegaserod. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22:59–65.
27. Zheng W. Hypoxia inducible factor-1 (HIF-1)-mediated repression of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) in the intestinal epithelium. *FASEB J*. 2009;23(1):204–13.

УДК 612.337-047.37

ТРАНСПОРТ ВОДЫ И ЭЛЕКТРОЛИТОВ ЧЕРЕЗ ЭПИТЕЛИЙ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ И ЭКСПРЕССИЯ CFTR КАНАЛОВ У КРЫС ПОСЛЕ 28-МИ ДНЕЙ ВВЕДЕНИЯ ОМЕПРАЗОЛА

Пилипенко С. В.

Резюме. В статье изложены данные о результатах исследования влияния длительной желудочной гипохлоргидрии на транспорт воды и электролитов через эпителий ободочной кишки и экспрессии CFTR каналов у крыс. Установлено, что снижение сократительной активности гладких мышц ободочной кишки на фоне гипергастринемии и дисбактериоза сопровождается включением защитных механизмов, которые включают в себя усиление экспрессии CFTR каналов и увеличение секреции воды. То есть, развитие диареи на фоне длительного угнетения секреции гидрохлоридной кислоты в желудке не является следствием изменений в моторике пищеварительного тракта, а обусловлено нарушением транспорта воды и электролитов через эпителий толстой кишки.

Ключевые слова: гипохлоргидрия; гипергастринемия; дисбактериоз; CFTR каналы; моторика.

UDC 612.337-047.37

TRANSPORT OF WATER AND ELECTROLYTES THROUGH EPITHELIUM OF COLON AND EXPRESSION CFTR OF CANALS IN RATS AFTER 28-DAY INTAKE OF OMEPRAZOLE

Pylypenko S.

Abstract. Materials and methods. Examinations were done on white nonlinear rats with initial body weight 160–180 gr. They were divided into two groups. Each group contained 12 animals in each one. Control group presents rats of the first group and they were taken intraperitoneally 0,5 ml water for injection during 28 days. Omeprazole (Sigma-Aldrich» USA) was taken by rats of the second group intraperitoneally once a day during 28 days. The dosage was 14 mg/kg, and it was dissolved in 0,2 ml of water for injections.

Water transport examination through epithelium of colon was done by perfusion of isolated region of intestine in rats of the first and the second groups in vivo under urethane anesthesia with unabsorbed marker such as phenol red (n=12). Concentration of ions Cl⁻ in perfusate was measured on ionomer with ion-selective chloride electrode. Concentration measurement Na⁺ and K⁺ was done by flame-photometric analyzer of liquids that

determines ions concentration by intensity of color dying of flame of liquid burning. Expression of protein CFTR was determined by Western blotting technique in rats of the first and the second groups (n=12).

Results. It was determined that in rats of control group water, ions and chloride absorption was done based on potassium secretion that is normal physiological process in colon and corresponds to data of literature of unabsorption in colon without pathological changes.

Group of animals who received omeprazole during 28 days water absorption through epithelium of colon decreased on 44,1% ($p < 0,001$) in comparison with control one. Total volume Na^+ through epithelium of colon also was lower of control index on 53,3% ($p < 0,001$). Total volume K^+ through epithelium of colon changed its direction in absorption and contained $0,46; (-0,46 \dots 1,50) \text{ mcM/g} \cdot \text{min}$ so absorption increased on 100% ($p < 0,001$) (picture 3.13) in comparison with control one.

The level of absorption Cl^- through epithelium of colon was higher in comparison with control indices on 32,7% ($p < 0,05$).

It was determined that the level of CFTR protein in the mucous membrane of colon of rats after 28 day of omeprazole intake increased in 4 times in comparison with control group of rats.

It is known hypoacidity of gastric juice causes dysbacteriosis development in all biotopes of digestive tract and also of colon. Products of metabolism of conditionally pathogenic of flora (indole, skatole, hydrogen sulphide and others) and toxins decrease detoxification function of liver, inhibit vermicular movement and cause the development of dyspeptic syndrome. These phenomena cause mucus congestion and content in intestine in cavity and also assist in penetration of pathogenic microflora in solid phase of mucous membrane. It also assists in reducing of motor activity of colon which was observed by us due to long-lasting hypoacidity of gastric juice which was caused omeprazole.

It has been established increase of the level of CFTR protein is associated with increase of cell proliferation in ones of crypt of mucous membrane of colon in long-lasting hypergastrinemia. It is confirmed by morphological examinations of mucous membrane of colon. Examinations of morphological indices in this group determined the signs of mild dysplasia that was manifested in statistically accurate increase of mucous membrane and the depth of crypts.

But, increase of expression of CFTR canals as a consequence increase of water secretion and it can be a result of compensatory response of an organism on pH, increase which can be observed due to long-lasting omeprazole. So, secretion of chloride and mucus is the main mechanism of homeostasis of enterocytes and creates protective barrier of mucous membrane of intestine. In such way there is an activation of protective mechanisms which include the increase of expression of CFTR canals, increase of water and mucus secretion to provide expulsion of pathogenic microflora from mucous membrane of colon and removal from the cavity.

Conclusions. 28-day intake of omeprazole caused water absorption through epithelium of colon in comparison with control group decreased on 44,1% ($p < 0,001$), total volume Na^+ through epithelium of colon (segmented intestine) decreased on 53,3% ($p < 0,001$), total volume K^+ through epithelium of colon changed its direction into absorption and it increased in 2 times. The level of Cl^- absorption through epithelium of colon was larger in comparison with control indices on 32,7% ($p < 0,05$). The level of CFTR protein in mucous membrane of colon of rats after 28-day intake of omeprazole increased in 4 times in comparison with control group of rats. The decrease of contractile activity of smooth muscles of colon and reduction of its motor activity based on long-lasting hypergastrinemia is accompanied with inclusion of protective mechanisms which include expression intensification of CFTR canals and increase of water secretion.

Prospects for further research deal with examination of water and electrolytes transport through epithelium of colon and expression CFTR canals in rats after simultaneous intake of omeprazole and multiprobiotics Sym-biter® during 28 days.

Keywords: hypochlorhydria; hypergastrinemia; dysbacteriosis; CFTR canals; motor activity.

Стаття надійшла 11.04.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616-001.3-092.9-02:613.84

¹Ткаченко В. М., ²Комісова Т.Є.

ФІЗИЧНИЙ РОЗВИТОК НАЩАДКІВ-ЩУРІВ, ВИНОШЕНИХ В УМОВАХ ХРОНІЧНОЇ ТЮТЮНОВОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ЇХНІХ БАТЬКІВ

¹Харківська спеціалізована школа І-ІІІ ступенів №134

²Харківський національний педагогічний університет ім. Г. С. Сковороди

t.victoriya80@mail.ru, t.komisowa@yandex.ua

Встановлено, що хронічна тютюнова інтоксикація батьків призводить до скорочення строків фізичного розвитку їх нащадків у порівнянні з контрольною групою. Так, у щуренят, виношених в умовах батьківського паління, відлипання вушної раковини, поява волосяного покриву, відкривання очей в усіх експериментальних групах (за винятком групи ПБ) відбувається у більш ранні строки, у порівнянні з контрольною групою. Показано, що у тварин контрольної групи нащадки народжувалися живими на 21–23 добу. Народжених мертвими або з потворствами серед нащадків контрольної групи не відмічалось. У тварин, які підлягали хронічній тютюновій інтоксикації, щуренята народжувалися живими на 24–25 добу. Проте, у однієї самки групи ПМБ народилося 10 мертвих щуренят (4 ♂, 6 ♀). При розрахунку індексу виживання з'ясовано, що у групі ПМБ він є найнижчим і статистично значимо відрізняється від контрольної.

Ключові слова: тютюнова інтоксикація; фізичний розвиток нащадків; індекс виживання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Експериментальне дослідження виконано відповідно до планів кафедри анатомії та фізіології людини природничого факультету Харківського національного педагогічного університету імені Г. С. Сковороди в рамках наукової теми, прийнятої рішенням вченої ради ХНПУ імені Г. С. Сковороди «Вплив факторів середовища на організм в онтогенезі» (№ держ. реєстрації 0187.0228336); і в рамках цільової науково-дослідної роботи Центральної науково-дослідної лабораторії Харківського національного медичного університету «Порушення в морфо-функціональному стані інтегративних систем плоду за умов материнського неблагополуччя» (№ держ. реєстрації 0102U0018.71).

Вступ. Зараз у всьому світі тютюнопаління розглядається не тільки як фактор ризику виникнення ряду захворювань у істинних курців, але і як фактор шкідливої дії на оточуючих людей і особливо на дітей [3]. Наукові праці останніх років показа-

ли, що куріння як матері, так і батька є серйозною загрозою для здоров'я і життя майбутньої дитини [8]. Паління збільшує перинатальну смертність в середньому на 28%. Біля 5% дітей першого року життя помирають в результаті несумісних із життям ускладнень, обумовлених отруєнням організму дитини тютюновими інтоксикантами [13]. У матері, яка палить, ризик захворювання дітей раком легень збільшується в 1,36 рази. Діти батьків, які палять, на 1 см нижче зростом.

Особливо виражений негативний вплив нікотину на перебіг вагітності і розвиток плода. Нікотин дуже швидко проникає через плацентарний бар'єр і через 5 хвилин потрапляє в тканини і органи плоду [8]. В результаті тютюнопаління в крові вагітної підвищується рівень окису вуглецю, що значно зменшує здатність крові переносити кисень. До того ж нікотин викликає спазм судин, що також скорочує доступ кисню і поживних речовин, необхідних для нормального розвитку плода. Встановлено, що нікотин добре проникає через плаценту. Ембріотоксична дія нікотину обумовлена не тільки його проникненням в кров плода, але і аспірацією останнім амніотичної рідини, яка містить нікотин [9]. Накопичуючись в плаценті, нікотин викликає вазоконстрикцію судин матково-плацентарного кола кровообігу, викликаючи тим самим гіпоксію плода. За даними Г. А. Шевельової та співавт. (1983), при впливі нікотину на вагітних щурів у дозах 5 і 1,5 мг/кг спостерігалось зниження виживання новонароджених щуренят (в середньому на 24%) і зменшення у них маси тіла до статевозрілого віку. Низьке прикріплення плаценти в матці, яке призводить до ускладнень при вагітності і пологах, а також некроз ділянок плаценти частіше мають місце у жінок, які палили до вагітності, причому простежується зв'язок частоти даної патології з кількістю цигарок, що були викурені.

У матерів, які палять, часто народжуються діти з малою масою тіла, зменшеною в розмірах головою. Тютюнопаління матері під час вагітності відображається на подальшому фізичному та розумовому розвитку дитини. В експерименті на щурах,

які підлягали під час вагітності впливу окису вуглецю, було встановлено, що у їх нащадків в подальшому гірше вироблялись умовні рефлексії [12].

У дітей – пасивних курців виявлено зниження в крові концентрації гемоглобіну, числа еритроцитів і ретикулоцитів, причому вказані зміни були більш виражені у дітей, матері яких палили [3].

На наявність відхилень у фізичному розвитку (як на момент народження, так і протягом першого року життя) нащадків, які народилися на тлі тютюнопаління матерів, вказують клінічні дослідження Клименко В. А. (2011) та експериментальні дослідження Колтунової О. В. (2011). Так у клінічних дослідженнях Клименко В. А. показано, що частота дітей з дисгармонійним розвитком прямо корелює з дозою пасивного тютюнопаління. Встановлена тісна пряма кореляція між дозою тютюнопаління й відставанням нервово-психічного розвитку під час першого року розвитку дитини. В експериментальних дослідженнях Колтунової О. В. (2011) виявлено, що хронічна інгаляція тютюновим димом батьків призвела у нащадків до феномену прискореного розвитку, зменшення кількості тварин у приплоді, скорочення строків фізичного розвитку та передчасного дозрівання нащадків, мертвородження, низького індексу виживання та життєздатності. Враховуючи велику кількість досліджень, присвячених вивченню негативного впливу тютюнопаління на організм людини, слід констатувати, що у сучасній літературі майже відсутні конкретні дані про віддалені наслідки пасивного паління батьків на постнатальний розвиток їхніх нащадків.

Актуальність проблеми і обумовила проведення дослідження.

Мета дослідження – з'ясувати вплив хронічної тютюнової інтоксикації батьків на постнатальний розвиток їхніх нащадків щурів.

Матеріали і методи дослідження. Дослідження проводилося на 137 щурах (40 самиць-матерів, 15 самців-батьків, 82 нащадків-самиць) лінії Вістар. Тварин утримували у стандартних умовах виварію кафедри анатомії і фізіології людини ХНПУ імені Г.С. Сковороди при природному освітленні, харчування *ad libitum*, вживання води вільне. Усі досліді проводили у відповідності до законодавства України [Закон України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» / Відомості Верховної Ради України. – 2006. – № 27. – с.230], правил Європейської Конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних дослідженнях та з іншою науковою метою [European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe, Strasbourg, 1986. – 53 p.].

Модель залежності від хронічної дії тютюнового диму створювали за допомогою закритої камери – оригінального приладу, модифікованого для умов експерименту, об'ємом 27 літрів (пріоритетна справа № 3991837 від 13.12.1985 р. Держкомвинахід) [4], що дозволило інгалювати тварин у вільній поведінці. Даний об'єм повітря закритої камери є достатнім для 5 щурів, в якому вони можуть вільно знаходитись без зовнішніх проявів гіпоксії. В експерименті були використані сигарети марки «Прилуки», які вважаються за легкі, з вмістом 0,6 мг нікотину та 12 мг смоли та сигарети «Ватра» (без фільтру) з вмістом 0,8 мг нікотину та 15 мг смоли. Тютюновий дим, що утворювався від горіння ½ сигарети, за допомогою спеціально сконструйованої системи дозовано подавався до закритої камери. У камері одночасно знаходилося 5 тварин впродовж 15 хвилин, 5 з яких припадало на нагнітання диму в камеру і 10 – безпосередньо на спостереження за поведінкою тварин. Тварини контрольної групи також знаходилися впродовж 15 хвилин у закритій камері, але не підлягали дії тютюнового диму. Слід зауважити, що під час перших 2–3 обкурювань тварини знаходилися в камері 10 хв. Експеримент тривав 5 місяців. Всього під час дослідження було проведено 51 обкурювання.

Критерієм оцінювання хронічної дії тютюнового диму на тварин, при зазначеній концентрації тютюнового диму та обраному часі їх знаходження у закритій камері, є ознаки довготривалої гіпоксії, що проявлялися у щурів акроціанозом, візуальною зміною (збільшення) частоти дихальних рухів та серцевих скорочень. У контрольних тварин ознак наявності гіпоксії не спостерігалось. Для визначення ступеня інтоксикації щурів тютюновим димом у порівнянні з контрольними тваринами використовували спектрофотометричний метод визначення кількості головного метаболіту нікотину в сироватці крові – тіоціаніду К (котиніну) за методом G. Giraudi, C. Grillo (1981) [1, 2, 5, 15, 17].

Парування проводилося в умовах 1 самець – 1 самиця. Під час парування було сформовано 5 груп: К – контрольна (інтактна); ПБ – інгалювався лише самець, майбутній батько, цигарками «Прилуки»; ПМБ – інгалювалися і самець, і самка, майбутні батько та мати, цигарками «Прилуки»; ВБ – інгалювався лише самець, майбутній батько, цигарками «Ватра»; ВМБ – інгалювалися і самець, і самка, майбутні батько та мати, цигарками «Ватра». Тобто були створені експериментальні групи, що моделювали різні подружні пари, де один з членів подружжя палить або палять обидва.

Напередодні природних пологів вагітних самок розсаджували по одній у клітці. У самок досліджували стан та тривалість вагітності, кількість щуре-

нят у приплоді. Для оцінки стану постнатального розвитку кожного приплоду контрольної та експериментальних груп розраховували індекс життєздатності (ІЖ) за формулою [7]:

$$ІЖ = \frac{\text{Кількість живих новонароджених нащадків}}{\text{Загальна кількість новонароджених нащадків}}$$

У нащадків обох статей в постнатальний період розвитку враховували їх фізичний розвиток за такими показниками: день відлипання вушної раковини; день появи волосяного покриву; день відкриття очей [7].

Результати дослідження та їх обговорення. Результати спостереження показали, що у тварин контрольної групи нащадки народжувалися живими на 21–23 добу, що відповідає даним літератури [7]. Народжених мертвими або з потворствами серед нащадків контрольної групи не відмічалось.

У тварин, які підлягали хронічній тютюновій інтоксикації від цигарок «Прилуки» легкі, щуренята народжувалися живими на 24–25 добу. Проте, необхідно зауважити, що у однієї самки групи ПМБ, де тютюновій інгаляції підлягали і самець і самка, народилося 10 мертвих щуренят (4 ♂, 6 ♀). При розрахунку індексу виживання з'ясовано, що на 4-й день постнатального розвитку кількість щуренят, які вижили в групі ПМБ, становить тільки 29 особин (проти 41 народжених). У групах ПБ, ВБ, ВМБ індекс виживання щуренят майже не відрізняється від контрольної групи (табл. 1).

Таким чином, індекс виживання у групі ПМБ є найнижчим і статистично значимо відрізняється від контрольної (табл. 1).

Подальші спостереження за постнатальним розвитком щуренят показали, що в однієї самки групи ВМБ на 21-день почали гинути щуренята (1–2 за добу), у них відмічали затруднення дихання, порушення структури волосяного покриву.

Результати досліджень фізичного розвитку показали, що у щуренят, виношених в умовах батьківського паління, відлипання вушної раковини, поява волосяного покриву, відкривання очей в усіх експериментальних групах (за винятком групи ПБ) відбувається у більш ранні строки, у порівнянні з контрольною групою (табл. 2).

Передчасний розвиток нащадків, виношених в умовах батьківського паління, показано і в дослідженнях Колтунової О. В. (2011). Ймовірно, це пов'язано з дією нікотину на метаболічні процеси під час внутрішньоутробного розвитку. У попередніх роботах [9] відзначено, що нікотин прискорює всі нервові, ендокринні, вегетативні та соматичні процеси розвитку організму плода і не дає проявитися можливостям, які визначаються генетичною схемою розвитку і формування організму.

Висновки. Таким чином, хронічна тютюнова інтоксикація батьків призводить до скорочення строків фізичного розвитку їхніх нащадків у порівнянні з контрольною групою. Відомо, що ознаки фізичного розвитку є показником нормального розвитку організму, а їх відхилення може бути свідченням порушення процесів метаболізму.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується вивчення віддалених впливів батьківського паління на реактивність та резистентність їхніх нащадків на дію компонентів тютюнового диму.

Таблиця 1 – Кількісні показники виживання нащадків щурів контрольної та експериментальних груп

Групи	Загальна кількість нащадків, що народилися, особин	Кількість живих нащадків до 4-го дня, особин	Індекс виживання
К (n=7)	73 (44 ♂; 29 ♀)	71 (43 ♂; 28 ♀)	0,97
ПБ (n=8)	83 (36 ♂; 47 ♀)	78 (33 ♂; 45 ♀)	0,94
ПМБ (n=4)	41 (18 ♂; 23 ♀)	29 (13 ♂; 16 ♀)	0,71, p ≤ 0,05
ВБ (n=7)	62 (35 ♂; 27 ♀)	60 (34 ♂; 26 ♀)	0,97
ВМБ (n=8)	93 (46 ♂; 47 ♀)	85 (41 ♂; 44 ♀)	0,91

Примітка: n – кількість приплодів.

Таблиця 2 – Фізичний розвиток нащадків щурів контрольної та експериментальних груп

Групи	Біологічна ознака		
	Відлипання вушної раковини, доба	Покриття волоссяним покривом, доба	Відкривання очей, доба
К (n=71)	4,25±0,5	10,0±0,7	16,5±0,9
ПБ (n=78)	3,25±0,7, p ≤ 0,05	9,4±0,5	16,0±0,7
ПМБ (n=29)	3,25±0,7, p ≤ 0,05	8,9±0,8, p ≤ 0,05	14,25±0,9, p ≤ 0,05
ВБ (n=60)	3,5±0,5, p ≤ 0,05	8,9±0,6, p ≤ 0,05	14,6±0,5, p ≤ 0,05
ВМБ (n=85)	3,0±0,5, p ≤ 0,05	8,3±0,7, p ≤ 0,05	14,1±0,8, p ≤ 0,05

Література

1. Алтухов Ю. П. Генетические процессы в популяциях: [учеб. пособие 3-е изд., перераб. и доп.] / Ю. П. Алтухов. – М. : ИКЦ «Академкнига», 2003. – 431 с.
2. Беляев С. Г. Модифицированный способ определения тиоцианидных ионов в слюне и моче / С. Г. Беляев, Т. В. Горбач // Проблемы сучасної медичної науки та освіти. – 2009. – № 1. – С. 88–90.
3. Гавалов С. М. Влияние активного и пассивного курения на течение беременности у женщин и становление эритроцитарной системы у их детей / С. М. Гавалов, М. К. Соболева, Л. П. Дерягина, А. Е. Демченко // Терапевтический архив. – 1991. – № 3. – С. 126–129.
4. Гарбузова С. Н. Лимбико-неокортикальные механизмы формирования зависимости от курения (экспериментальное исследование) : автореф. дис. на соискание научной степени канд. биол. наук : спец. 03.00.13 «Физиология животных и человека» / С. Н. Гарбузова. – Харьков, 1986. – 17 с.
5. Гракович А. А. Уровень тиоцианата в сыворотке крови как критерий контроля за интенсивностью курения / А. А. Гракович // Гигиена и санитария. – 1987. – № 1. – С. 41–43.
6. Дігтяр О. В. Вплив тютюнопаління батьків на постнатальний розвиток нащадків / О. В. Дігтяр // Медицина третього тисячоліття: міжвуз. конф. молодих вчених, 20 січ. 2004 р. : тези доп. – Харків, 2004. – С. 17.
7. Динерман А. А. Роль загрязнений окружающей среды в нарушении эмбрионального развития / А. А. Динерман. – М. : Медицина, 1980. – 167 с.
8. Казьмин В. Д. Вынужденные курить / В. Д. Казьмин. – М. : Знание, 1991. – 63 с.
9. Кирющенков А. П. Влияние лекарственных средств, алкоголя и никотина на плод / А. П. Кирющенков, М. Л. Тараховский. – М. : Медицина, 1990. – С. 244–254.
10. Клименко В. А. Вплив тютюнопаління матерів на стан здоров'я дітей раннього віку / В. А. Клименко, Т. В. Сіренко, Г. О. Хоценко // Современная педиатрия. – 2011. – № 3 (37). – С. 66–68.
11. Колтунова О. В. Вплив тютюнопаління батьків на становлення та розвиток репродуктивної функції їх нащадків-самиць : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. биол. наук : спец. 03.00.13 «Фізіологія людини і тварин» / Ольга Володимирівна Колтунова; Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна. – Х., 2011. – 22 с.
12. Полишко В. К. Опасные последствия пассивного курения / В. К. Полишко, А. Г. Семина // Фельдшер и акушерка. – 1988. – № 10. – С. 6–9.
13. Северин Н. М. Механизмы влияния табакокурения и его значение для формирования здоровья потомства / Н. М. Северин // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 1998. – Т. 2, № 2. – С. 212–214.
14. Шевелева Г. А. Влияние никотина на эмбриогенез и развитие плода / Г. А. Шевелева, И. В. Силантьева, Н. И. Шеина // Акушерство и гинекология. – 1983. – № 10. – С. 56–57.
15. Шехтер О. В. Метод определения роданидов в биохимическом материале / О. В. Шехтер, З. И. Жолдакова, О. О. Силицына [и др.] // Гигиена и санитария. – 1994. – № 2. – С. 54–55.
16. Шульцев Г. П. Курение и желудочнокишечный тракт / Г. П. Шульцев, А. Н. Висин // Клиническая медицина. – 1992. – Т. 70, № 2. – С. 17–22.
17. Giraudi G. Direct spectrophotometric determination of thiocyanate in serum and urine with a continuous-flow analyzer / G. Giraud, C. Grillo // Analytica Chimica Acta. – 1981. – Vol. 128. – P. 169–175.

References

1. Altukhov YuP. Geneticheskiye protsessy v populyatsiyakh: [ucheb. posobiye 3-ye izd., pererab. i dop.]. M.: IKTS «Akademkniga»; 2003. 431 s.
2. Belyayev SG, Gorbach TV. Modifitsirovannyi sposob opredeleniya tiotsianidnykh ionov v slyune i moche. Problemi suchasnoï medichnoï nauki ta osviti. 2009;1:88–90.
3. Gavalov SM, Soboleva MK, Deryagina LP, Demchenko AN. Vliyanie aktivnogo i pasivnogo kurenija na techete beremennosti u zhenshchin i stanovleniye eritrotsitarnoy sistemy u ikh detey. Terapevticheskiy arkhiv. 1991;3:126–9.
4. Garbuzova SN. Limbiko-neokortikal'nyye mekhanizmy formirovaniya zavisimosti ot kurenija (eksperimental'noye issledovaniye) [avtoreferat]. Khar'kov, 1986. 17s.
5. Grakovich AA. Uroven' tiotsianata v syvorotke krovi kak kriteriy kontrolya za intensivnost'yu kurenija. Gigiyena i sanitariya. 1987;1:41–3.
6. Dígtyar OV. Vpliv tyutyunopálínnya bat'kív na postnatal'niy rozvitok nashchadkív. Meditsina tret'ogo tisyacholíttya: mízhvuz. konf. molodikh vchenikh, 20 sích. 2004 r.: tezi dop. Kharkiv; 2004:17.
7. Dinerman AA. Rol' zagryazneniy okruzhayushchey sredy v narushenii embrional'nogo razvitiya. M.: Meditsina; 1980. 167 s.
8. Kaz'min VD. Vynuzhdennyye kurit'. M.: Znaniye; 1991. 63 s.
9. Kiryushchenkov AP, Tarakhovskiy ML. Vliyanie lekarstvennykh sredstv, alkogolya i nikotina na plod. M.: Meditsina; 1990:244–54.

10. Klimenko VA, Sirenko TV, Khotsenko GO. Vpliv tyutyunopalinnyya materiv na stan zdorovya ditey rann'ogo viku. Sovr pediatriya. 2011;3(37):66–8.
11. Koltunova O. V. Vpliv tyutyunopalinnyya bat'kiv na stanovlennyya ta rozvitok reproduktyvnoy funktsiy ikh nashchadkiv-samits' [avtoreferat]. Kharkivskiy natsional'niy universitet imeni VN Karazina. Kh., 2011. 22 s.
12. Polishko VK, Semina AG. Opasnyye posledstviya passivnogo kureniya. Fel'dsher i akusherka. 1988;10:6–9.
13. Severin NM. Mekhanizmy vliyaniya tabakokureniya i yego znacheneye dlya formirovaniya zdorov'ya potomstva. Vestnik gigiyeny i epidemiologii. 1998;2(2):212–4.
14. Sheveleva GA, Silant'yeva IV, Sheina NI. Vliyaniye nikotina na yembriogenez i razvitiye ploda. Akusherstvo i ginekologiya. 1983;10:56–7.
15. Shekhter OV, Zholdakova ZI, Sinitsina OO, i dr. Metod opredeleniya rodanidov v biokhimicheskom materiale. Gigiyena i sanitariya. 1994;2:54–5.
16. Shul'tsev GP, Visin AN. Kureniye i zheludochnokishechnyy trakt. Klinicheskaya meditsina. 1992;70(2):17–22.
17. Giraudi G, Grillo C. Direct spectrophotometric determination of thiocyanate in serum and urine with a continuous-flow analyzer. Analytica Chimica Acta. 1981;128:169–75.

УДК 616 – 001.3–092.9–02:613.84

ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ПОТОМКОВ-КРЫС, ВЫНОШЕННЫХ В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ НИКОТИНОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ИХ РОДИТЕЛЕЙ

Ткаченко В. М., Комисова Т. Е.

Резюме. Установлено, что хроническая никотиновая интоксикация родителей приводит к сокращению сроков физического развития их потомков в сравнении с контрольной группой. Так, у крысят выношенных в условиях родительского курения, отлипание ушной раковины, появление волосяного покрова, открытие глаз во всех экспериментальных группах (за исключением группы ПБ) происходит в более ранние сроки, в сравнении с контрольной группой. Показано, что у животных контрольной группы потомки рождались живыми на 21–23 сутки. Мертворожденных или с уродствами среди потомков контрольной группы не отмечалось. У животных, которые подвергались хронической никотиновой интоксикации, крысята рождались живыми на 24–25 сутки. Однако, у одной самки группы ПМБ родилось 10 мертвых крысят (4 ♂, 6 ♀). При расчете индекса выживания выяснено, что в группе ПМБ он самый низкий и статистически значимо отличается от контрольной.

Ключевые слова: никотиновая интоксикация; физическое развитие потомков; индекс выживания.

UDC 616 – 001.3–092.9–02:613.84

PHYSICAL DEVELOPMENT OF OFFSPRING RATS WHICH WERE BORN DURING CHRONIC TOBACCO INTOXICATION OF THEIR PARENTS

Tkachenko V. M., Komisova T. Ye.

Abstract. Nowadays in the world smoking is considered to be not only as a risk factor for developing several diseases of the true smokers but also as a factor of harmful effects on people and especially on children. It is to be stressed the negative impact of nicotine on pregnancy and fetal development.

The *aim* of the research is find out the impact of chronic tobacco intoxication on postnatal development of offspring rats.

Materials and methods. The model of dependence on the effects of chronic smoke was created by using the closed interzone volume of 27 liters. The study was conducted on 137 rats (40 female-mothers, 15 male-fathers, 82 female-offsprings) of Wistar line. 5 groups were formed during the copulation: C – control (intact); PB – inhalation of tobacco was subjected only on male-fathers by cigarettes «Pryluky»; PMB – inhalation of males and females, future fathers and mothers by cigarettes «Pryluky»; UK was inhaled only of male-parents by cigarettes «Vatra»; VMB – was inhaled of males and females, future fathers and mothers by cigarettes «Vatra.»

During the experiment cigarettes of brand «Pryluky» were used which contain 0.6 mg of nicotine and 12 mg of tar and cigarettes «Vatra» (without filter) containing 0.8 mg of nicotine and 15 mg of tar. The experiment lasted during 5 months. 51 fumigations were used during the study. The presence of tobacco intoxication of rats was determined by spectrophotometric method by the number of the main metabolite of nicotine in blood serum – thiocyanate K (cotinine) (G Giraud, C Grillo). Survival index was calculated to assess the state of postnatal development of offsprings of each control and experimental groups. The offsprings of both sexes in the postnatal period were studied physical development for the onset of the detachment of ear; the appearance of hair and the opening of eyes.

Results of research. Results demonstrated that in animals of control group offsprings were born alive on the 21st–23rd day that corresponds to literature. Dead-born or born with defects among offsprings of control group were not observed.

The animal parents who were subjected chronic toxicity of tobacco light cigarettes «Pryluky», offsprings were born alive on the 24th–25th days. However, it should be noted that one female of PMB group born 10 dead rats (4 ♂, ♀ 6), so the survival index in this group is the lowest and statistically significantly different from the control one. In groups PB, VB, VMB the survival index of rats does not differ from the control group. Further observations on postnatal development of rats demonstrated that rats of one female-mother of VMB group began to die (1–2 a day) on the 21st day, and it was noted the difficulties of breathing, the violation of hair structure.

The results of research of physical development demonstrate that offspring rats born in terms of parental smoking have the detachment of ear, the appearance of hair, the opening of eyes (except PB group) in an earlier period, compared with the control group.

Conclusions. The decrease of dates of physical development of rat offsprings of experimental groups is determined with the control one which may be the evidence of a impairment of metabolism under the influence of nicotine intoxication which they are subjected to in utero while the there is fumigation of parents.

Prospects of future investigation. In a further investigation it is planned to study the remote effects of parental smoking on reactivity and their descendants' resistance to the action of components of tobacco smoking.

Keywords: Tobacco Intoxication; physical development of descendants; survival index.

Стаття надійшла 07.04.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 661.746.5:57.017.64:577.112.85:57.083.3

¹Храбко М. І., ²Тесарієська У. І., ¹Долайчук О. П., ¹Цап М. М., ²Фаріон О. В.

РІСТ І РОЗВИТОК САМИЦЬ F₀ І САМЦІВ F₁ ЩУРІВ ТА ОБМІННІ ПРОЦЕСИ В КРОВІ ЗА ДІЇ ЛИМОННОЇ КИСЛОТИ

¹Інститут біології тварин НААН, м. Львів

²ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок, м. Львів

khrabko95@gmail.com

Показано, лимонна кислота позитивно впливає на функціонування фізіологічних систем, стимулює роботу підшлункової залози і обмін речовин, що сприяє підвищенню інтенсивності росту і розвитку організму. Дослідження проведено на самицях F₀ щурів та самцях F₁ з їх приплоду, яким до води додавали лимонну кислоту в кількості 0,8 мг/кг маси тіла. Встановлено стимулюючий вплив лимонної кислоти на інтенсивність росту самиць F₀ та самців F₁ щурів, що більше виражено, відповідно, на 20–50 та 14–27 доби її застосування. Результати гематологічних і біохімічних досліджень вказують на виражений вплив лимонної кислоти на перебіг фізіолого-біохімічних процесів в організмі тварин з підвищенням вмісту загальних протеїнів і ТАГ на тлі зменшення гемоглобіну та креатиніну. Відзначено зменшення вмісту у крові самців щурів імунних глобулінів та МСМ. Вказується на вищу імунізаційну відповідь організму тварин дослідної групи, про що свідчить зростання вмісту глікопротеїнів та їх моноукрів у крові.

Ключові слова: лимонна кислота; щури; організм; кров.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження проведені в рамках НДР що входить до 31 програми наукових досліджень НААН «Фізіологія та біохімія» 31.00.03.01.Ф «Вивчити механізми впливу наночасток біогенних елементів у тварин і розробити методологію їх використання для підвищення резистентності організму», № держ. реєстрації 0111U006160.

Вступ. На даний час у багатьох препаратах, біологічно активних добавках і засобах, що використовуються в медицині, тваринництві та ветеринарії, основним діючим компонентом є цитрати металів [2, 5, 9]. Цитрати володіють високою біологічною активністю та є не токсичними [3, 4, 8]. Це зумовлює проведення фізіологічних досліджень щодо впливу цих сполук з макро- та мікроелементами на організм тварин. Однак, нами виявлено лише окремі дослідження щодо з'ясування механізмів впливу на організм лимонної кислоти, не дивлячись на поширене її застосування у багатьох сфе-

рах. Відомо, що лимонна кислота позитивно впливає на функціонування організму, а саме стимулює роботу підшлункової залози і обмін речовин в організмі, підвищує апетит, сприяє кращому засвоєнню їжі [3, 11]. Літературні джерела вказують на позитивний вплив лимонної кислоти на ріст і розвиток організму та гематологічні показники молодняку тварин, синтез шлункового соку [2, 5]. Уведення лимонної кислоти до раціону виявляє регуляторний вплив на енергетичний, жировий, вуглеводний та мінеральний обмін [4]. Лимонна кислота не виявляє ембріотоксичну дію, підвищує детоксикаційну функцію і зумовлює зниження впливу токсичних речовин на організм [8, 10, 12]. Розщеплення лимонної кислоти супроводжується утворенням хімічної енергії, яка акумулюється в макроенергетичних сполуках, що сприяє підвищенню інтенсивності росту і розвитку організму та продуктивності [6, 7]. Незважаючи на виражений позитивний вплив лимонної кислоти на функціонування окремих систем та органів, репродуктивну функцію самиць і розвиток організму [10], в доступній літературі нами виявлено лише окремі результати фізіолого-біохімічних та імунофізіологічних досліджень з цього напрямку.

Мета дослідження – з'ясувати вплив лимонної кислоти на динаміку росту та розвитку, а також на імунофізіологічні та біохімічні показники крові організму самиць F₀ і самців F₁ лабораторних щурів.

Матеріали і методи дослідження. Дослідження проведені в Інституті біології тварин НААН і ДНДКІ ветеринарних препаратів та кормових добавок на білих лабораторних щурах-самицях, сформованих у віці 2–2,5 місяці, масою тіла 110–120 г.

Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 2005), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

Тварини I групи – контрольної, отримували збалансований стандартний раціон зі згодовуванням гранульованого комбікорму впродовж усього періоду досліджень і споживанням води без обме-

ження. Самицям II (дослідної) групи згодовували стандартний комбікорм і випоювали з водою лимонну кислоту ($C_6H_8O_7 \times H_2O$), що відповідала вимогам «ХЧ» в кількості 0,8 мг/кг маси тіла. Випоювання лимонної кислоти самицям-матерям F_0 щурів дослідної групи тривало 30–40 днів до запліднення, впродовж вагітності та лактації і продовжувалось після виходу самців F_1 з гнізда і до досягнення 2 місячного віку. На 60–70 доби життя 4–5 самців з кожної групи забивали шляхом декапітації після наркозу і знерухомлення їх CO_2 з дотриманням біоетичних норм [13]. У цей період відбирали зразки крові для дослідження за методами, що описані у довіднику [1] та відпрепаровували внутрішні органи: печінку, нирки, легені, селезінку, серце, сім'яники, які використовували для визначення показників маси та коефіцієнтів їх мас. У крові визначали: кількість лейкоцитів, лімфоцитів, моноцитів, гранулоцитів, еритроцитів, тромбоцитів, показник гематокриту, вміст гемоглобіну – на гематологічному аналізаторі (Orphee Mythic 18 Vet, Німеччина); альбуміну, креатиніну, триацилгліцеролів (ТАГ), Кальцію, Фосфору – на біохімічному аналізаторі «Humalyzer» 2000; а також вміст загального протеїну з біуретовим реактивом; імуноглобулінів (Ig) – нефелометричним методом, молекул середньої маси (МСМ) – за Габрієлянном, циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), гексоз, зв'язаних з білками – з орциновим реактивом, сіалових кислот – за Svennerholm і церулоплазмину – за Ravin. Протягом дослідження визначали інтенсивність росту самиць до запліднення за показниками маси тіла щодавно, масу тіла щуренят на 1, 5, 7, 14 і 27-му доби після народження.

Отриманий цифровий матеріал опрацьовано методом варіаційної статистики з використанням критерію Стюдента. Розраховували середні арифметичні величини (М) та похибки середніх арифметичних величин ($\pm m$). Зміни вважали вірогідними за $P \leq 0,05$. Для розрахунків використано комп'ютерну програму Excel.

Результати дослідження та їх обговорення.

Випоювання самицям щурів F_0 лимонної кислоти 30–40 діб до запліднення вказує на виражений вплив її на інтенсивність їх росту порівняно з контрольною групою. Найвища інтенсивність росту встановлена на 20–50 доби дослідного періоду зі зростанням маси тіла на 14,5–23,6 г, або на 10–14 % (табл. 1). Тоді як на 60-ту добу міжгрупові відмінності зменшувалися до 2,9 %, або майже до вихідного рівня (3,4 %) аналогічно першим дням дослідження. Це може вказувати на вікові відмінності анаболічної дії застосованої концентрації лимонної кислоти у самиць лабораторних щурів, що можуть пов'язуватись з їх статевим дозріванням.

Таблиця 1 – Динаміка показників маси тіла самиць F_0 за дії лимонної кислоти, г ($M \pm m$, $n = 12$)

Доба випоювання	група		від контролю	
	контрольна	дослідна	г	%
0	116,0 $\pm$ 3,60	120,0 $\pm$ 2,75	4,0	3,4
10	136,3 $\pm$ 4,85	147,9 $\pm$ 2,17	11,6	8,5
20	145,9 $\pm$ 5,20	160,4 $\pm$ 2,55	14,5	9,9
30	152,3 $\pm$ 5,14	172,3 $\pm$ 3,07	20,0	13,1
40	161,6 $\pm$ 5,38	181,1 $\pm$ 4,38	19,5	12,1
50	170,0 $\pm$ 6,61	193,6 $\pm$ 4,19	23,6	13,9
60	194,4 $\pm$ 5,21	200,1 $\pm$ 4,76	5,7	2,9

Оцінка життєздатності щуренят F_1 за інтенсивністю змін маси тіла впродовж 27-ми діб вказує на незначні відмінності цього показника у щурів дослідної і контрольної груп на 1-шу добу після народження і їх зростання на 7, 14 та 27 доби (табл. 2). Зокрема, маса тіла щурів дослідної групи перевищувала контрольну на 7,5; 9,4 і 13,0 % на 7, 14 і 27-му доби життя відповідно. Зростання маси тіла приплоду на 7-му добу могло бути спричинено як прямою стимулюючою дією лимонної кислоти на лактаційну функцію самиць, так і анаболічним впливом на організм щуренят шляхом трансформації її метаболітів в молоко, яке споживав приплід в цей період. Характерно, що наступний семиденний період дослідження зберігав міжгрупові відмінності інтенсивності росту щуренят на рівні 9,4 % на 14 добу, тоді як на 27-му добу міжгрупова різниця збільшилася до 13,0 %. Отже, отримані результати змін динаміки маси щуренят вказують на відсутність вірогідно вираженого впливу випоювання лимонної кислоти самицям щурів у період вагітності на масу приплоду з вираженою тенденцією до стимулювання росту щуренят у молочний період. Самостійне споживання рослинного корму, а відповідно і води, що містила лимонну кислоту, підвищувало ріст щуренят дослідної групи порівняно з контрольною у періоді 14–27 діб на 13 %.

У крові самців 2-х місячного віку II групи спостерігалась тенденція до зменшення, але не вірогідно, кількості лейкоцитів, лімфоцитів, еритроцитів, тромбоцитів, а також показника гематокриту, порівняно з аналогічними показниками тварин контрольної групи (табл. 3). Рівень гемоглобіну був нижчим

Таблиця 2 – Динаміка маси тіла щуренят F_1 впродовж 27 діб молочного періоду, г ($M \pm m$, $n = 4-6$)

Доба життя	група		від контролю	
	контрольна	дослідна	г	%
1	6,22 $\pm$ 0,20	6,15 $\pm$ 0,19	-0,07	-1,1
7	13,3 $\pm$ 0,34	14,3 $\pm$ 0,60	1,0	7,5
14	23,4 $\pm$ 0,91	25,6 $\pm$ 1,27	2,2	9,4
27	55,5 $\pm$ 2,12	62,7 $\pm$ 2,56	7,2	13,0

Таблиця 3 – Гематологічні показники у самців щурів F_1 за дії лимонної кислоти ($M \pm m$, $n=3-6$)

Показник	Одиниці вимірювання	Група	
		I – контрольна	II – дослідна
Лейкоцити (WBC)	$10^9/\text{л}$	$7,20 \pm 0,63$	$6,03 \pm 0,63$
Лімфоцити (LYM)	$10^9/\text{л}$	$5,38 \pm 0,38$	$4,15 \pm 0,63$
Моноцити (MON)	$10^9/\text{л}$	$1,05 \pm 0,10$	$1,00 \pm 0,19$
Гранулоцити (GRA)	$10^9/\text{л}$	$0,75 \pm 0,22$	$0,87 \pm 0,21$
Лімфоцити (LYM)	%	$74,8 \pm 3,53$	$67,4 \pm 4,77$
Моноцити (MON)	%	$15,4 \pm 1,11$	$18,9 \pm 6,10$
Гранулоцити (GRA)	%	$9,8 \pm 2,53$	$13,7 \pm 2,15$
Еритроцити (RBC)	$10^{12}/\text{л}$	$7,45 \pm 0,41$	$5,97 \pm 0,53$
Гемоглобін (HGB)	г/л	$156,8 \pm 6,13$	$124,8 \pm 11,27^*$
Гематокрит (HCT)	л/л	$0,443 \pm 0,025$	$0,343 \pm 0,026$
Тромбоцити (PLT)	$10^9/\text{л}$	$448,8 \pm 22,84$	$404,0 \pm 84,23$

Примітки: у цій та наступних таблицях різниця статистично вірогідна порівняно з контрольною (I) групою: * – $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,01$, *** – $p \leq 0,001$.

на 19,4 % ($P < 0,05$). Співвідношення між лімфоцитами, моноцитами та гранулоцитами у щуренят дослідної групи було спрямоване в сторону збільшення у крові моноцитів та гранулоцитів за рахунок зменшення лімфоцитів, але без вірогідності цих різниць.

Аналіз біохімічних показників вказує на вищий вміст загального протеїну ($P < 0,05$), альбуміну та триацилгліцеролів ($P < 0,01$) у крові самців щурів F_1 дослідної групи, проте зниження ($P < 0,05$) креатиніну (табл. 4).

Таблиця 4 – Біохімічні показники крові самців щурів F_1 за дії лимонної кислоти ($M \pm m$, $n=4-6$)

Показник	Група	
	I – контрольна	II – дослідна
Загальний протеїн, г/л	$61,7 \pm 2,10$	$69,8 \pm 1,49^*$
Альбумін, г/л	$38,1 \pm 3,6$	$40,0 \pm 2,1$
Креатинін, мкмоль/л	$67,9 \pm 0,8$	$60,0 \pm 2,3^*$
Кальцій, ммоль/л	$2,7 \pm 0,04$	$2,8 \pm 0,03$
Фосфор, ммоль/л	$2,88 \pm 0,06$	$2,92 \pm 0,10$
Триацилгліцероли, ммоль/л	$0,5 \pm 0,03$	$0,9 \pm 0,08^{**}$

Таблиця 5 – Вміст імунних комплексів, глікопротеїнів та їх моноцукрів у крові самців щурів F_1 за вживання лимонної кислоти, ($M \pm m$, $n=4-5$)

Показник	група	
	I – контроль	II – дослідна
Імуноглобуліни, г/л	$6,5 \pm 0,34$	$3,7 \pm 0,12^{***}$
МСМ, ум.од.	$0,35 \pm 0,003$	$0,30 \pm 0,005^{***}$
ЦІК, ммоль/л	$42,7 \pm 1,80$	$49,0 \pm 0,90^*$
Гексози, зв'язані з протеїнами, г/л	$5,19 \pm 0,06$	$5,47 \pm 0,08^*$
Сіалові кислоти, ум. од.	$206,3 \pm 5,66$	$209,2 \pm 5,81$
Церулоплазмін, ум. од.	$314,0 \pm 4,18$	$337,0 \pm 6,77^*$

Відзначене вірогідне зростання на 13 % рівня загального протеїну за дії лимонної кислоти відповідає тенденції до підвищення вмісту альбуміну та показників росту щуренят у молочний період. Тоді як нижчий вміст креатиніну у крові дослідних тварин на 11,6 % порівняно до контрольної групи вказує на стимулюючий вплив лимонної кислоти на фільтраційну здатність ниркових клубочків, а можливо і їх кількість. Стимулюючий вплив лимонної кислоти на ліпідний обмін відзначено вірогідним зростанням на 80 % концентрації триацилгліцеролів ($P \leq 0,01$) у крові самців щурів.

Дослідження імунофізіологічних показників вказує на вірогідне зменшення ($P \leq 0,001$) вмісту імуноглобулінів та МСМ у крові самців щурів дослідної групи (табл. 5). Тоді як вміст ЦІК, гексоз, зв'язаних з протеїнами і церулоплазмину був вищий ($P \leq 0,05$) відповідно на 14,7; 5,4 та 7,3 % порівняно з контрольною групою. Зростання вмісту глікопротеїнів та їх моноцукрів у крові самців дослідної групи може вказувати на вищу імунофізіологічну відповідь організму, ніж гематологічних показників на дію лимонної кислоти.

Біологічна дія лимонної кислоти у самців щурів 2 місячного віку не викликала вірогідних різниць показників маси тіла, проте виявляла тенденцію до її нижчого рівня, ніж у тварин контрольної групи (табл. 6). Не відзначено вірогідно виражених міжгрупових відмінностей і для більшості показників маси внутрішніх органів та коефіцієнтів їх мас.

Таблиця 6 – Маса тіла і внутрішніх органів та їх коефіцієнти мас у самців щурів F_1 за вживання лимонної кислоти ($M \pm m$, $n=4-6$)

Показник / орган	група	
	I – контрольна	II – дослідна
Маса тіла, г	$212,6 \pm 10,5$	$201,0 \pm 6,81$
Маса органу (г) / коефіцієнт маси (г/кг)		
Легені	$1,17 \pm 0,08$ $5,50 \pm 0,29$	$1,21 \pm 0,04$ $6,04 \pm 0,12$
Серце	$0,74 \pm 0,03$ $3,48 \pm 0,11$	$0,68 \pm 0,03$ $3,37 \pm 0,12$
Печінка	$6,84 \pm 0,42$ $32,10 \pm 0,67$	$7,01 \pm 0,35$ $34,80 \pm 0,84$
Селезінка	$0,72 \pm 0,06$ $3,36 \pm 0,20$	$0,81 \pm 0,03$ $4,05 \pm 0,05^{***}$
Нирки	$1,60 \pm 0,09$ $7,53 \pm 0,22$	$1,61 \pm 0,08$ $7,99 \pm 0,15$
Сім'яники	$2,63 \pm 0,12$ $12,48 \pm 0,48$	$2,80 \pm 0,06$ $14,10 \pm 0,33^*$

Однак, встановлено вірогідно вищі показники коефіцієнтів маси селезінки і сім'яників у самців дослідної групи на тлі не вірогідного зростання їх маси порівняно з контрольною групою. Отримані результати досліджень вказують на відмінності метаболічного впливу лимонної кислоти на ріст і розвиток організму та окремих органів самців F_1 дослідної групи з проявом її стимулюючої дії на розвиток органів імунної та репродуктивної систем.

Висновки. Застосування з водою самицям щурів F_0 та їх приплоду лимонної кислоти, у кількості 0,8 мг/кг маси тіла, характеризувалось неоднаково спрямованими змінами інтенсивності росту, розвитку організму та окремих внутрішніх органів, а також відмінностями гематологічних, імунофізіологічних і біохімічних показників крові самців F_1 у віці 2 місяці, що дає підстави сформулювати такі висновки:

1. Лимонна кислота у застосованій дозі зумовлює стимулюючий вплив на приріст маси тіла (10–14 %) самиць F_0 впродовж 20–50 доби виго-

вання, а також самців F_1 з їх приплоду на 14–27 доби (9–13 %).

2. У крові самців дослідної групи відзначено вірогідне зростання вмісту загальних протеїнів і ТАГ на тлі зменшення гемоглобіну та креатиніну.
3. Імунофізіологічна реактивність організму самців щурів за дії лимонної кислоти характеризувалась вірогідним зменшенням вмісту в крові імуноглобулінів та МСМ, але зростанням ЦІК, гексоз, зв'язаних з білками і церулоплазміну.
4. Вірогідне зростання коефіцієнтів маси селезінки та сім'яників самців щурів F_1 вказує на стимулюючий вплив лимонної кислоти на ріст і розвиток цих органів у перші 2 місяці постнатального онтогенезу, що може зумовлювати активність їх імунної та репродуктивної функції.

Перспективи подальших досліджень. Доцільним є визначення онтогенетичних показників впливу віддалених доз лимонної кислоти на організм щурів F_2 .

Література

1. Влізло В. В. Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині: довідник / В. В. Влізло, Р. С. Федорук, І. Б. Ратич [та ін.] – Львів : СПОЛОМ, 2012. – 764 с.
2. Дмитрук І. В. Рістстимулююча та антистрессова дія лимонної і бурштинової кислот та пробіотику «Пробіол-Л» в годівлі молодняку свиней : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. с-г. наук : спец. 06.02.02 «Годівля тварин і технологія кормів» / Ігор Володимирович Дмитрук. – Львів; Львівський нац. університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького, 2008. – 20 с.
3. Єгоров Б. В. Вплив органічних кислот на засвоєння кальцію в годівлі сільськогосподарської птиці / Б. В. Єгоров, А. П. Левицький, Т. М. Турпунова // Зернові продукти і комбікорми. – 2013. – № 1 (49). – С. 27–30.
4. Костенко В. М. Ефективність використання лимонної та бурштинової кислот, пробіотиків та їх сумішок, як рістстимулюючих та імунозахисних безпечних добавок в годівлі тварин / В. М. Костенко, І. В. Дмитрук, Ю. І. Нечипорук, С. М. Суховуха // Збірник наукових праць ВДАУ. – 2008. – Вип. 34. – С. 230–233.
5. Костенко В. М. Продуктивність та гематологічні показники телят та поросят при згодовуванні їм лимонної та янтарної кислот / В. М. Костенко, І. В. Дмитрук, Ю. І. Нечипорук // Науковий вісник ЛНАВМ ім. С. З. Гжицького. – 2004. – Вип. 6. – С. 72–79.
6. Новинюк Л. В. Цитрати – безопасные нутриенты [Текст] / Л. В. Новинюк // Пищевые ингредиенты: сырье, добавки. – 2009. – № 1. – С. 70–71.
7. Патент України на корисну модель № 21810, МПК А23К1/16 Спосіб зняття стресового стану для підвищення продуктивності тварин / Костенко В. М., Дмитрук І. В., Нечипорук Ю. І. – № u200607946; заявлено 14.07.2006; опубліковано 10.04.2007, Бюл. № 4. – 4 с.
8. Рильський О. Ф. Лимонна кислота – чинник збереження біорізноманіття прокаріот за умов забруднення / О. Ф. Рильський, О. В. Шерстобоева // Агроекологічний журнал. – 2010. – № 1. – С. 56–60.
9. Саханда І. В. Препарати Германію та їх застосування в медицині / І. В. Саханда // Український науково-медицинський молодіжний журнал. – 2014. – № 4 (84). – С. 83–86.
10. Тесаривская У. И. Эмбриональная токсичность и жизнеспособность приплода самок крыс при выпаивании им лимонной кислоты / У. И. Тесаривская, Р. С. Федорук, М. И. Храбко, М. В. Шумская // Collection of works of Scientific Symposium with International Participation «Zootechnical science – an important factor for the european type of the agriculture». Maximovca. – 2016. – P. 726–730.
11. Фалес В. М. Аналіз виробництва та застосування лимонної кислоти / В. М. Фалес, О. В. Хіврич, А. М. Литвиненко // Харчова промисловість, 2009. – № 8. – С. 91–94.
12. Чекалина К. И. Гиперцитремия при пищевых токсикоинфекциях / К. И. Чекалина, Э. Л. Голохвастова, Л. Э. Бродов, В. В. Малеев // Советская медицина – 1987. – № 1. – С. 89–91.
13. European convention for the protection of vertebrate animals used for experim. and other scientific purposes. Coun. of Europe, Strasbourg. – 1986. – 53 p.

References

1. Vlízlo VV, Fedoruk RS, Ratich IB, ta insh. Laboratorní metodi doslídzen' u bíologíí, tvarinnitství ta veterinarníy meditsíní: dovídnik. L'vív: SPOLOM; 2012. 764 s.
2. Dmitruk IV. Ríststimulyuyucha ta antistresova díya limonnoí í burshtinovoí kislót ta probiótiku «Probíol-L» v godívlí molodnyaku sviney [avtoreferat]. L'vív; 2008. 20 s.
3. Ėgorov BV, Levits'kiy AP, Turpurova TM. Vpliv organíchnikh kislót na zasvoénnya kal'tsíyu v godívlí síl'skogospodars'koí ptítsí. Zernoví produkti í kombíkormi. 2013;1(49):27–30.
4. Kostenko VM, Dmitruk IV, Nechiporuk Yuí, Sukhovukha SM. Yefektivníst' vikoristannya limonnoí ta burshtinovoí kislót, probiótikív ta íkh sumíshok, yak ríststimulyuyuchikh ta ímunozakhistnikh bezpechnikh dobavok v godívlí tvarin. Zbírnik naukovikh prats' VDAU. 2008;34:230–3.
5. Kostenko VM, Dmitruk IV, Nechiporuk Yuí. Produktivníst' ta gematologíchní pokazniki telyat ta porosyat pri zgodovuvanní ím limonnoí ta yantarnoí kislót. Naukoviy vísnik LNAVU ím. S. Z. Gzhits'kogo. 2004;6:72–9.
6. Novinyuk LV. Tsitraty – bezopasnyye nutriyenty. Pishchevyie ingredienty: syr'ye, dobavki. 2009;1:70–1.
7. Patent Ukraíni na korisnu model' № 21810, MPK A23K1/16 Sposíb znyattya stresovogo stanu dlya pídvischennya produktivností tvarin / Kostenko VM, Dmitruk IV, Nechiporuk Yuí. № u200607946; zayavleno 14.07.2006; opublíkovo 10.04.2007, Byul. № 4. 4 s.
8. Ril'skiy OF, Sherstoboéva OV. Limonna kislota – chinnik zberezheniya bíoríznomanníya prokaríot za umov zabrudnennya. Agroyekologíchniy zhurnal. 2010;1:56–60.
9. Sakhandia IV. Preparati Germaníyu ta íkh zastosuvannya v meditsíní. Ukraíns'kiy naukovomedichniy molodízhniy zhurnal. 2014;4(84):83–6.
10. Tesarivskaya UI, Fedoruk RS, Khrabko MI, Shumskaya MV. Embrional'naya toksichnost' i zhiznesposobnost' priploda samok krys pri vypaivanii im limonnoy kisloty. Collection of works of Scientific Symposium with International Participation «Zootechnical science – an important factor for the european type of the agriculture». Maximovca; 2016:726–730.
11. Fales VM, KHívrich OV, Litvinenko AM. Analíz virobnitstva ta zastosuvannya limonnoí kislót. Kharchova promislovíst'. 2009;8:91–4.
12. Chekalina KI, Golokhvastova EL, Brodov LE, Maleyev VV. Gipertsitremiya pri pishchevykh toksikoinfektsiyakh. Sovetskaya meditsina. 1987;1:89–91.
13. European convention for the protection of vertebrate animals used for experim. and other scientific purposes. Coun. Of Europe, Strasbourg. 1986. 53 p.

УДК 661.746.5:57.017.64:577.112.85:57.083.3

РОСТ И РАЗВИТИЕ САМОК F_0 И САМЦОВ F_1 КРЫС И ОБМЕННЫЕ ПРОЦЕССЫ В КРОВИ ЗА ДЕЙСТВИЯ ЛИМОННОЙ КИСЛОТЫ

Храбко М. И., Тесаривска У. И., Долайчук О. П., Цап М. М., Фарион О. В.

Резюме. Показано, что за данными литературы лимонная кислота положительно влияет на функционирование физиологических систем, стимулирует работу поджелудочной железы и обмен веществ, способствует повышению интенсивности роста и развития организма. Исследование проведено на самках F_0 крыс и самцах F_1 с их приплода, которым к суточной норме воды добавляли лимонную кислоту в количестве 0,8 мг/кг массы тела. Установлено стимулирующее влияние лимонной кислоты на интенсивность роста самок F_0 и самцов F_1 крыс, что больше выражено, соответственно, на 20–50 и 14–27 сутки ее применения. Результаты гематологических и биохимических исследований указывают на выраженное влияние лимонной кислоты на течение физиолого-биохимических процессов в организме животных с повышением содержания общих протеинов и ТАГ на фоне уменьшения гемоглобина и креатинина. Отмечено уменьшение содержания в крови самцов крыс иммунных глобулинов и МСМ. Указывается на высший иммунофизиологический ответ организма животных опытной группы, о чем свидетельствует рост содержания гликопротеинов и их моносахаридов в крови.

Ключевые слова: лимонная кислота; крысы; организм; кровь.

UDC 661.746.5:57.017.64:577.112.85:57.083.3

GROWTH AND DEVELOPMENT OF FEMALE F_0 AND MALE F_1 RATS AND METABOLIC PROCESSES IN THEIR BLOOD UNDER THE INFLUENCE OF CITRIC ACID

Khrabko M. I., Tesarivska U. I., Dolaichuk O. P., Tsap M. M., Farion O. V.

Abstract. Citrates have a high biological activity and are not toxic. It is known that the citric acid has a positive effect on the functioning of physiological systems such as stimulates metabolism and work of the pancreas, increases appetite and promotes better digestion. Literary sources point to the positive impact of the citric acid

on the growth and development of the organism and hematological parameters of young animals, the synthesis of gastric juice. Addition of citric acid to the diet has positive regulatory effects on energetic, fat, carbohydrate and mineral metabolism. These properties of citric acid allow using its compounds to study the effect of macro- and micronutrients on animal's organism. However, it was found only a few studies to clarify the mechanisms of influence on the organisms' namely citric acid, despite its widespread use in many areas.

Research conducted on white laboratory female-rats, they were formed into 2 groups, aged 2–2.5 months and their male offsprings. Animals of the first group control were fed with granular feed and water without restriction during the whole period of research. Female of the second (research) group were fed with granular feed and water with addition citric acid ($C_6H_8O_7 \times H_2O$) in an amount of 0.8 mg / kg of body weight. Watering female F_0 and males rats F_1 of experimental groups with citric acid lasted 30–40 days before female fertilization, during their pregnancy and lactation and finished when males achieved 2 months of age.

Watering female rats F_0 with citric acid indicates a pronounced effect on the intensity of their growth during 20–50 days of researches compared to the control group. Evaluation of the viability of infant rats F_1 according to the intensity of changes of their body weight during the 27 days, indicates minor differences of this index in rats research and control groups on the 1st day after birth and growth this differences on the 7, 14 and 27 days of their age. Ascertained increasing of body weight offspring on the 7th day, could be caused by direct stimulation influence of the citric acid on females lactation or its anabolic effects on the infant rats organisms by transforming its metabolites into the milk which offspring fed during this period. Independent plant food intake and water which contain citric acid, increased growth of infant male rats of experimental group compared to the control period on 14–27 days of their age by 13%.

In the blood of male of the second group in 2-months of age there was a tendency to decrease, but not significantly, the number of white blood cells, lymphocytes, red blood cells, platelets and hematocrit rate, compared with the similar indicators in the animals of control group. Also in the rats blood of second group hemoglobin level was lower by 19.4% ($P < 0.05$) compared to control. The ratio between lymphocytes, monocytes and granulocytes in infant rats' blood of the research group was directed toward increasing blood monocytes and granulocytes by reducing lymphocytes, but without the significant differences. The results of hematological and biochemical studies indicate a pronounced effect of citric acid on the course physiological and biochemical processes in animals with increased content of total protein and triacylglycerols against a background of decreasing levels of hemoglobin and creatinine. It is noted decrease in male rats' blood levels of immunoglobulins and average weight molecules. It is shown the higher immunophysiological response of the animals' research group, as evidenced by the increasing content of glycoproteins and their monosaccharides in the blood. The significant increase in weight ratios of spleen and testis of male rats F_1 indicates the stimulating effect of citric acid on the growth and development of these organs in first 2 months of postnatal ontogeny that can cause the higher activity of the immune and reproductive function.

Keywords: citric acid; rats; body; blood.

Стаття надійшла 03.04.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 618.3+616.15

Шкуропат А. В.

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ЕРИТРОЦИТІВ ВАГІТНИХ РІЗНИХ ТРИМЕСТРІВ

Херсонський державний університет

nastyashkuropat@yandex.ua

Період вагітності характеризується великою потребою заліза у організмі матері. Анемія вагітних є однією з актуальних проблем охорони здоров'я в області охорони здоров'я матері і дитини. Згідно з даними Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я щорічно в світі анемія виявляється, в середньому, у 48% вагітних жінок. Тому є актуальним дослідження жінок у різні триместри вагітності для виявлення морфологічних змін еритроцитів. Досліджено 35 вагітних жінок віком від 20 до 45 років. Для дослідження було взято кров з пальця для дослідження на загальний аналіз крові. Нами з'ясовано, що еритроцити під час різних функціональних станів можуть змінювати розмір – анізоцитоз, змінювати форму – пойкилоцитоз, змінювати наповнення гемоглобіном – анізохромія. Виявлено, що у всіх вагітних до кінця вагітності формуються ознаки залізодефіцитного стану, що вимагають проведення профілактичних заходів з початку вагітності, а саме спостерігається зменшення кількості гемоглобіну, еритроцитів, відбувається поява мікро- та макроцитів, поліхромних еритроцитів та анулоцитів. Встановлено, що найбільш виражені морфологічні зміни еритроцитів відбуваються у другому триместрі, що, на нашу думку, пов'язано з пізньою діагностикою та несвоєчасно розпочатим лікуванням залізодефіцитної анемії.

Ключові слова: вагітність; анемія; еритроцити; морфологічні зміни.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами. Робота виконана в рамках науково-дослідної теми згідно плану науково-дослідної роботи кафедри біології людини та імунології Херсонського державного університету «Дія гетероциклічних сполук на систему імунітету та морфології внутрішніх органів лабораторних мишей», № державної реєстрації 0111U007783.

Вступ. Період вагітності характеризується великою потребою заліза у організмі матері. Анемія вагітних є однією з актуальних проблем охорони здоров'я в області охорони здоров'я матері і дитини. Згідно з даними Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я щорічно в світі анемія виявляється, в середньому, у 48% вагітних жінок [5].

У сучасній акушерській практиці основною причиною розвитку анемії вагітних вважається залізодефіцитна анемія. Вона виявляється у 21–80% вагітних за рівнем гемоглобіну і у 49–99% по сироватковому залізу. Анемія ускладнює перебіг вагітності і пологів: у 40–50% вагітних приєднується гестоз, передчасні пологи настають у 11–42% породіль, гіпотонія і слабкість родової діяльності відзначаються у 10–15% породіль, у 92% жінок розвивається токсикоз першої половини вагітності, у 38% є гіпогалактія [1–3]. У дітей, народжених від матерів з анемією, відзначається гіпотрофія, порушення імунітету, затримка розумового і фізичного розвитку.

Звертає на себе увагу висока частота поєднання залізодефіцитної анемії вагітних і гестозу – до 49,7% – що формуються на тлі екологічного неблагополуччя, низького соціального й матеріального рівня сімей, високої частоти екстрагенітальної патології [4]. В останні роки статистика показує, що найвищий відсоток анемії реєструється в містах з максимальним техногенним навантаженням на навколишнє середовище, де анемія реєструється у 57–71% вагітних. Даний факт є проявом проблеми «еколого-генеративного дисонансу», тобто невідповідності між стрімкими темпами техногенного перетворення середовища і адаптаційними резервами організму жінки [2]. У той же час, незважаючи на появу доступних не інвазивних методів оцінки порушень еритропоезу, таких як визначення рівнів сироваткового еритропоєтину і сироваткових трансферринових рецепторів, патогенез анемії вагітних вивчений недостатньо. Це серйозно гальмує розуміння сутності патофізіологічних змін в організмі вагітної жінки з анемією і перешкоджає розробці сучасного протоколу лікування анемії вагітних.

Отже, **метою статті** було дослідження динаміки морфологічних змін еритроцитів під час вагітності, виявлення найбільш несприятливого триместру для розвитку анемії.

Матеріал і методика дослідження. Дослідження проводилось на базі Пологового будинку Суворовського району ім. З. С. Клименко в клінічній лабораторії. Досліджено 35 вагітних жінок віком від 20 до 45 років. Для дослідження було взято кров з пальця для визначення рівня гемоглобіну, лейко-

цитів, еритроцитів, гематокриту, тромбоцитів та підрахунок лейкоцитарної формули. Під час підрахунку лейкоцитарної формули було взято до уваги морфологічні зміни еритроцитів, їх розмір, форма та забарвлення.

Визначення гемоглобіну проводилось за допомогою гемоглобін-ціанідного методу. Підрахунок еритроцитів, проводився в лічильній камері Горяєва. Підрахунок формених елементів крові проводився в мазку крові під мікроскопом з імерсійною олією. Визначення гематокриту за допомогою скляної палички та гематокритної центрифуги

Результати дослідження та їх обговорення.

Ми проаналізували показники периферійної крові 35 вагітних жінок віком від 20 до 45 років. Підраховано середні показники та відсоток морфологічних змін в еритроцитах.

При аналізі динаміки зміни таких параметрів, як рівень гемоглобіну, кількість еритроцитів та показник гематокриту у досліджуваних вагітних (табл.), нами з'ясовано, що в періоді другого триместру вагітності суттєво зменшуються усі три показники ($P \leq 0,05$) порівняно з аналогічними показниками вагітних у першому триместрі вагітності. У третьому триместрі вагітності спостерігається незначне підвищення досліджуваних показників порівняно з аналогічними показниками вагітних другого триместру вагітності, проте ці показники не досягають рівня першого триместру.

Середній об'єм гемоглобіну в першому триместрі – 124 г/л, в другому – 92 г/л і в третьому – 117 г/л. При цьому у другому триместрі спостерігаємо суттєве падіння показників гемоглобіну.

Аналогічна ситуація спостерігається і при порівнянні показників кількості еритроцитів (3,88; 3,17; 3,69 $\cdot 10^{12}/л$ відповідно I, II, III триместри) та гематокриту (0,36; 0,29; 0,35 л/л відповідно I, II, III триместри).

Таке зниження обумовлено збільшенням об'єму циркулюючої крові та порушенням рівноваги між підвищеною витратою заліза та його надходженням в організм.

На початку захворювання кількість еритроцитів не зменшується, але вони зменшені за розмірами (мікроцити) і недостатньо насичені гемоглобіном (гіпохромія) (рис.). Рівень зменшення гемоглобіну випереджає зменшення еритроцитів. Може спостерігатися низький кольоровий показник (0,7–0,5) і зменшення середньої концентрації гемоглобіну в еритроцитах. У мазках крові переважають невеликі гіпохромні еритроцити, ануцити (еритроцити з відсутнім гемоглобіном у центрі у вигляді кілець), неоднакового розміру та

Середні показники кількості еритроцитів та гемоглобіну вагітних різних триместрів

	I триместр	II триместр	III триместр
Hb	124±8,80	92±11,18*	117±8,24
Er	3,88±0,35	3,17±0,33*	3,69±0,29
Ht	0,36±0,06	0,29±0,03*	0,35±0,03

Примітки: Hb – концентрація гемоглобіну, г/л;

Er – кількість еритроцитів, $\cdot 10^{12}/л$; Ht – гематокрит, %;

* – статистично достовірна різниця між показниками першого та другого триместрів при $P \leq 0,05$;

** – статистично достовірна різниця між показниками першого та третього триместрів при $P \leq 0,05$.

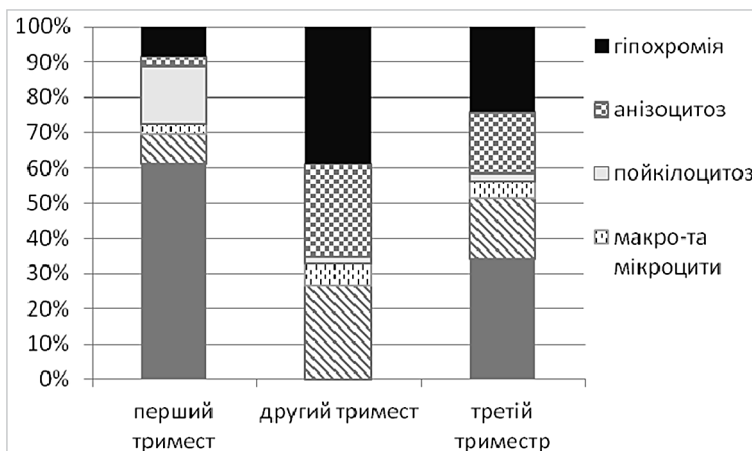
форми (анізоцитоз, пойкилоцитоз). При тяжкій анемії можуть з'являтися еритробласти.

В морфології еритроцитів у вагітних в другому триместрі також спостерігається значне погіршення результатів. У 37% вагітних спостерігалися морфологічні зміни еритроцитів у першому триместрі, у другому триместрі зміни відбулися у 100% досліджуваних вагітних. Підвищився відсоток гіпохромії еритроцитів, анізоцитозу, мікро та макроцитів та нормохромних еритроцитів (рис.).

Анізоцитоз вказує на те, що розміри еритроцитів відмінні від нормальних, переважання мікроцитів та макроцитів. Анізоцитоз виникає на фоні анемії та дефіциту заліза.

Зміна вмісту заліза сприяють розвитку окисного стресу з утворенням надмірної кількості вільних радикалів кисню [4]. Цей механізм розглядається в даний час як один з основних при розвитку преєклампсії, плацентарної недостатності, передчасних пологів, перинатального ураження плода та новонародженого. Вказані ускладнення розвиваються у вагітних з залізодефіцитною анемією, погіршуючи прогноз для матері і плоду.

Підвищення відсотку гіпохромії еритроцитів також вказує на виникнення залізодефіцитної анемії у вагітних.



Морфологічні зміни еритроцитів протягом різних триместрів вагітності.

Поліпшення ситуації у третьому триместрі спостерігається обумовлено за рахунок компенсаторних функцій організму, а також лікуванням препаратами 3-х валентного заліза 50–60 мг/доб.

Отже, на основі виявлених морфологічних показників еритроцитів ми можемо рекомендувати проведення діагностики анемії та дефіциту заліза у вагітних жінок якомога раніше, в перший пренатальний візит до акушера-гінеколога. Ферропрофілактика, перш за все, рекомендується вагітним жінкам з груп ризику, який визначається за рівнем сироваткового феритину.

Висновки.

1. З'ясовано, що еритроцити під час різних функціональних станів можуть змінювати розмір – анізоцитоз, змінювати форму – пойкилоцитоз, змінювати наповнення гемоглобіном – анізохромія.

2. Виявлено, що у всіх вагітних до кінця вагітності формуються ознаки залізодефіцитного стану, що вимагають проведення профілактичних заходів з початку вагітності, а саме спостерігається зменшення кількості гемоглобіну, еритроцитів, відбувається поява мікро- та макроцитів, поліхромних еритроцитів та анулоцитів.
3. Встановлено, що найбільш виражені морфологічні зміни еритроцитів відбуваються у другому триместрі, що, на нашу думку, пов'язано з пізньою діагностикою та несвоєчасно розпочатим лікуванням залізодефіцитної анемії.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується поглибити вивчення морфологічних змін клітин крові вагітних жінок у різні триместри вагітності, порівняти отримані результати між жінками, що отримують лікування препаратами заліза, та тими, що відмовилися від подібного лікування.

Література

1. Бурлев В. А. Коррекция залізодефіцитних станів у вагітних з гестозом / В. А. Бурлев, Е. Н. Коноводова, Л. Є. Мурашко, Ж. А. Сопоева // Проблеми репродукції. – 2002. – № 6. – С. 30–34.
2. Вахрамеева С. Н. Латентная форма железоздефицитной анемии беременных женщин и состояние здоровья их детей / С. Н. Вахрамеева, С. Н. Денисова, С. А. Хотимченко // Рос. вестник, перинатол. и педиат. – 1996. – № 3. – С. 26–30.
3. Идельсон Л. И. Гипохромные анемии / Л. И. Идельсон. – М.: Медицина, 1981. – 190 с.
4. Казюкова Т. В. Нові можливості ферротерапії залізодефіцитної анемії / Т. В. Казюкова, Г. А. Самсигіна, Г. В. Калашникова [та ін.] // Клінічна фармакологія і терапія. – 2000. – № 2. – С. 88–91.
5. Мурашко Л. Є. Об'ємний транспорт кисню у вагітних з анемією і гестозом при лікуванні ФерроФольгаммой / Л. Є. Мурашко, Е. Н. Коноводова, Ж. А. Сопоева // РМЗ. – 2002. – Т. 10, № 7. – С. 364–367.

References

1. Burlev VA, Konovodova EN, Murashko LÊ, Sopoyeva ZhA. Korrektsiya zalizodefitsitnikh staniv u vagitnikh z gestozom. Problemi reproduksii. 2002;6:30–4.
2. Vakhrameyeva SN, Denisova SN, Khotimchenko SA. Latentnaya forma zhelezodefitsitnoy anemii beremennykh zhenshchin i sostoyaniye zdorov'ya ikh detey. Ros. vestnik, perinatol. i pediat. 1996;3:26–30.
3. Idel'son LI. Gipokhromnyye anemii. M.: Meditsina; 1981. 190 s.
4. Kazyukova TV, Samsigina GA, Kalashnikova GV, ta in. Novii mozhlivosti feroterapii zalizodefitsitnoi anemii. Klinichna farmakologiya i terapiya. 2000;2:88–91.
5. Murashko LÊ, Konovodova EN, Sopoyeva ZhA. Ob'emnyi transport kisnyu u vagitnikh z anemiei i gestozom pri likuvanni FerroFol'gammoy. RMZ. 2002;10(7):364–7.

УДК 618.3+616.15

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ БЕРЕМЕННЫХ РАЗНЫХ ТРИМЕСТРОВ

Шкуропат А. В.

Резюме. Период беременности характеризуется большой потребностью железа в организме матери. Анемия беременных является одной из актуальных проблем здравоохранения в области охраны здоровья матери и ребенка. Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения ежегодно в мире анемия выявляется в среднем у 48% беременных женщин. Поэтому является актуальным исследование женщин в разные триместры беременности для выявления морфологических изменений эритроцитов. Исследовано 35 беременных женщин в возрасте от 20 до 45 лет. Для исследования была взята кровь из пальца для обследования на общий анализ крови. Мы выяснили, что эритроциты при различных функциональных состояний могут изменять размер – анизоцитоз, и изменять форму – пойкилоцитоз, изменять наполнения гемоглобином – анизохромия. Виявлено, что у всех беременных к концу беременности формируются признаки железоздефицитного состояния, требующие проведения профилактических мероприятий с начала беременности, а именно наблюдается уменьшение количества гемоглобина, эритроци-

тов, происходит появление микро- и макроцитов, полихромных эритроцитов и анулоцитов. Установлено, что наиболее выраженные морфологические изменения эритроцитов происходят во втором триместре, что, по нашему мнению, связано с поздней диагностикой и несвоевременно начатым лечением железо-дефицитной анемии.

Ключевые слова: беременность; анемия; эритроциты; морфологические изменения.

UDC 618.3+616.15

MORPHOLOGICAL CHANGES OF ERYTHROCYTES OF PREGNANT WOMEN OF DIFFERENT TRIMESTERS

Shkuropat A. V.

Abstract. Pregnancy is characterized by great need for iron in the mother's organism. Pregnant anemia is one of the urgent problems of health care in the health of mother and child. 35 women were involved in the examination. According to the World Health Organization every year in the world anemia occurs, in 48% of pregnant women. Pregnancy is considered one of the main reason of anemia and iron deficiency in modern obstetric practice. It is found in 21–80% of pregnant women for hemoglobin and 49–99% in serum iron. So, it is important to study women in different trimesters of pregnancy to detect morphological changes of red blood cells, because this pathology is closely correlated with preeclampsia and pathology of newborns.

The article aims to study the dynamics of morphological changes of red blood cells during pregnancy trimester and it is necessary to identify the most unfavorable factors for the development of anemia. 35 pregnant women were involved in examination and they were from 20 to 45 years old. It is necessary to study the blood which was taken from the finger for research for blood count. It was found that red blood cells during different functional states can resize – anisocytosis, change shape – poikilocytosis, change the content of hemoglobin – anisochrome. It was found that all pregnant women to the end of pregnancies had formed iron deficiency (decrease of the number of red blood cells, hemoglobin, hematocrit) that require preventive measures during early pregnancy, such as monitoring the amount of hemoglobin and red blood cells. In addition, there is the emergence of micro- and macrocytes, polychrome erythrocytes and anulocytes. It was found that the most pronounced morphological changes of erythrocytes occurring in the second trimester, which one believe is due to late diagnosis and delayed start treatment of iron deficiency anemia. The third trimester is improving studied parameters, but they do not reach the level of performance of the first trimester.

So, based on received morphological indices of erythrocytes one can recommend diagnostics of anemia and iron deficiency in pregnant women as soon as possible during the first visit to gynecologist-obstetrician. Preventive measures are recommended by pregnant women who contained the risk group.

Further it is planned to study morphological changes of cells of blood of pregnant women in different trimesters of pregnancy and also compare received results between women who take medications and women who refused medical treatment.

Keywords: pregnancy; anemia; red blood cells; morphological changes.

Стаття надійшла 11.04.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування