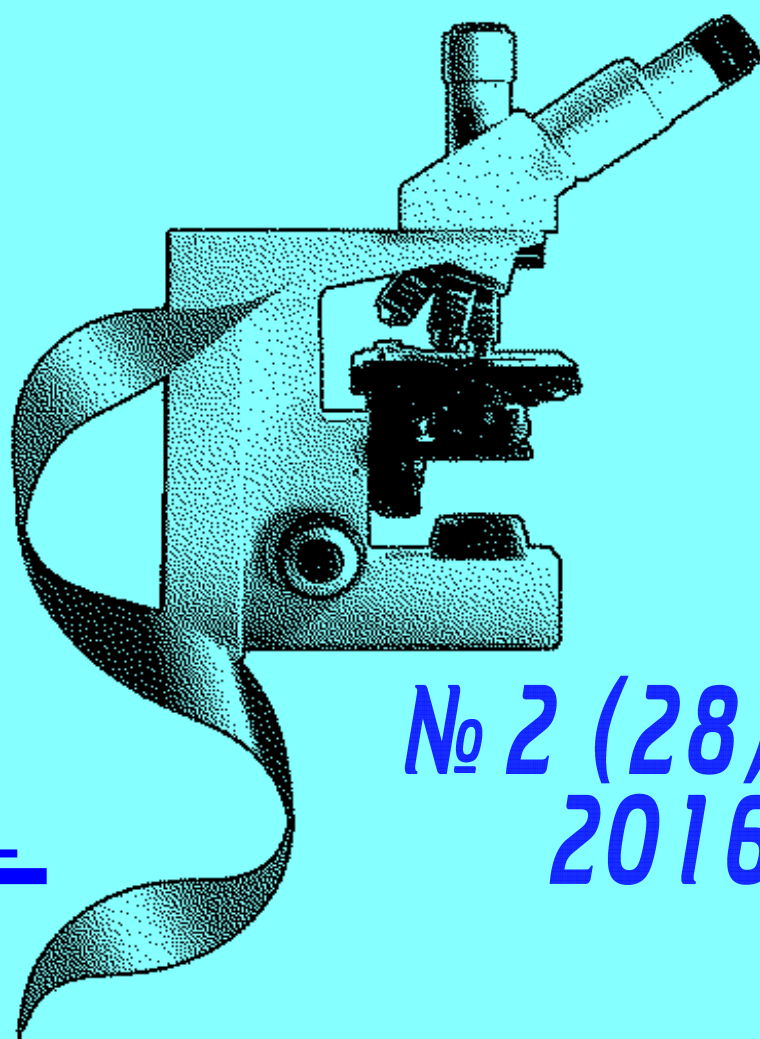


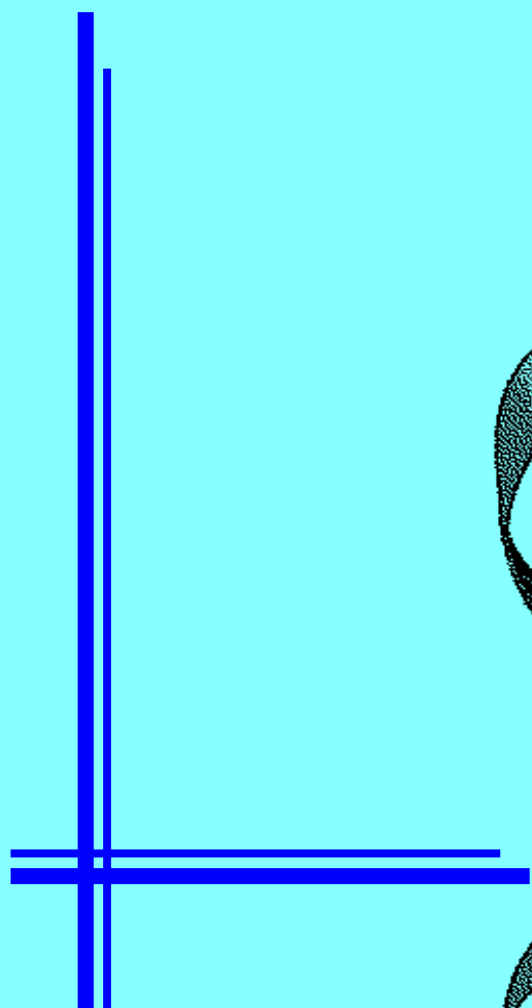
ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

ISSN 2519-2280

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ



№ 2 (28)
2016



ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ

Засновники

Національна академія наук України
Національна академія медичних наук України
Одеський національний медичний університет

Головний редактор

Академік НАМН України,
лауреат Державної премії України В. М. ЗАПОРОЖАН

Науковий редактор

Доктор медичних наук професор Л. С. ГОДЛЕВСЬКИЙ

Відповідальний секретар

Доктор медичних наук професор П. Б. АНТОНЕНКО

Редакційна колегія

П. Б. Антоненко, Ю. І. Бажора, Л. С. Годлевський, В. В. Годован, А. І. Гоженко,
М. Я. Головенко, В. Г. Дубініна, Д. І. Заболотний, О. О. Зелінський, М. А. Каштальян,
В. Й. Кресюн, А. П. Левицький, О. О. Мардашко, М. С. Регеда, Ю. Г. Романова,
А. С. Сон, О. О. Старець, О. А. Шандра, Т. О. Філіпова

Редакційна рада

С. А. Андронаті (Одеса), Г. М. Бутенко (Київ), Д. Д. Зербіно (Львів),
Анелія Дімітрова Клісарова (Болгарія), В. М. Коваленко (Київ),
М. М. Корда (Тернопіль), В. А. Кордюм (Київ), О. О. Кришталь (Київ),
Жозе Алехандро Мадрігал (Велика Британія), О. Г. Резніков (Київ),
А. М. Романенко (Київ), М. Д. Тронько (Київ), Ральф Хусс (Німеччина),
В. Ф. Чехун (Київ)

№ 2 (28) 2016

Засновано 2001 року



ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

Науковий журнал

Адреса редакції:

65082, Україна, Одеса,
Валіховський пров., 2

Телефони:

(048) 728-54-58, (048) 723-29-63

E-mail:

odmeded@odmu.edu.ua

Сайт:

http://biomed.odmu.edu.ua

Редактор випуску

В. М. Попов

Літературні редактори
і коректори

А. А. Гречанова

І. К. Каневський

Р. В. Мерешко

О. В. Сидоренко

О. В. Титова

К. М. Цвігун

Художній редактор

А. В. Попов

Комп'ютерний дизайн,
оригінал-макет

В. М. Попов

А. В. Попов

Поліграфічні роботи

М. Р. Мерешко

Л. В. Титова

Досягнення біології та медицини

№ 2 (28) 2016

ISSN 2519-2280

Журнал зареєстровано
у Державному комітеті
інформаційної політики,
телебачення та радіомовлення
України.

Свідоцтво про реєстрацію
КВ № 5610

Передплатний індекс 08205

Підписано до друку 22.12.2016.
Формат 60x84/8. Папір офсетний.
Обл.-вид. арк. 13,0.

Тираж 100 пр. Зам. 1917.

Видано і надруковано
Одеським національним
медичним університетом.

65082, Одеса, Валіховський пров., 2.

Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001

ЗМІСТ

Фундаментальні проблеми медицини та біології

APPLICATION OF
THE CONTINUOUS WAVELET TRANSFORMATION (CWT)
FOR THE AUTOMATIC DETECTION OF
INTERICTAL EPILEPTIC DISCHARGES
T. V. Prybalovets, N. V. Kresyun,
K. A. Bidnyuk, O. M. Nenova,
T. M. Muratova, G. V. Chernetska 4

РОЛЬ ОВАРІАЛЬНИХ СТЕРОЇДІВ
У ПРОЦЕСАХ ОВАРІАЛЬНОГО ЦИКЛУ
В НОРМІ ТА ПРИ ПАТОЛОГІЇ
І. З. Гладчук, О. Я. Назаренко, В. О. Ситнікова 7

ВИКОРИСТАННЯ ПАРАМЕТРІВ
СПИРОАРТЕРІОКАРДІОРИТМОГРАФІЇ
ДЛЯ ВИБОРУ І ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ
АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ
В. А. Штанько, О. П. Романчук, М. Ю. Маріш 11

СТАН АНТИОКСИДАНТНИХ ФЕРМЕНТНИХ
СИСТЕМ І РІВНЯ КАРБОНІЛЬНИХ ГРУП
ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ
ЛЕГЕНЬ ЗАЛЕЖНО ВІД ХАРАКТЕРУ ПЕРЕБІГУ
ЗАХВОРЮВАННЯ
Ю. І. Бажора, П. П. Єрмуракі,
Ю. С. П'ятницький, О. О. Сметюк 16

ВИЗНАЧЕННЯ СУБТОКСИЧНОГО ВПЛИВУ
ФОСФОРОВМІСНИХ ОРГАНІЧНИХ СУМІШЕЙ
НА РЕПРОДУКТИВНУ ФУНКЦІЮ ЩУРІВ
ЗА ДОПОМОГОЮ ДОМІНАНТНИХ
ЛЕТАЛЬНИХ МУТАЦІЙ
І. Ю. Багмут, Н. В. Жарова,
В. І. Жуков, Т. І. Тюпка, Т. М. Попова 21



Одеса
Одеський медуніверситет
2016

**ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ ТА МЕДИЦИНИ
ДОСТИЖЕНИЯ БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ
ACHIEVEMENTS OF BIOLOGY AND MEDICINE**

ВПЛИВ ПРЕПАРАТУ ТІОТРИАЗОЛІНУ НА ПОРУШЕНІ ПОКАЗНИКИ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ І АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В ЛЕГЕНЯХ ПРИ ВИРАЗКОВІЙ ХВОРОБІ ШЛУНКА В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ Л. О. Фурдичко	25
---	----

Оригінальні дослідження

ДО ПИТАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ КЛАСИФІКАЦІЇ ФОРМ ГОСТРОГО АПЕНДИЦИТУ, СФОРМОВАНОЇ З УРАХУВАННЯМ ЛАПАРОСКОПІЧНИХ ДАНИХ Д. М. Баязітов, В. В. Грубнік	29
---	----

АВТОМАТИЗОВАНА ЛАПАРОСКОПІЧНА ДІАГНОСТИКА СТАНУ ПЕЧІНКИ А. В. Ляшенко, М. Р. Баязітов, Л. С. Годлевський, Н. В. Кресюн, А. Б. Бузиновський, О. М. Ненова	34
--	----

ОПТИМІЗАЦІЯ СТРАХОВИХ ВНЕСКІВ ЗАЛЕЖНО ВІД КЛАСІВ ПРОФЕСІЙНОГО РИЗИКУ О. В. Орехова	38
--	----

АНАЛІЗ АВТОПСІЙ ОСІБ ПРАЦЕЗДАТНОГО ВІКУ, ПОМЕРЛИХ УНАСЛІДОК ІНСУЛЬТУ В ЛЬВІВСЬКІЙ ОБЛАСТІ ПРОТЯГОМ ДВАНАДЦЯТИ РОКІВ (2004–2015) Р. І. Фаліон	43
---	----

РОЛЬ ОКИСНОГО СТРЕСУ У ФОРМУВАННІ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ ПРИ ІЗОІМУННОМУ КОНФЛІКТІ У ВАГІТНИХ С. Г. Чернієвська, Т. Я. Москаленко, В. Г. Марічереда	47
--	----

КОРРЕЦІЯ ДРОЖАТЕЛЬНИХ ГИПЕРКИНЕЗОВ ПРИ ВЕГЕТАТИВНИХ И СОСУДИСТЫХ ДИСФУНКЦИЯХ А. Н. Стоянов, Е. А. Колесник, О. А. Борисенко	49
---	----

Проблеми гігієни та екології

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА УТЕПЛЮВАЧІВ ДЛЯ ВИГОТОВЛЕННЯ СПАЛЬНИХ МІШКІВ О. М. Іванько, І. В. Огороднійчук, В. В. Бабієнко, Р. Д. Кальчук	55
---	----

Огляди

ФАРМАКОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ СУЧАСНОЇ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ Г. О. Полуденко, П. Б. Антоненко, В. Й. Кресюн	61
--	----

РОЛЬ НЕЙРОІМУННИХ МЕХАНІЗМІВ І ЗАПАЛЕННЯ В ПАТОГЕНЕЗІ ЕПІЛЕПСІЇ О. А. Кащенко, О. В. Денисенко, О. В. Онуфрієнко, О. А. Шандра	66
---	----

ТЕОРИЯ, ОТКРЫВАЮЩАЯ НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

По поводу статьи В. Н. Запорожана, А. И. Пономаренко
«Механизмы влияния слабого магнитного поля
на экспрессию генома: основы физической эпигенетики»

Jan Szczurko 74

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ ДЛЯ ЖУРНАЛУ

«ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ ТА МЕДИЦИНИ»

79

ДО ВІДОМА АВТОРІВ

Публікація матеріалів у «Одеському медичному журналі» і журналі «Досягнення біології та медицини», які видаються Одеським національним медичним університетом, платна. Оплата здійснюється після рецензування статей і схвалення їх до друку, про що авторів повідомляють додатково.

З питань сплати за публікацію статей та довідок про їх надходження й опрацювання просимо звертатися до Віри Григорівни Ліхачової за тел. +38 (048) 728-54-58 (р.), +38 (097) 977-23-31 (м.), e-mail: vera@odmu.edu.ua.

Копію квитанції про сплату слід надсилати поштою на адресу: Одеський національний медичний університет, редакція журналу (назва журналу), Валіховський пров., 2, м. Одеса, 65082 — або передавати на факс +38 (048) 723-22-15 для В. Г. Ліхачової.

*Рекомендовано до друку Вченою радою Одеського національного медичного університету
Протокол № 3 від 8.11.2016 р.*

До відома авторів!

Наказом МОН України № 515 від 16 травня 2016 р. журнал «Досягнення біології та медицини» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт із медицини та біології.

Передплатний індекс 08205

Dosâgnennâ biologii ta medicini [Text] : scientific journal
/ founders the National Academy of Sciences of Ukraine, the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, the Odessa National Medical University. – 2001 ; Odessa : ONMedU, 2016
2016 N 2 (28). – 100 copies
ISSN 2519-2280

© Досягнення біології та медицини, 2016

UDC 621.924

T. V. Prybalovets,

N. V. Kresyun, MD,

K. A. Bidnyuk, candidate of medical sciences,

O. M. Nenova, candidate of medical sciences, professor assistant,

T. M. Muratova, candidate of medical sciences, professor assistant,

G. V. Chernetska, candidate of medical sciences

APPLICATION OF THE CONTINUOUS WAVELET TRANSFORMATION (CWT) FOR THE AUTOMATIC DETECTION OF INTERICTAL EPILEPTIC DISCHARGES

The Odessa National Medical University

Introduction

Wavelet-based methods for the automatic detection of EEG epileptic phenomena is preferred last time as a method for identification of certain type of shape of electrographic signals, especially when the effectiveness is compared with the Fourier method of EEG data analysis. Namely, ability to identify of signals with not-stationary characteristics is in favor for wavelet analysis advantages [1–4].

The net preference of WT for the automatic detection of epileptiform discharges have been shown on absence — like EEG pattern of activity (spike — wave bursts) [5–8]. Different types of wavelets with the fixed mother properties, which are identified by researches logically, such as Mexican hat, Daubechies 2 and similar are used successfully [1; 8]. Meanwhile, it is of great importance is to detect appearance of single spike of sharp wave, which is happened during interictal period [9–11]. Unpredictable character of the precipitation of such phenomena is in favor for the preferable usage of CWT as a main technology.

Hence, the aim of work was to develop CWT for detection of single spikes or/ and sharp waves in patients EEG during interictal period.

Materials and Methods of Investigation

Hence in this work we present the further development of idea on marginal recalculation of wavelet coefficient with known scale. Some principles of automatic parameters of algorithm for the

usage of mother wavelets recalculations are also worked out.

The process of conversion of the initially continuous signal which is registered by one EEG lead $\xi(t)$ into discrete form and $x(i)$ might be described by equation:

$$x(i) = [\xi(i \cdot \Delta_D)] = [\xi(t) \cdot \delta(t - i\Delta_D)] \quad (1)$$

where $[\]$ — operator of the sampling, Δ_D — sampling frequency, $\delta(t)$ — Dirac delta function.

Wavelet function, which is determined in space $L^2(R)$ also is satisfactorily localized both time and frequency coordinates. Continuous wavelet transform (CWT) $W(a, b)$ of discrete signal which is made on the basis mother wavelet $\psi_0(t)$ is performed in accordance to the equation:

$$W(a, b) = a^{-1/2} \sum_i \left(x(i) \cdot \psi_0^* \left(\frac{i-b}{a} \right) \right) \quad (2)$$

where a — the scale of analysis, b — time, $\psi_0^*(t)$ — complex conjugate function of $\psi_0(t)$.

The central part of wavelet function $\psi_0(t)$ is possessed by a certain frequency value f_{center}^ψ , when the amplitude of signal is maximal:

$$|\hat{\psi}_0(f)| \rightarrow \max \quad (3)$$

where $\hat{\psi}_0(f)$ — the result of Fourier transformation of function $\psi_0(t)$.

The central frequency determines the frequency component of data, which causes the maximal influence upon the wavelet coefficients. Hence, inclusion of the sampling of the initial signal as well as

changes of wavelet scale permits to identify frequency components of data which causes maximal influence upon the wavelet coefficients of certain scale.

Let us take that epileptic manifestations are observed at certain frequency bandwidth $[f_{low}; f_{high}]$. In this case the corresponded bandwidth of scales of wavelet transformation will be described by equation:

$$\begin{aligned} & [a_{low}; a_{high}] = \\ & = \left[(f_{center}^\Psi \cdot f_{\Delta} / f_{high}); (f_{center}^\Psi \cdot f_{\Delta} / f_{low}) \right] \end{aligned} \quad (4)$$

where $f_{\Delta} = 1 / \Delta$ — frequency of sampling of the initial data.

It is necessary to create the *descriptive sequence* $E(i)$ on the basis of calculated bandwidth of scales, which permits to identify the presence or absence of proper phenomena and their location in accordance to time-schedule.

The presence of local phenomena with the even well defined local frequency in the row of data is expected to have effect upon wavelet coefficients in rather high bandwidth of scales; despite wavelet function is well localized in frequency zone. Taking into consideration this fact, it is reasonable to substitute relatively small bandwidth of scales with the logically accepted one, such as averaged scale as an example.

But in the case of wide bandwidth of scales it is possible to attract more complicated methods of creation of descriptive sequence, which also serves for the heightening of the effectiveness of analysis. For example, the weighted sum of wavelet coefficients determined at different scales as well as their minimal and maximal values might used with such a purpose.

In our case the descriptive sequence is created in accordance to the equation:

$$E(i) = \frac{W^2 \left(\frac{a_{low} + a_{high}}{2}, i \right)}{\sigma_{epoch}^2}. \quad (5)$$

The calculation of second degree of wavelet coefficients permits to increase the contrast of descriptive sequence while dividing by the dispersion of the epoch of analysis σ_{epoch}^2 — provides invariant state of algorithm with regard to the scale of initial data and partially increase the resistance to perturbations.

Comparative analysis of the algorithm

With the aim of verification of the developed algorithm it was used for the analysis of the same test data, which have been used by other authors [9,10]. Taking into consideration that single spikes and

sharp waves correlates with alpha rhythm, the bandwidth which was under analysis was restricted by 8 and 13 Hz.

Effectiveness of algorithm was estimated via calculation of sensitivity and specificity coefficients:

$$R_{sensitivity} = \frac{TP}{TP + FN}, \quad (6)$$

$$R_{specificity} = 1 - \frac{TN}{(TP + FN) + TN} = \frac{TP + FN}{(TP + FN) + TN}$$

where TP — number of true phenomena which have been correctly identified, FN — number of missed phenomena, TN — number of false marked segments which does not contain phenomenon which is under seeking.

Unusual type of equation for the coefficient of specificity $R_{specificity}$ is explained by the fact of the absence of possibility of correct determination of FP in case of identification of missed EEG elements of analysis, which are not phenomena. That is why proposed approach for $R_{specificity}$ calculation is proper for the free from errors algorithm work.

Results and Discussion

The results of identification of spikes and sharp waves in the group of 30 EEG segments, which contain 52 phenomena and 40 segments which contain different type of artifacts are presented in table 1.

Results revealed some sort of difference between theoretically based equation — calculated and artificially identified values which was made for each wavelet separately, but they are rather similar (see Table 1). The undulation of the effectiveness of algorithm with the usage of different parameters to poor and better results is clear as well.

The example of automatic calculation of the effectiveness of the usage of wavelet Symlet of third order for the identification of epileptic phenomena (Fig. 1).

Table 1

Comparative Effectiveness of Automatic Analysis of Data

Parameters	Type of work with parameters	
	Manual	Automatic
Value of scale		
mexhat	7	6
db2	20	16
Sensitivity		
mexhat	0.83	0.83
db2	0.83	0.69
Specificity		
mexhat	0.93	0.98
db2	1	1

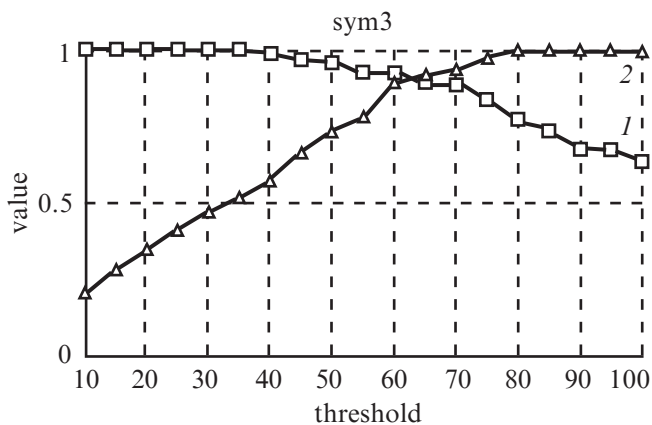


Fig. 1. Example of effectiveness of algorithm: 1 — sensitivity; 2 — specificity

Presented results show the effective usage of CWT for the automatic detection of spikes and sharp waves in EEG and might be useful for more precise interpretation of gained data on their characteristics [1; 4]. Hence, gained data are in favor that the automatization of the recalculation of parameters in accordance to proposed algorithm reveals the way for easy testing of different types of wavelets with the consequent identification most proper one(s) for effective analysis of EEG.

Conclusions

CWT which converts frequency — time coordinates into scale-time one proved to be effective for the automatic detection of interictal epileptic phenomena, effectiveness of which is comparable with that one which might be achieved by expert analysis of EEG.

REFERENCES

1. Geerts A.J.E. Detection of interictal epileptiform discharges in EEG M. Applied Mathematics thesis, University of Twente, Enschede, The Netherlands, Sept. 2012.

2. Zandi A.S., Dumont G.A., Javidan M., Tafreshi R. Detection of epileptic seizures in scalp electroencephalogram: an automated real-time wavelet-based approach. *J Clin Neurophysiol* 2012 Feb; 29: 1-16.

3. Acharya U.R., Sree S.V., Avin A.P., Yanti R., Suri J.S. Application of non-linear and wavelet based features for the automated identification of epileptic EEG signals. *Int J Neural Syst.* 2012 Apr; 22. doi: 10.1142/S0129065712500025.

4. Hamanen M.B., Chitravas N., Kaiboriboon K., Lhatoo S.D., Loparo K.A. Automated removal of EKG artifact from EEG data using independent component analysis and continuous wavelet transformation. *IEEE Trans. Biomed. Eng* 2014 Jun.; 61: 1634-1641.

5. Bosnyakova D., Gabova A., Kuznetsova G., Obukhov Yu., Midzyanovskaya I., Salonin D., Van Rijn C., Coenen A., Tuomisto L., Van Luijelaar G. Time-frequency analysis of spike-wave discharges using a modified wavelet transform. *J. Neurosci. Methods* 2006 Jul; 154: 80-88.

6. Ovchinnikov A., Lutjohann A., Hramov A., Van Luijelaar G. An algorithm for real-time detection of spike-wave discharges in rodents. *J. Neurosci. Methods* 2010; 194: 172-178.

7. Sitnikova E., Hramov A. E., Grubov V., Koronovsky A. A. Time-frequency characteristics and dynamics of sleep spindles in WAG/Rij rats with absence epilepsy. *Brain Res* 2014 Jan.; 1543: 290-299.

8. Pavlov A.N., Hramov A.E., Koronovsky A.A., Sitnikova E.Yu., Makarov V. A., Ovchinnikov A.A. Wavelet analysis in neurodynamics. Review, Achievements of Physic's Sciences (Russian) 2012; 182: 905-939.

9. Argoud F. I., De Azevedo F. M., Neto J. M., Grillo E. SADE3: an effective system for automated detection of epileptiform events in long-term EEG-based on context information. *Med. Biol. Eng. Comput* 2006 Jun.; 124: 459-470.

10. Lodder S. S., Askamp J., van Putten M. J. Inter-ictal spike detection using a database of smart templates, *Clin Neurophysiol* 2013 Jun.; 124: 2328-2335.

11. Liu Y.C., Lin C.C., Tsai J.J., Sun Y.N. Model-based spike detection of epileptic EEG data. *Sensors (Basel)* 2013 Sept.; 13: 12536-12547.

Submitted 18.10.2016

Reviewer L. S. Godlevsky, MD, PhD, prof.

УДК 621.924

Т. В. Прибаловець, Н. В. Кресюн, К. А. Біднюк, О. М. Ненова, Т. М. Муратова, Г. В. Чернецька

ЗАСТОСУВАННЯ БЕЗПЕРЕРВНОГО ВЕЙВЛЕТ-АНАЛІЗУ ДЛЯ АВТОМАТИЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ ІНТЕРІКТАЛЬНИХ ЕПІЛЕПТИЧНИХ РОЗРЯДІВ

У статті розглянуто приклад застосування апарату безперервного вейвлет-перетворювання для автоматичного виявлення епілептичних проявів на міжнападівій електроенцефалограмі. Був розроблений принцип автоматичного обчислення діапазону масштабів вейвлет-коефіцієнтів та формування описової послідовності для аналізу епілептичних проявів. Представлено порівняння результативності роботи алгоритму з ручним та автоматичним визначенням параметрів аналізу.

Ключові слова: епілептичні розряди, вейвлет-аналіз.

UDC 621.924

T. V. Prybalovets, N. V. Kresyun, K. A. Bidnyuk, O. M. Nenova, T. M. Muratova, G. V. Chernetska

APPLICATION OF THE CONTINUOUS WAVELET TRANSFORMATION (CWT) FOR THE AUTOMATIC DETECTION OF INTERICTAL EPILEPTIC DISCHARGES

This article describes an example of using continuous wavelet-transforming for automatic detection of epileptic events on interictal EEG data. The principle of automatic calculation of wavelet-coefficients band and forming of the descriptive sequence for the analysis of the epileptic events was developed. The effectiveness comparison of algorithm working with the hand-set and automatically calculated parameters of analysis was presented.

Key words: epileptic discharges, wavelet analysis.

І. З. Гладчук¹, *д-р мед. наук, проф.*,
О. Я. Назаренко^{1,2}, *д-р мед. наук, доц.*,
В. О. Ситнікова¹, *д-р мед. наук, проф.*

РОЛЬ ОВАРІАЛЬНИХ СТЕРОЇДІВ У ПРОЦЕСАХ ОВАРІАЛЬНОГО ЦИКЛУ В НОРМІ ТА ПРИ ПАТОЛОГІЇ

¹ Одеський національний медичний університет,

² Військово-медичний клінічний центр Південного регіону, Одеса

Стероїдні гормони (естроген, прогестерон (П), андрогени), що синтезуються в яєчнику, крім свого системного ендокринного впливу на органи і тканини-мішені, є могутніми авто-, пара- й інтракринними регуляторами процесів зростання й атрезії фолікулів, овуляції, лютеогенезу та лютеолізу. Свою регулювальну дію на процеси оваріального циклу стероїдні гормони здійснюють через специфічні ядерні рецептори. Протягом останнього десятиліття виявлена ключова роль П в овуляторному каскаді. Лабораторні тварини, позбавлені прогестеронових рецепторів (ПР), демонструють стійку ановуляцію [9]. Андрогени сприяють ранньому фолікулярному зростанню, але при надмірній інтраоваріальній активності перешкоджають фолікулярному зростанню, стимулюючи атрезію й апоптоз фолікулів. Естрогени впливають на зростання і диференціювання гранульозних клітин разом із гонадотропінами, відіграють ключову роль у передовуляторному дозріванні фолікула [1–6; 9].

Порушення фізіологічного балансу експресії гормональних рецепторів призводить до кістозної трансформації яєчників, ановуляції, лютеїнізації фолікулів, що не овулювали, крововиливів у порожнину кістозних фолікулів і кіст жовтого тіла. На сучасному етапі розвитку

біологічної науки функції стероїдних рецепторів у яєчниках вивчаються за допомогою виведення генномодифікованих ліній мишей, у яких відсутній той чи інший вид стероїдних рецепторів. Хід оваріального циклу у трансгенних лабораторних тварин вивчається порівняно зі здоровою контрольною групою, в умовах гонадотропінової стимуляції або без неї [10; 12; 13; 15].

R. L. Stouffer, F. Xu, D. M. Duffy (2007) виділили три основних яєчникових локальних фактори, індукованих овуляторним гонадотропіновим викидом, що відіграють ключову роль у процесах овуляції та лютеогенезу у приматів. До цих факторів авторами були зараховані: простагландини, ангіогенні фактори зростання й метаболічні зв'язки, регульовані ендогенним П і ПР. Виявлено, що підвищення синтезу П, як і індукція генів, що кодують синтез ПР у клітинах гранульози, передовуляторних фолікулів, є ключовою умовою для настання овуляції та подальшої лютеїнізації фолікулів у ссавців [7].

Окремі дані свідчать про те, що П контролює активність клітинного циклу клітин гранульози (через циклін-В1 і циклін-залежну кіназу інгібітора р27), споживання холестерину та його утилізацію (через експресію рецепторів ліпопротеїдів низької щільності), активність

матричних металопротеїназ та їх інгібіторів і функціональну активність клітин гранульози [18].

Існує дві ізоформи ПР — А і В, з різною молекулярною масою і біологічними функціями. Експресія обох ізоформ ПР у клітинах гранульози мишей значно збільшується після гонадотропінового овуляторного сплеску і значно знижується після того, як гранульозні клітини піддаються лютеїнізації [11; 17]. Пік концентрації ПР виявляється тільки після гонадотропінової стимуляції. Співвідношення ізоформ А і В в оваріальній тканині дорівнює 2 : 1 (R. Shao et al., 2003). Експресія ПР специфічна тільки для гранульозних клітин передовуляторних фолікулів і відсутня в недиференційованих гранульозних клітинах фолікулів, що ростуть. Не було виявлено експресії ПР в інших клітинних типах (жовтому тілі або у фолікулах з ознаками апоптозу). Блокування обох типів ПР у клітинах гранульози передовуляторних фолікулів різко пригнічує овуляцію [11; 17].

Зв'язок між експресією ПР і процесами апоптозу в фолікулярному епітелії вивчався E. S. Svensson et al. (2000). Авторами була виявлена зміна апоптозної сприйнятливості клітин після овуляторного фолікулолютеального переходу. Статеві стероїди є важливими регуляторами виживання фолікулярних клітин і їх апоптозу. Виявлено

збільшення в експресії мРНК ПР і зменшення на 47 % ($p < 0,01$) ДНК фрагментації у клітинах гранульози через 24 год після гонадотропінової стимуляції. При додаванні в інкубаційне середовище антагоністів ПР (Org 31710 або RU 486) у клітинах гранульози виявлено збільшення активності каспази-3 і ДНК-фрагментації. У клітинах гранульози незрілих щурів блокування ПР не спричинювало збільшення ДНК-фрагментації. На думку авторів, у ЛГ (лютеїнізуючий гормон)-стимульованих гранульозних клітинах передовуляторних фолікулів через ПР опосередковуються процеси, залучені до регуляції сприйнятливості клітин до апоптозу [16]. На думку S. M. Quirk et al. (2004), індукція експресії ПР, що відбувається після овуляторного викиду ЛГ, необхідна для виходу клітин гранульози із циклів клітинного поділу і набуття ними стійкості до апоптозу. У процесі дозрівання фолікула, до появи ПР, апоптотичну стійкість клітини гранульози, що активно діляться, набувають завдяки інсуліноподібному фактору зростання [14].

Миші, у яких відсутній ген, відповідальний за ПР, демонструють стійку ановуляцію. Проте остаточно не відомі регуляторні механізми овуляції, які опосередковуються через ПР. Так, G. S. Palanisamy et al. (2006) виявили, що антагоністи ПР пригнічують синтез ендотеліну-2 (E2) — сильної вазоактивної молекули. Рівень мРНК E2 короткочасно індукується безпосередньо перед овуляцією в передовуляторних фолікулах. Ця індукція відсутня в яєчниках ПР(0) мишей, указуючи на роль цих рецепторів у синтезі E2. Експресія рецепторів E2 стабільно спостерігалася в клітинах гранульози передовуляторних фолікулів, а також у капі-

лярах внутрішньої теки [7]. Автори, використовуючи селективний антагоніст рецепторів E2, продемонстрували більше ніж у 85 % випадків відсутність овуляції, таким чином доводячи можливий шлях регуляції овуляторного процесу, через ПР клітин гранульози, впливаючи на синтез ними E2, який, у свою чергу, через специфічні E2-рецептори клітин гранульози і капілярів внутрішньої теки призводить до розриву передовуляторного фолікула [7].

R. L. Robker et al. (2000), вивчаючи генномодифікованих мишей, у яких відсутня експресія генів ПР, не виявили змін активності матричних металопротеїназ (ММП) порівняно з контрольними тваринами. На відміну від ферментної системи ММПз, ДАМТФ-1 (дезінтегрин-А-металопротеїназа з тромбоспондинподібним фрагментом) і катепсин Л (лізосомальна цистеїнова протеаза) є транскрипційними мішенями, що активуються через ПР. Індукція ДАМТФ-1 відбувається після овуляторного піку ЛГ у гранульозних клітинах передовуляторних фолікулів і залежить від рівня клітинної експресії ПР [17]. Катепсин Л індукується у гранульозних клітинах фолікулів, що ростуть, за допомогою фолікулостимулювального гормону (ФСГ), але максимальні рівні експресії мРНК катепсину Л спостерігаються у передовуляторних фолікулах у відповідь на пік ЛГ у плазмі крові і також залежать від рівня експресії ПР. На думку R. L. Robker et al. (2000), передовуляторна експресія клітинами гранульози ДАМТФ-1 і катепсину Л, опосередкована ПР, — ключова ланка овуляторного каскаду, що забезпечує ефективну овуляцію [17].

Інтраоваріальний П бере участь у регуляції кінінової активності протягом оваріаль-

ного циклу. D. W. Brann et al. (2002) довели, що активність кініноутворювального ензиму — калікреїну — підвищується в яєчниках перед овуляцією. Застосування антипрогестерону RU 486 не впливало значно на активність оваріального калікреїну в передовуляторному періоді. Загальний рівень оваріального кініногену у контрольних тварин після короткочасного зниження починає поступово зростати в постовуляторному періоді. Введення RU 486 не впливало значно на підвищення рівнів загального оваріального кініногену в періоді овуляції, проте в постовуляторному періоді у тварин, яким вводився RU 486, значно зростав рівень тотального оваріального кініногену на відміну від контрольної групи [8]. Активована антипрогестероном RU 486 тотальна активність кініногенів здійснюється, в основному, за рахунок підвищення активності Т-кініногену — потужного інгібітора цистеїнових протеаз. Одержані дані свідчать, що ендогенний П не регулює калікреїнову активність або кініногени до овуляції, але може стримувати кініногенну активність на рівні Т-кініногену в постовуляторному яєчнику [8].

Оваріальний естрадіол відіграє ключову роль у регуляції синтезу і секреції гонадотропінів гіпоталамо-гіпофізарним комплексом. Крім того, широко відомі такі пара/автокринні ефекти естрогену, як збільшення маси яєчників, стимуляція зростання клітин гранульози, посилення дії ФСГ, ослаблення апоптозу. Естрогенові рецептори (ER) α присутні в усіх трьох компонентах гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової осі (гіпоталамус, гіпофіз, яєчники). Рецептори естрогенів β у надлишку експресуються у клітинах гранульози яєчників, і дуже слабка експресія цих рецепторів, аж

до повної відсутності, знайдена в гіпофізі дорослих мишей. Ця різна експресія двох ізоформ ER, очевидно, пов'язана з індивідуальною роллю кожного типу рецепторів у регуляції оваріального циклу [12].

J. F. Couse et al. (1999) продемонстрували, що дефіцит або відсутність ER α у гіпоталамо-гіпофізарному комплексі призводять до хронічного підвищення концентрації ЛГ у плазмі крові, що стає причиною ановуляції, полікістозу і формування геморагічних кіст яєчників. Крім того, оваріальні моделі ER α (0)-фенотипу додатково демонструють нестачу утворення жовтих тіл, інтерстиціальну/стромальну гіперплазію, збільшення експресії ER β -рецепторів у клітинах гранульози фолікулів, підвищення рівнів естрадіолу і тестостерону в плазмі крові [12].

Тривале застосування антагоністів ГнРГ знижує рівень ЛГ у плазмі й запобігає розвитку полікістозу яєчників у ER α (0) мишей. Згідно з даними S. Dupont et al. (2000), усі ER α (0) самки безплідні, тоді як у ER β (0) самок спостерігався різний ступінь субфертильності. Фолікулогенез у мишей обох ліній не порушується до стадії великого антрального фолікула, після чого у мишей з відсутністю ER β подальшого розвитку фолікула не відбувається [10]. Передчасний фолікулярний розвиток у препубертатному віці спостерігається у ER α (0) мишей. Екзогенне введення гонадотропінів у ER α (0) тварин викликає формування значної кількості передовуляторних фолікулів, з яких більшість не овулюють. У тварин ER α (0) і ER β (0) ліній, як в умовах гонадотропінової стимуляції, так і без неї, спостерігалася надмірне формування геморагічних оваріальних кіст [10]. На підставі одержаних даних автори роблять висновки, що ER β опосередковують сти-

мулювальний ефект естрогенів на проліферацію клітин гранульози передовуляторних фолікулів, а ER α не є обов'язковими в процесі фолікулярного зростання, тоді як їх наявність обов'язкова для здійснення ефективної овуляції. Клітини гранульози мишей, у яких відсутні обидва види ER в атретичних фолікулах, трансформуються в андрогенпродукуючі клітини, що нагадують тестикулярні клітини Сертолі [10].

У зв'язку з виявленим значним підвищенням у ER α (0) генномодифікованих мишей експресії ER β у клітинах гранульози, J. F. Couse et al. (2004) припустили, що фенотипічні ознаки ЛГ-гіперстимуляції пов'язані з молекулярними автокринно-паракринними механізмами, які опосередковуються через β -рецептори естрогенів. Автори вивели генетичну лінію самок, у яких спостерігалася гіперсекреція ЛГ, але при цьому відсутні β -рецептори естрогенів. Утворення кістозних і геморагічних фолікулів в умовах гіперсекреції ЛГ відбувається при обов'язковій участі β -рецепторів естрогенів, оскільки за їх відсутності кістозної дегенерації яєчників в умовах гіперсекреції ЛГ не зафіксовано. Додатково у ER α (0) мишей спостерігалася ектопічна експресія ензиму, специфічного для клітин Лейдига (Hsd17b3), і синтез тестостерону за чоловічим типом, що, як вважають автори, є результатом відсутності в яєчниках експресії ER α в умовах підвищеної секреції ЛГ [12].

Вивчаючи генетичну лінію ER α (0) мишей, C. S. Rosenfeld et al. (2000) також зазначили, що ці генномодифіковані тварини повністю безплідні без додаткової екзогенної передовуляторної гонадотропінової стимуляції. На початку статевого розвитку самки ER α (0) мишей демонструють нормальний фолікулярний

розвиток, але з початком репродуктивного періоду фолікули із стадії граафового міхурця не прогресують через овуляцію у жовте тіло, а піддаються кістозній трансформації з крововиливом у порожнину кісти [13]. Додаткове введення ЛГ викликало овуляцію у ER α (0) дорослих мишей, однак, порівняно зі здоровою контрольною групою, кількість фолікулів, що ефективно овулювали, з формуванням жовтого тіла з нормальною морфологією була знижена більше ніж удвічі-утричі [13; 15].

З метою з'ясування можливої причини зниження кількості овуляцій у ER α (0) мишей J. F. Couse et al. (1999) вивчали рівень експресії мРНК деяких маркерів фолікулярного дозрівання й овуляції, включаючи ER β , ЛГ-рецептори, циклін-D2, P450-бічний ланцюг розщеплюючого ензиму, циклооксигеназу-2 і рецептори П. Не було виявлено якоїсь відмінності в експресії мРНК цих ензимів під час режиму суперовуляції в яєчниках у ER α (0) й у контрольних мишей. Рівень П у плазмі безпосередньо перед овуляцією був трохи нижчим у групі ER α (0) тварин порівняно з контролем [15].

Згідно з результатами описаних вище досліджень, не порушена фізіологічна експресія α - і β -рецепторів естрадіолу в клітинах гранульози забезпечує зростання і дозрівання передовуляторного фолікула, а ендогенний П і його рецептори в яєчниках ссавців є частиною фізіологічного овуляторного каскаду. Вивчення особливостей експресії інтраоваріальних стероїдних рецепторів при різних патологічних станах, пов'язаних з порушенням процесів яєчничкового циклу у жінок (ановуляторна безплідність, внутрішньорганні й інтраабдомінальні яєчничкові крововиливи, пухлинноподібні процеси яєчників, синдром полікістозних яєчників),

сприятиме не тільки розумінню етіопатогенезу цієї оваріальної патології, але і дозволить патогенетично обґрунтовано розв'язати проблему лікування і профілактики цієї досить поширеної гінекологічної патології.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Запорожан В. М.* Гінекологічна патологія : атлас : навч. посібник / В. М. Запорожан, М. Р. Цегельський. – Одеса : Одес. держ. мед. ун-т, 2002. – 308 с.
2. *Руководство по эндокринной гинекологии* : монография / Е. М. Вихляева, Б. И. Железнов, В. Н. Запорожан [и др.] ; под ред. Е. М. Вихляевой. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2000. – 768 с.
3. *Репродуктивная эндокринология* : в 2-х томах / под ред. С. С. К. Йена, Р. Б. Джаффе ; пер. с англ. – Т. 1. – М. : Медицина, 1998. – 704 с.
4. *Репродуктивная эндокринология* : в 2-х томах : пер. с англ. / под ред. С. С. К. Йена, Р. Б. Джаффе ; пер. с англ. – Т. 2. – М. : Медицина, 1998. – 654 с.
5. *Физиология репродуктивной системы* / А. Я. Сенчук, Б. М. Венцовский, И. В. Коноваленко, С. Г. Гичка. – К. : Интермед, 2005. – С. 103.
6. *Кэтайл В. М.* Патологическая физиология эндокринной системы / В. М. Кэтайл, Р. А. Арки ; пер. с англ. – СПб. : Невский диалект ; М. : Изд-во «БИНОМ», 2001. – 336.

7. *A novel pathway involving progesterone receptor, endothelin-2, and endothelin receptor B controls ovulation in mice* / G. S. Palanisamy, Y. P. Cheon, J. Kim [et al.] // *Mol. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 20 (11). – P. 2784–2795.

8. *Activation of the kinin system in the ovary during ovulation: role of endogenous progesterone* / D. W. Brann, L. M. Greenbaum, V. B. Mahesh, X. Gao // *BMC Physiol.* – 2002. – Vol. 29, N 2. – P. 7.

9. *Drummond A. E.* The role of steroids in follicular growth / A. E. Drummond // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 10, N 4. – P. 16.

10. *Effect of single and compound knockouts of estrogen receptors alpha (ERalpha) and beta (ERbeta) on mouse reproductive phenotypes* / S. Dupont, A. Krust, A. Gansmuller [et al.] // *Development.* – 2000. – Vol. 127 (19). – P. 4277–4291.

11. *Expression of progesterone receptor (PR) A and B isoforms in mouse granulosa cells: stage-dependent PR-mediated regulation of apoptosis and cell proliferation* / R. Shao, E. Markstrom, P. A. Friberg [et al.] // *Biol. Reprod.* – 2003. – Vol. 68 (3). – P. 914–921.

12. *Formation of cystic ovarian follicles associated with elevated luteinizing hormone requires estrogen receptor-beta* / J. F. Couse, M. M. Yates, R. Sanford [et al.] // *Endocrinology.* – 2004. – Vol. 145 (10). – P. 4693–4702.

13. *Gonadotropin induction of ovulation and corpus luteum formation in*

young estrogen receptor-alpha knockout mice / C. S. Rosenfeld, A. A. Murray, G. Simmer [et al.] // *Biol. Reprod.* – 2000. – Vol. 62 (3). – P. 599–605.

14. *Ovarian follicular growth and atresia: the relationship between cell proliferation and survival* / S. M. Quirk, R. G. Cowan, R. M. Harman [et al.] // *J. Anim. Sci.* – 2004. – Vol. 82. – E-Suppl. – E40–52.

15. *Prevention of the polycystic ovarian phenotype and characterization of ovulatory capacity in the estrogen receptor-alpha knockout mouse* / J. F. Couse, D. O. Bunch, J. Lindzey [et al.] // *Endocrinology.* – 1999. – Vol. 140 (12). – P. 5855–5865.

16. *Progesterone receptor-mediated inhibition of apoptosis in granulosa cells isolated from rats treated with human chorionic gonadotropin* / E. C. Svensson, E. Markstrom, M. Andersson, H. Billig // *Biol. Reprod.* – 2000. – Vol. 63 (5). – P. 1457–1464.

17. *Progesterone-regulated genes in the ovulation process: ADAMTS-1 and cathepsin L proteases* / R. L. Robker, D. L. Russell, L. L. Espey [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2000. – Vol. 25. – N 97 (9). – P. 4689–4694.

18. *Stouffer R. L.* Molecular control of ovulation and luteinization in the primate follicle / R. L. Stouffer, F. Xu, D. M. Duffy // *Front. Biosci.* – 2007. – Vol. 12. – P. 297–307.

Надійшла 7.09.2015

Рецензент д-р мед. наук, проф.
Р. С. Вастьянов

УДК 618.14-002-08:615.849

І. З. Гладчук, О. Я. Назаренко, В. О. Ситнікова
РОЛЬ ОВАРІАЛЬНИХ СТЕРОЇДІВ У ПРОЦЕСАХ
ОВАРІАЛЬНОГО ЦИКЛУ В НОРМІ ТА ПРИ ПАТОЛОГІЇ

У роботі представлені сучасні погляди на роль статевих стероїдів і їх рецепторів у регуляції процесів оваріального циклу в нормі та при деяких патологічних станах. Стероїдні гормони (естроген, прогестерон, андрогени), що синтезуються в яєчнику, крім свого системного ендокринного впливу на органи-мішені репродуктивної системи, є потужними авто-, пара- й інтракринними регуляторами процесів зростання й атрезії фолікулів, овуляції, формування і регресії жовтого тіла. Вивчення особливостей експресії інтраоваріальних стероїдних рецепторів при різних патологічних станах, пов'язаних з порушенням процесів яєчкового циклу у жінок, сприятиме розумінню етіопатогенезу ановуляторної безплідності, формування функціональних кіст яєчників, апоплексії яєчника, а також дозволить патогенетично обґрунтовано розв'язати проблему лікування і профілактики цієї досить поширеної гінекологічної патології.

Ключові слова: яєчники, апоплексія яєчника, статеві стероїдні гормони, рецептори стероїдних гормонів, ановуляторна безплідність, овуляція.

UDC 618.14-002-08:615.849

I. Z. Gladchuk, O. Ya. Nazarenko, V. O. Sitnikova
ROLE OF SEX STEROIDS IN OVARIAN CYCLE
REGULATION IN NORM AND AT SOME PATHOLOGICAL
CONDITIONS

The paper presents current views on the role of sex steroids and their receptors in ovarian cycle regulation in normal and in some pathological conditions.

Steroid hormones (estrogen, progesterone, androgens) synthesized in the ovary, additionally to their influences on the endocrine target organs of the reproductive system, are powerful auto-, para- and intracrine regulators of the follicles growth and atresia, ovulation and corpus luteum formation and regression. The investigation of intraovarian steroid receptor expression in various pathological conditions related to female ovarian cycle disturbances contribute to anovulatory infertility pathogenesis understanding, functional ovarian cysts formation, ovarian apoplexy, and will solve the problem pathogenetically substantiated treatment and prevention of this common gynecological pathology.

Key words: ovarium, ovarian apoplexy, sex steroid hormones, steroid hormones receptors, anovulatory fertility, ovulation.

ВИКОРИСТАННЯ ПАРАМЕТРІВ СПІРОАРТЕРІОКАРДІОРИТМОГРАФІЇ ДЛЯ ВИБОРУ І ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ

¹ Одеський національний медичний університет,

² Одеський медичний інститут Міжнародного гуманітарного університету

Первинна артеріальна гіпертензія (ПАГ) належить до найбільш розповсюджених кардіоваскулярних захворювань. Розповсюдженість АГ у країнах Європи серед дорослого населення досягає 30–45 % з переважанням у старших вікових групах [2–4; 7].

Регуляція артеріального тиску (АТ) є складним фізіологічним процесом [9; 15]. Відомо, що величина АТ у базальних умовах не є константною величиною та зазнає значних коливань як у здорових осіб, так і у гіпертензивних пацієнтів [1; 11]. Варіабельність АТ (ВАТ) значною мірою впливає на ризик виникнення кардіоваскулярних і реціальних ускладнень АГ [17]. Зменшення надмірної ВАТ супроводжується покращанням прогнозу захворювання [6; 11; 12; 15].

Застосування різних класів антигіпертензивних препаратів має різноспрямований вплив на ВАТ, навіть при практично рівноцінному зниженні середніх рівнів систолічного і діастолічного АТ (САТ і ДАТ відповідно) при «офісному» амбулаторному вимірах [8; 16; 18; 20].

Поряд з ВАТ для прогнозу перебігу ПАГ й оцінки фармакодинамічних ефектів різних класів антигіпертензивних препаратів важливим є дослідження варіабельності серцевого ритму (ВСР) [10; 13]. Сьогодні встановлено зв'язок ВСР з прогресуванням коронарного атеросклерозу і процесами ремоделю-

ції міокарда лівого шлуночка серця [19].

Незважаючи на велику розповсюдженість ПАГ, постійне дослідження існуючих і створення нових лікарських засобів, ефективність лікування становить близько 30 % [3; 4]. Важливим є і той факт, що в більшості випадків для контролю АТ пацієнта використовуються методи, які не враховують ВСР і стан респіраторної системи, що не дозволяє вчасно коригувати програму лікування [16].

Зважаючи на викладене вище, стає зрозуміло практична значущість одночасної неінвазивної реєстрації ВАТ, ВСР і показників функціонального стану респіраторної системи [12]. На особливу увагу заслуговує прилад «Спіроартеріокардіоритмограф» (САКР), який надає змогу оцінити функціональний стан серцево-судинного комплексу і його нейровегетативної регуляції в амбулаторних умовах [5; 6]. Він здійснює безперервне неінвазивне вимірювання АТ, реєстрацію потоків вдихуваного та видихуваного повітря, електрокардіограми та їх поєднаний аналіз. Отримані дані можна використовувати для індивідуального вибору антигіпертензивної фармакотерапії, оцінки її ефективності та стратифікації ризику пацієнта з гіпертензивним фенотипом [14].

Мета роботи — визначити можливість використання параметрів САКР як методу клі-

нічної фармакології для вибору й оцінки ефективності антигіпертензивної фармакотерапії.

Матеріали та методи дослідження

На кафедрі внутрішньої медицини № 2 Одеського національного медичного університету протягом 2011–2015 рр. було обстежено 230 пацієнтів (середній вік — $(55,8 \pm 2,6)$ року) з верифікованим згідно з актуальними протоколами та стандартами діагнозом ПАГ. Відповідно до стадії захворювання, обстежені особи були розподілені на три групи: 65 пацієнтів з ПАГ I (середній вік — $(32,5 \pm 3,2)$ року), 85 пацієнтів з ПАГ II (середній вік — $(45,0 \pm 2,8)$ року), 80 пацієнтів з ПАГ III (середній вік — $(68,3 \pm 2,4)$ року).

При першому контакті з пацієнтом проводили повний спектр клінічних, лабораторних та інструментальних методів обстеження, передбачений українськими й європейськими протоколами з діагностики ПАГ. Окрім цього, після отримання інформованої згоди пацієнта виконувалось обстеження на САКР. Обстеження проводилося за загальноприйнятою методикою у положенні сидячи, у стані фізичного та психічного спокою, у тихому приміщенні, зручному положенні, натщесерце, не менш ніж через 90 хв після фізичних вправ та останнього епізоду паління. Період клінічного амбулаторного

спостереження за пацієнтами з ПАГ становив $(54,7 \pm 11,2)$ днів.

Результати дослідження та їх обговорення

При ПАГ у кардіоваскулярній системі відбувається комплекс змін, які спочатку мають компенсаторний характер, а з часом набувають патологічних рис.

Загальна ВСР (ТР, мс^2) зазнає значних змін. Спостерігається зменшення показника ТР від ПАГ I до ПАГ III: 967,2 (384,2; 1552,4) проти 510,8 (331,6; 697,0) відповідно ($p < 0,05$). Динаміка ТР відображена на рис. 1. Отримані дані підтверджуються результатами робіт інших авторів, які встановили, що при ПАГ I–II ВСР достовірно нижча, ніж у осіб з вищими показниками АТ та більшим анамнезом захворювання.

Серед усіх складових ВСР з урахуванням стадії АГ найбільшою мірою змінюється величина високочастотної складової — HF (рис. 2).

Так, при ПАГ III величина показника HF вірогідно ($p < 0,01$) нижча, ніж при ПАГ I: 104,1 (48,5; 190,4) проти 441,0 (127,7; 979,7) відповідно. Це свідчить про зменшення парасимпатичної активності при декомпенсації захворювання і переважання симпатичної ланки вегетативної нервової системи. У низці робіт було доведено, що ступінь вагусного дефіциту краще корелює з вираженістю гіпертрофії міокарда лівого шлуночка, ніж рівень АТ або гіпертрофія стінки судин.

Певні відмінності спостерігаються у наднизькочастотній складовій спектра ВСР, проте вірогідними вони є тільки при порівнянні осіб з ПАГ I та ПАГ III. Аналіз співвідношення LF/HF при різних стадіях ПАГ показав його поступове збільшення від I до III стадії захворювання. Більш інформативними були відмінності індексу централізації серцевого ритму, який поступово зростає, досягаючи максимуму при III стадії (рис. 3).

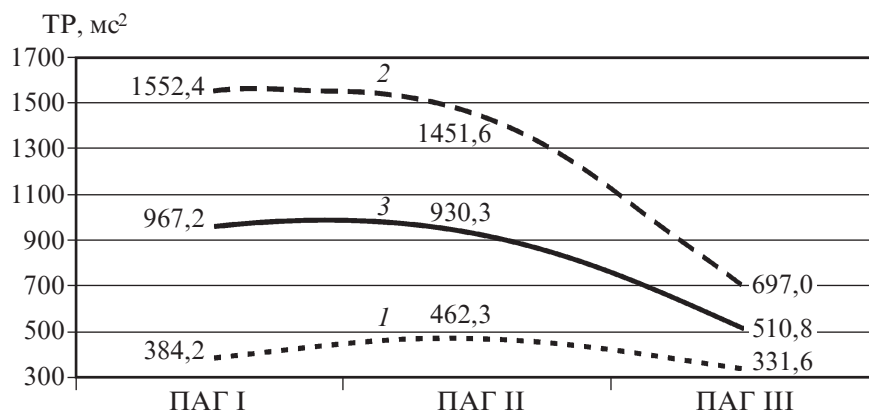


Рис. 1. Зміни загальної потужності ритму серця з урахуванням стадії артеріальної гіпертензії. На рис. 1–3: 1 — 25; 2 — 75; 3 — медіана

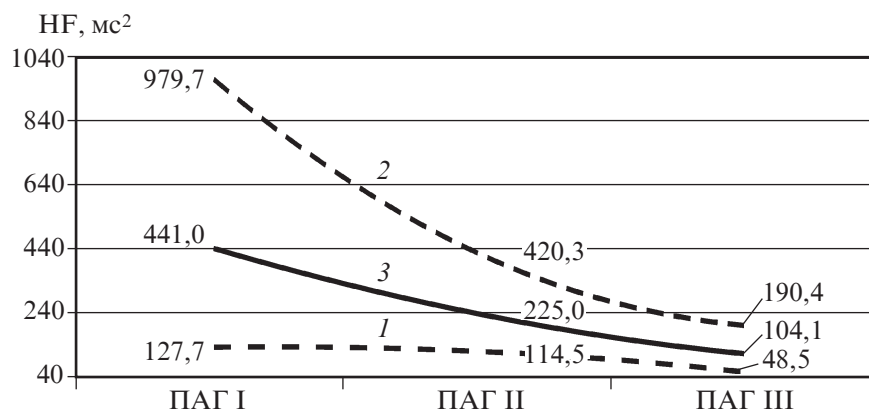


Рис. 2. Зміни високочастотної складової серцевого ритму з урахуванням стадії первинної артеріальної гіпертензії

Зміни загальної потужності САТ і ВАТ наведені у табл. 1: $TR_{САТ}$ збільшується від ПАГ I до ПАГ III, при цьому при ПАГ III нижня межа 2-го квартиля вдвічі перевищує значення при ПАГ I та ПАГ II, що свідчить про істотне підвищення загальної потужності САТ.

Збільшення $TR_{САТ}$ є незалежним предиктором ризику цере-

бральних судинних ускладнень та смертності від них на тлі АГ. Збільшення зазначеного показника сприяє підвищенню навантаження на нестабільну атеросклеротичну бляшку в інтра- та екстрацеребральних артеріях, що може провокувати її розрив, індукувати процеси формування тромбу, сприяти прогресуванню ендотеліальної дисфункції.

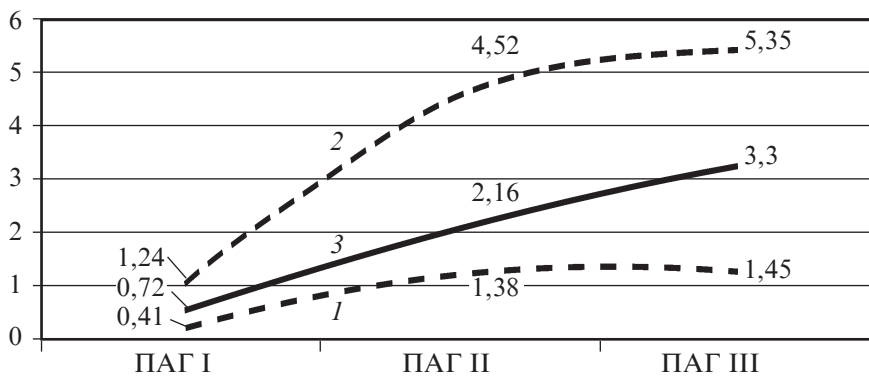


Рис. 3. Зміни індексу централізації серцевого ритму з урахуванням стадії первинної артеріальної гіпертензії

Зміни показника $TR_{ДАТ}$ (див. табл. 1) вказують на вірогідне його підвищення у пацієнтів з ПАГ II та ПАГ III порівняно з ПАГ I. Проте максимальним він є при ПАГ II порівняно з ПАГ I та ПАГ III: 9,6 (5,3; 15,2) проти 5,3 (4,4; 6,8) та 6,3 (5,1; 16,8) відповідно. Заслуговують на увагу також високі значення 3-го квартиля у пацієнтів з ПАГ III при майже нормативних значеннях 2-го квартиля, що засвідчує низькі компенсаторні резерви підтримки судинного тону мінімум як у кожного четвертого пацієнта з ПАГ III.

Як видно з наведених у табл. 2 даних, BR_{LF} сягає максимальних значень при ПАГ II, суттєво зменшуючись при ПАГ III: 6,9 (4,7; 10,6) проти 3,1 (2,8; 6,4) відповідно. При цьому при ПАГ III чутливість артеріального барорефлексу є вірогідно меншою, ніж при I та II стадіях ($p < 0,01$). Останнє засвідчує низьку узгодженість регуляторних впливів, спрямованих на підтримку АТ, що, ймовірно, може призводити у пацієнтів з ПАГ III до розвитку критичних станів. При ПАГ II BR_{HF} також сягає максимуму, поступово зменшуючись при ПАГ III: 8,2 (5,0; 13,1) проти 7,1 (2,6; 8,6) відповідно ($p < 0,05$). Проте значення BR_{HF} при ПАГ I від показників у пацієнтів з ПАГ III не відрізняються.

Підсумовуючи наведене вище, можна надати такі практичні рекомендації щодо використання САКР як методу клінічної фармакології у клініці внутрішніх хвороб:

1. При виявленні електрокардіографічних змін, пов'язаних із подовженням внутрішньосерцевої провідності, слід виключити з програми фармакотерапії артеріальної гіпертензії бета-адреноблокатори (БАБ), серцеві глікозиди, препарати калію та магнію. Потрібно провести ехокардіографічне обстеження для виключення ішемії міокарда та серцевих вад.

2. Використання лікарських засобів із симпатолітичним ефек-

Таблиця 1
Середні значення загальної потужності варіабельності систоличного та діастолічного артеріального тиску, мм рт. ст.²

ПАГ	$TR_{САТ}$	$TR_{ДАТ}$
I	23,9 (13,0; 36,0)	5,3 (4,4; 6,8)
II	26 (10,9; 39,7)	9,6 (5,3; 15,2)
III	21,2 (20,1; 39,7)	6,3 (5,1; 16,8)

том (БАБ, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), блокатори рецепторів до ангіотензину II (БРАТ II)) може бути ефективним у пацієнтів із високими показниками $TR_{САТ}$ та $TR_{ДАТ}$, зумовленими зростанням їх низькочастотної компоненти $LF_{САТ}$ та $LF_{ДАТ}$ відповідно.

3. Наявність у пацієнта низьких показників ВСР (ригідного серцевого ритму) повинна спрямувати лікаря на корекцію доз або на повну відміну лікарських засобів із негативним дромотропним ефектом (БАБ, серцеві глікозиди, протиаритмічні препарати). Бажано провести 24-годинне моніторування ЕКГ за Холтером.

4. При вивченні показників зовнішнього дихання слід звертати увагу на дихальні об'єми та, за необхідності, направити пацієнта на обстеження для виключення коморбідних захворювань — бронхіальної астми та хронічної обструктивної хвороби легень. У разі зниження дихальних об'ємів слід, по можливості, відмінити препарати, які впливають на функцію зовнішнього дихання — БАБ і аміодарон.

Клінічний приклад використання САКР для вибору й оцінки ефективності фармакотерапії у кардіології

Пацієнт С., 42 років, звернувся зі скаргами на головний біль у потиличній ділянці, підвищення АТ до 170/110 мм рт. ст. Хворіє на АГ близько 5 років, систематично не лікувався. Симптоматично приймав антигіпер-

Таблиця 2
Середні значення високочастотної та низькочастотної складової артеріального барорефлексу, мс/мм рт. ст.

ПАГ	BR_{LF}	BR_{HF}
I	4,9 (4,2; 6,1)	7,2 (5,9; 8,9)
II	6,9 (4,7; 10,6)	8,2 (5,0; 13,1)
III	3,1 (2,8; 6,4)	7,1 (2,6; 8,6)

тензивні препарати короткої дії (каптоприл). На основі клінічного, лабораторного та інструментальних досліджень встановлено діагноз ПАГ II стадії 3-го ступеня, кардіоваскулярний ризик (SCORE) 2 %.

Перед призначенням антигіпертензивної фармакотерапії проведено тестування на САКР за стандартною методикою.

За даними кардіоінтервалометрії встановлено зменшення величини інтервалів PQ та QT нижче 25-го перцентиля (0,132 та 0,364 с відповідно).

За даними ВРС, вище 75-го перцентиля знаходилися показники TR (2672,9 мс²), VLF (515,3 мс²), LF (961,0 мс²) та HF (761,7 мс²).

За даними варіабельності САТ, показник $LF_{САТ}$ знаходився нижче 25-го перцентиля (36,3 н. о.), а показник $HF_{САТ}$ — вище 75-го перцентиля (11,6 мм рт. ст.²). Показники варіабельності ДАТ належали до 25–75-го перцентиля.

При аналізі показників варіабельності зовнішнього дихання встановлено, що величина $LF_{ДИХn}$ знаходилась нижче 25-го перцентиля (1,0 н. о.), а величини $HF_{ДИХ}$ (441,0 (л/хв)²), $HF_{ДИХn}$ (95,3 н. о.) — вище 75-го перцентиля.

За даними САКР можна встановити функціональний діагноз: сповільнення внутрішньосерцевої провідності; підвищення вегетативної регуляції серцевого ритму, САТ та зовнішнього дихання.

Таким чином, базисний препарат для лікування хворого повинен відповідати таким ви-

могам: здатністю знижувати периферичний судинний опір, не порушувати провідність міокарда, бути метаболічно нейтральним, зменшувати ознаки гіпертрофії лівого шлуночка та нормалізувати вегетативний дисбаланс. Такі властивості притаманні ІАПФ лізиноприлу, який було призначено хворому стартовою дозою 10 мг на добу вранці.

Через 7 днів лікування САТ зменшився до 120,3 мм рт. ст., а ДАТ — до 74,8 мм рт. ст. За даними кардіоінтервалографії, нижче 25-го перцентилля знаходилася лише величина інтервалу QT (0,364 с), інші показники належали до 25–75-го перцентилів.

За даними ВРС, показники TP, VLF, HF зменшились, але продовжували залишатися вище 75-го перцентилля. Показник LF збільшився до 998,6 мс² та, як і раніше, був більшим за медіану.

При аналізі варіабельності САТ встановлено збільшення величин TP_{САТ} (до 50,4 мм рт. ст.²), LF_{САТ} (до 13,7 мм рт. ст.²) та вихід їх за межі 75-го перцентилля. Також спостерігалася зменшення показників VLF_{САТ} (до 2,6 мм рт. ст.²), HF_{САТ} (до 5,8 мм рт. ст.²), які стали меншими за 25-й перцентиль.

Під час аналізу варіабельності ДАТ виявлено збільшення вище 75-го перцентилля величин TP_{ДАТ} (31,4 мм рт. ст.²), VLF_{ДАТ} (16,0 мм рт. ст.²), LF_{ДАТ} (11,6 мм рт. ст.²).

При аналізі показників варіабельності зовнішнього дихання встановлено зростання величин TP_{ДИХ} (595,4 (л/хв)²), HF_{ДИХ} (571,2 (л/хв)²) вище 75-го перцентилля та зменшення величини VLF_{ДИХ} (0,64 (л/хв)²) нижче 25-го перцентилля.

Через 14 днів від початку застосування лізиноприлу, за даними кардіоінтервалографії, встановлено виражене зменшення тривалості зубця P (0,084 с) та скорочення інтервалу PQ (0,0122 с), величини яких виявились менше 25-го перцентилля. Ве-

личина інтервалу QT практично не змінилась та він, як і раніше, був меншим, ніж медіана.

Порівняно з попередніми даними ВРС, встановлено значне збільшення показників TP (5776,0 мс²), VLF (676,0 мс²), LF (1361,0 мс²), HF (2590,8 мс²) за межі 75-го перцентилля.

Визначено, що САТ становив 138,0 мм рт. ст., а ДАТ 86,4 мм рт. ст. При аналізі варіабельності САТ встановлено, що показники TP_{САТ} (64,0 мм рт. ст.²), LF_{САТ} (26,1 мм рт. ст.²) збільшилися порівняно з попереднім дослідженням та продовжили залишатися вище 75-го перцентилля. Показники VLF_{САТ} (18,5 мм рт. ст.²) та HF_{САТ} (18,5 мм рт. ст.²) збільшились і з 25–75-го перцентилля перейшли вище 75-го перцентилля.

При аналізі варіабельності ДАТ виявлено збільшення показника HF_{ДАТ} (4,41 мм рт. ст.²) вище 75-го перцентилля. Інша тенденція спостерігалася для показника TP_{ДАТ} (19,4 мм рт. ст.²), який зменшився, але продовжив перевищувати медіану. Показники VLF_{ДАТ} (7,3 мм рт. ст.²), LF_{ДАТ} (5,3 мм рт. ст.²), LFHF_{ДАТ} (1,1 мм рт. ст.²/мм рт. ст.²) зменшилися порівняно з попереднім дослідженням та потрапили до меж 25–75-го перцентилля.

При аналізі показників варіабельності зовнішнього дихання виявлено зростання величин TP_{ДИХ} (812,0 (л/хв)²), HF_{ДИХ} (772,8 (л/хв)²), LFHF_{ДИХ} (0,14 (л/хв)²/(л/хв)²), які продовжили залишатися вище 75-го перцентилля. Показник VLF_{ДИХ} (2,6 (л/хв)²) збільшився та потрапив до меж 25–75-го перцентилля.

Через 21 день лікування, за даними кардіоінтервалографії, відмічалася збільшення тривалості зубця P (0,096 с) до 25–75-го перцентилля. Тривалість інтервалу PQ (0,122 с) та величина ST (-0,01 н. о.) також збільшились, але продовжили залишатися нижче 25-го перцентилля. Інтервал QT практично не змінився (0,366 с) і був значно меншим за медіану.

При аналізі ВРС встановлено збільшення показників TP (6464,0 мс²), LF (2621,1 мс²), які перевищували 75-й перцентиль. Величина VLF значно зменшилася (470,9 мс²) та увійшла до 25–75-го перцентилля, хоча і перевищувала медіану. Величина HF зменшилася (2480,0 мс²), але перевищувала 75-й перцентиль. Показник LFn збільшився практично вдвічі (43,7 н. о.) та наблизився до медіани.

Величина САТ на третьому тижні лікування становила 100,2 мм рт. ст., ДАТ — 58,5 мм рт. ст.

При аналізі варіабельності САТ і ДАТ показано, що вище 75-го перцентилля продовжили знаходитися значення TP_{САТ} (77,4 мм рт. ст.²), VLF_{САТ} (29,2 мм рт. ст.²) і HF_{САТ} (19,4 мм рт. ст.²), які незначно збільшилися порівняно з попереднім дослідженням. Також вище 75-го перцентилля залишився показник LF_{САТ} (27,0 мм рт. ст.²), який практично не змінився.

Вище 75-го перцентилля продовжили знаходитися показники TP_{ДАТ} (22,1 мм рт. ст.²), HF_{ДАТ} (6,8 мм рт. ст.²). Збільшився практично вдвічі та змістився над 75-й перцентиль показник LF_{ДАТ} (9,0 мм рт. ст.²). Індекс LFHF_{ДАТ} практично не змінився та залишився нижче 25-го перцентилля.

При аналізі варіабельності зовнішнього дихання відмічено, що в межах 25–75-го перцентилля знаходився лише VLF_{ДИХ} (3,24 (л/хв)²). Вище 75-го перцентилля, як і минулого разу, продовжили знаходитися показники TP_{ДИХ} (829,4 (л/хв)²), HF_{ДИХ} (739,8 (л/хв)²), LFHF_{ДИХ} (0,27 (л/хв)²). Збільшилося практично втричі значення LF_{ДИХ} (53,3 (л/хв)²), яке почало перевищувати 75-й перцентиль.

Через 28 днів лікування серед показників інтервалографії відзначено зменшення ЧСС до 69,8 хв⁻¹. Тривалість інтервалу PQ не змінилася порівняно з попереднім обстеженням та, як і протягом всього періоду спостереження, знаходилася нижче

25-го перцентилі. Збільшилася та увійшла до 25–75-го перцентилі величина ST (0,002 н. о.).

При аналізі показників ВСР відмічено зменшення TP (4121,6 мс²), LF (2007,04 мс²) та HF (1444,0 мс²), але вони залишилися вище 75-го перцентилі. Слід зазначити, що ці показники наприкінці клінічного спостереження збільшилися практично вдвічі порівняно з вихідними значеннями. Збільшився та, як і перед застосуванням лізиноприлу, потрапив вище 75-го перцентилі VLF (620,0 мс²).

На завершальному етапі клінічного спостереження величина САТ становила 129,8 мм рт. ст. і на 15,8 мм рт. ст. була нижчою за вихідну; ДАТ був високим і становив 96,9 мм рт. ст., що на 9,3 мм рт. ст. нижче за вихідний показник.

При аналізі варіабельності САТ, ДАТ та зовнішнього дихання слід зазначити, що абсолютно всі показники нормалізувались та знаходилися в 25–75-му перцентилі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Алейникова Т. В. Вариабельность сердечного ритма (обзор литературы) / Т. В. Алейникова // Проблемы здоровья и экологии. – № 6. – 2012. – С. 17–23.
2. Стан здоров'я народу України у зв'язку із хворобами системи кровообігу та можливі шляхи його покращання (аналітико-статистичний посібник для лікарів-кардіологів, ревматологів, терапевтів загальної практики) / за ред. В. М. Коваленко, В. М. Корнацького. – К., 2011. – 124 с.
3. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії : Наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://moz.gov.ua>.
4. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії : посібник до Національної програми профілактики та лікування артеріальної гіпертензії / Є. П. Свіщенко, А. Е. Багрій, Л. М. Єна [та ін.] ; робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів; ННЦ «Инсти-

тут кардіології ім. М. Д. Стражеска НАМН України». – 4-те вид., випр. і доп. – К., 2011. – 55 с.

5. Романчук А. П. Современные подходы к оценке кардиореспираторных взаимодействий у спортсменов / А. П. Романчук. – Одеса: Астропринт, 2006. – 232 с.

6. Спіроартеріокардіоритмографія як поліфункціональний метод дослідження кардиореспіраторної системи у реабілітаційних умовах : метод. рекомендації / А. В. Паненко, К. Д. Бабов, Л. О. Носкін [та ін.]. – К. : Укр. наук. досл. ін-т мед. реаб. і курорт., 2006. – 29 с.

7. Clinical utility of ambulatory blood pressure monitoring in the management of hypertension / F. Angeli, G. Reboldi, C. Poltronieri [et al.] // Expert Rev. Cardiovasc. – 2014. – Vol. 10. – P. 51–61.

8. Barth D. Omics for personalized medicine / D. Barth, D. Dhawan, N. K. Ganguly. – India : Springer, 2013. – 821 p.

9. Beuschlein F. Regulation of aldosterone secretion: from physiology to disease / F. Beuschlein // European journal of endocrinology. – 2013. – N 64. – P. 233–247.

10. Courand P.-Y. Significance, prognostic value and management of heart rate in hypertension / P.-Y. Courand, P. Lantelme // Archives of Cardiovascular Disease. – 2014. – Vol. 107 (1). – P. 48–57.

11. Systolic blood pressure variability is an important predictor of cardiovascular outcomes in elderly hypertensive patients / E. K. Chowdhury, A. Owen, H. Krum [et al.] // J Hypertens. – 2014. – N 32 (3). – P. 525–533.

12. Redefined blood pressure variability measure and its association with mortality in elderly primary care patients / S. Gao, H. C. Hendrie, C. Wang [et al.] // Hypertension. – 2014. – N 64 (1). – P. 45–52.

13. Cardiovascular protection by initial and subsequent combination of antihypertensive drugs in daily life practice / G. Giovanni Corrao, F. Federica Nicotra, A. Andrea Parodi [et al.] // Hypertension. – 2011. – Vol. 58. – P. 566–572.

14. Heart rate variability, standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of pacing and electrophysiology // Eur. Heart J. – 1996. – Vol. 17. – P. 354–381.

15. Hocht C. Blood Pressure Variability: Prognostic Value and Therapeutic Implications / C. Hocht // ISRN Hypertension. – 2013. – N 2013. – P. 1–16.

16. James P. A. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) / P. A. James, S. Oparil, B. L. Carter // JAMA. – 2014. – Vol. 311 (5). – P. 507–520.

17. Blood pressure variability and multiple organ damage in primary hypertension / G. Leoncini, F. Viazzi, G. Storace [et al.] // J Hum Hypertens. – 2013. – N 27 (11). – P. 663–670.

18. Impact of antihypertensive combination and monotherapies on blood pressure variability: assessment by old and new indices. Data from a large ambulatory blood pressure monitoring database / G. Parati, E. Dolan, L. Ley, H. Schumacher // J Hypertens. – 2014. – Vol. 32 (6). – P. 1326–1333.

19. Tatasciore A. Increased short-term blood pressure variability is associated with early left ventricular systolic dysfunction in newly diagnosed untreated hypertensive patients / A. Tatasciore, M. Zimarino, R. Tommasi // J Hypertens. – 2013. – Vol. 31 (8). – P. 1653–1661.

20. Effect of antihypertensive agents on blood pressure variability / Y. Zhang, D. Agnoletti, J. Blacher [et al.] // Hypertension. – 2011. – Vol. 58, N 2. – P. 155–160.

Надійшла 8.11.2016

Рецензент д-р мед. наук,
проф. В. Й. Кресюн

Стаття присвячена використанню спіроартеріокардіоритмографії для удосконалення діагностики артеріальної гіпертензії, стратифікації ризику, диференційованому вибору та оцінці ефективності антигіпертензивної фармакотерапії. Наведена порівняльна оцінка кардіоваскулярних та респіраторних змін, характерних для різних стадій захворювання, подані практичні рекомендації щодо застосування методу при артеріальній гіпертензії. У кінці статті наведено клінічний приклад із формулюванням функціонального діагнозу та обґрунтованим призначенням антигіпертензивного препарату з подальшим контролем його ефективності.

Ключові слова: спіроартеріокардіоритмографія, артеріальна гіпертензія, діагностика, лікування.

The article deals with the clinical usage of spiroarteriocardiorhythmography in diagnostic, treatment, estimation of cardiovascular risk and treatment efficacy of arterial hypertension. Authors established pathophysiological changes in cardiovascular and respiratory systems in different stages of arterial hypertension. Also there were completed the practical recommendations of clinical usage of spiroarteriocardiorhythmography in hypertensive patients. Finally it was shown the clinical example with functional diagnosis, individual prescription of antihypertensive pharmacotherapy and evaluation of its efficacy.

Key words: spiroarteriocardiorhythmography, arterial hypertension, diagnostic, treatment.

УДК 616.24-002.5-036:612.015.11

Ю. І. Бажора¹, д-р мед. наук, проф.,

П. П. Єрмурак¹,

Ю. С. П'ятницький², д-р мед. наук, проф.,

О. О. Сметюк¹, канд. мед. наук, доц.

СТАН АНТИОКСИДАНТНИХ ФЕРМЕНТНИХ СИСТЕМ І РІВНЯ КАРБОНІЛЬНИХ ГРУП ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ЗАЛЕЖНО ВІД ХАРАКТЕРУ ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ

¹ Одеський національний медичний університет,

² Українська військово-медична академія, Київ

Антиоксидантна система (АОС) та перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) беруть участь у регуляції вираженості та поширеності туберкульозного процесу в дихальній системі хворого. Дані системи та пов'язані з ними захисні механізми поряд із залученням імунної системи організму активуються при туберкульозній інфекції, що спрямовано на елімінацію *M. tuberculosis* [1]. Це призводить до появи специфічних для туберкульозного процесу місцевих змін у тканинах, тому доцільним є вивчення активності різних компонентів АОС у співвідношенні з різними формами туберкульозного процесу.

У даній роботі досліджували взаємозв'язок між динамікою змін антиоксидантної системи та наявністю або відсутністю деструкції в легеневій тканині у хворих на туберкульоз до та після лікування.

Матеріали та методи дослідження

Активність ферментів антиоксидантної системи визначали у 83 хворих на туберкульоз, які надходили на лікування в Одеську обласну клінічну туберкульозну лікарню. Дослідження проводили до початку та після двомісячного інтенсивного курсу протитуберкульозної хіміотерапії. Контрольна група —

23 здорові особи. Результати досліджень аналізували у загальній групі хворих, а також у групах з деструкцією та без деструкції легеневої тканини.

У клітинах периферичної крові визначали активність Cu/Zn-супероксиддисмутази (SOD1), Mn-супероксиддисмутази (SOD2) [2; 3], глутатіон-S-трансферази P1 (GSTP1) [4; 5], глутатіонпероксидази (GPx), глутатіонредуктази (GRed) [6; 7]; у плазмі крові — активність каталази (Cat) [8] і вміст карбонільних груп білків [9]. Кількість білка визначали за Lowry [10; 11]. Отримані результати статистично обробляли з використанням програми Microsoft Excel 2013,

обчислювали ступінь відмінності за t-критерієм Стюдента і ступінь кореляції (r) між окремими показниками АОС.

Результати дослідження та їх обговорення

Раніше нами було встановлено істотне зниження активності всіх досліджуваних ферментів АОС хворих на туберкульоз порівняно з контрольною групою здорових осіб [12; 13]. До лікування найбільш виражене пригнічення активності спостерігалось для SOD1, SOD2, GPx та GRed: показники активності були знижені більше ніж на 30 % порівняно з аналогічними показниками в осіб контрольної групи (100 %).

Водночас достовірно реєструвалося значне підвищення вмісту карбонільних груп у плазмі крові (до 143 % порівняно з контролем — 100 %).

Після терапевтичного курсу протягом 2 міс. показники всіх досліджуваних компонентів АОС істотно зросли ($p < 0,05$). Однак порівняно з контрольною групою ензимна активність усе ще залишалася нижчою за фізіологічні значення. При цьому вміст карбонільних груп у плазмі крові через 2 міс. проведеного лікування знизився, але не досягав рівня контрольної групи ($p < 0,05$; табл. 1).

У результаті досліджень були також виявлені відмінності ферментативної активності АОС залежно від клінічних форм перебігу туберкульозу з деструкцією та без деструкції легеневої тканини (табл. 2).

До початку інтенсивної фази лікування у групі хворих без деструкції легеневої тканини активність ферментів першої лінії захисту АОС була зниженою на 1/3 порівняно з такою в групі здорових осіб. Так, активність SOD1 знижувалася на 30,12 %; SOD2 — на 29,2 %; Cat — на 37,86 %. Активність GPx зменшувалася на 34,2 %; GRed — на 24,2 %; GSTP1 — на 20,72 %. Вміст карбонільних груп при

Таблиця 1
Кореляція між вмістом карбонільних груп і активністю ферментів антиоксидантної системи у хворих на туберкульоз, n=83

Фермент	r-коефіцієнт карбонільних груп	
	До лікування	Після лікування
SOD1	-0,572*	-0,039
SOD2	-0,598*	-0,270
Cat	-0,844*	-0,183
GSTP1	-0,569*	-0,330*
GRed	-0,763*	-0,383*
GPx	-0,892*	-0,424*

Примітка. * — $p < 0,05$.

цьому підвищувався на 39,6 % порівняно з контролем (рис. 1).

За наявності деструктивного процесу в легеневій тканині зниження ферментативної активності АОС було більш вираженим. Активність SOD1 становила лише 65,7 % від контрольного рівня у здорових осіб, актив-

ність SOD2 — 67,1 %, Cat — 58,9 %. Була зниженою також активність інших ферментів: GPx — на 36,12 %, GRed — на 26,01 %, GSTP1 — на 22,9 %. При цьому вміст карбонільних груп перевищував значення контрольної групи на 46 %.

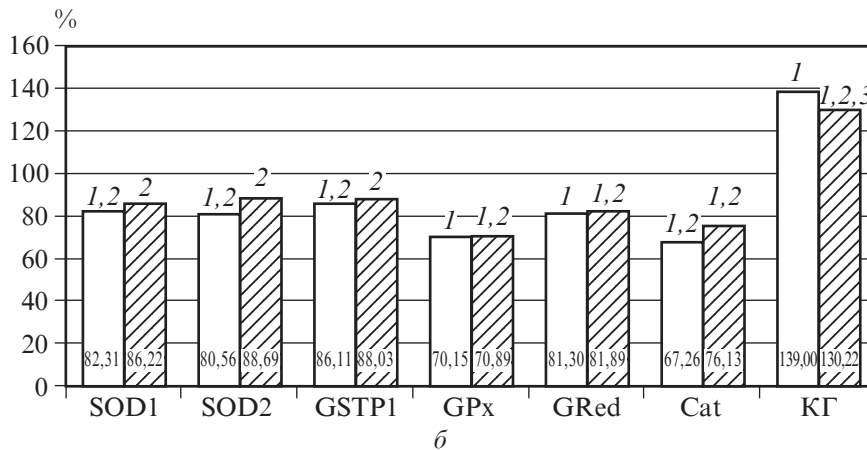
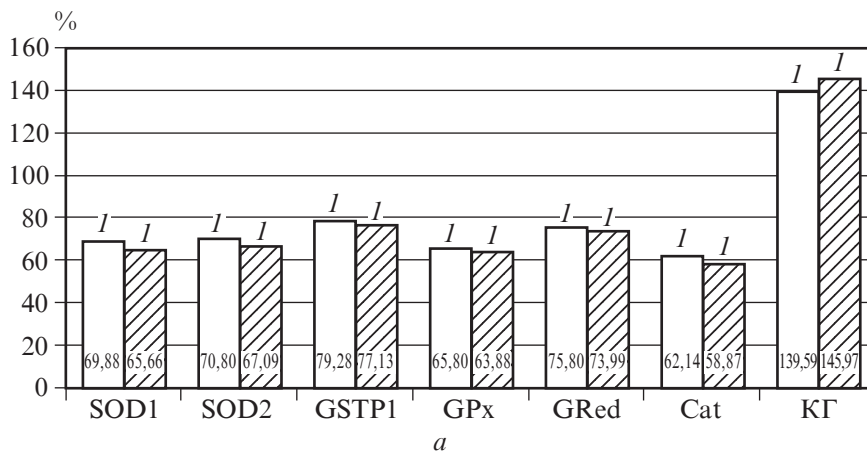
Після проведеного лікування стан ферментної системи АОС набув позитивної динаміки. Так, у групі хворих без наявності деструкції легеневої тканини активність досліджуваних ферментів першої лінії захисту АОС істотно підвищилася ($p < 0,05$). Активність ферментів глутатіонзалежної системи також підвищилася, але суттєва різниця була відзначена лише для GSTP1 ($p < 0,05$). На цьому тлі вміст карбонільних груп залишився практично на тому ж рівні.

У групі хворих з деструкцією легеневої тканини через 2 міс. після лікування також спостерігається підвищення ферментативної активності АОС

Таблиця 2
Активність антиоксидантної системи у хворих на туберкульоз без деструкції та з деструкцією легеневої тканини

Досліджувані показники периферичної крові	Хворі на туберкульоз		
	Здорові особи, n=53	Без деструкції легеневої тканини, n=37	З деструкцією легеневої тканини, n=46
SOD1, ум. од./мл	32,5±2,7	22,71±0,83* 26,75±0,94*, **	21,34±0,62* 28,02±0,83**
SOD2, ум. од./мл	21,3±1,5	15,08±0,56* 1,16±0,60*, **, ***	14,29±0,45* 18,89±0,41**
GSTP1, мккат/л	326,2±21,4	258,61±5,90* 280,89±6,43*, **	251,59±5,12* 287,16±5,38**
GPx, мккат/л	213,4±14,8	140,41±2,80* 149,71±3,93*	136,33±2,27* 151,27±3,34*, **
Cat, мккат/л	38,6±2,7	29,26±0,56* 31,38±0,61*, **	28,56±0,37* 31,61±0,69*, **
GRed, мккат/л	24,8±1,9	15,41±0,36* 16,68±0,54*	14,60±0,25* 18,88±1,48*, **
Карбонільні групи, нмоль/мг білка	63,2±5,3	88,22±2,94* 87,85±3,03*	92,25±2,18* 82,30±2,38*, **

Примітка. У чисельнику — до лікування; у знаменнику — після лікування; * — достовірні відмінності між групами хворих на туберкульоз та здоровими особами ($p < 0,05$); ** — достовірні відмінності порівняно з вихідним рівнем до лікування ($p < 0,05$); *** — достовірні відмінності між аналогічними показниками у порівнюваних групах хворих на туберкульоз без деструкції та з деструкцією легеневої тканини ($p < 0,05$).



□ без деструкції легеневої тканини
 ▨ з деструкцією легеневої тканини

Рис. 1. Активність ферментів антиоксидантної системи та вміст карбонільних груп у хворих на туберкульоз легенів без деструкції та з деструкцією легеневої тканини до та після лікування (порівняно зі здоровими особами – 100 %): а — до лікування; б — після лікування; 1 — достовірні відмінності між групами хворих на туберкульоз та здоровими особами ($p < 0,05$); 2 — достовірні відмінності порівняно з вихідним рівнем до лікування ($p < 0,05$); 3 — достовірні відмінності між аналогічними показниками в групах а та б ($p < 0,05$)

у групі хворих з деструкцією легеневої тканини, особливо ензимів першої лінії захисту. Так, рівень SOD1 підвищився до 86,22 %, що істотно не відрізнялося від контрольного рівня ($p > 0,05$), як і активність SOD2 (88,69 %; $p > 0,05$).

Для другої лінії захисту АОС було характерним подібне підвищення активності, зокрема GSTP1 (88,03 % від рівня контрольної групи; $p < 0,05$). Активність інших ферментів також істотно підвищувалася ($p < 0,05$), але залишалася нижче контрольного рівня ($p < 0,05$).

Вміст карбонільних груп достовірно знизився порівняно з вихідним рівнем ($p < 0,05$), од-

нак залишався на 1/3 вищим порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

Слід відмітити, що у хворих на туберкульоз зниження активності всіх досліджених ензимів мало зворотний кореляційний зв'язок з вмістом карбонільних груп у плазмі крові. Причому ступінь цього зв'язку був або помірним (SOD1, SOD2, GSTP1), або сильним (Cat, GRed, GPx), тобто після курсу лікування активність усіх ферментів АОС підвищилася порівняно з початковим рівнем, а вміст карбонільних груп — помірно знизився ($p < 0,05$). Тому кореляційні зв'язки залишилися негативними, хоча для SOD1, SOD2

та Cat мали малу величину ($p > 0,05$).

За відсутності деструктивних процесів у легеневій тканині хворих на туберкульоз вираженість кореляції між зниженням активності ферментів і підвищенням рівня карбонільних груп достовірно не відрізнялася від таких у загальній групі хворих з деструкцією легеневої тканини (табл. 3). Після лікування спостерігалися такі зміни за вираженістю кореляції: за наявності деструкції тканини легенів у хворих на туберкульоз ступінь негативного кореляційного зв'язку був приблизно однаковий для SOD1, SOD2, GSTP1 та GRed, але більше виражений для Cat та GPx. Після курсу лікування ступінь кореляційних зв'язків слабшав і залишився статистично суттєвим лише для GRed та GPx ($p < 0,05$). Аналогічний характер змін був виявлений у групі хворих без деструкції легеневої тканини, але статистично суттєвими послаблення ступенів кореляційних зв'язків після курсу лікування не були ($p > 0,05$), на відміну від групи хворих з деструкцією легеневої тканини

Вивчення активності комплексу ензимів АОС у периферичній крові дозволяє певною мірою оцінити загальний антиоксидантний статус у хворих на туберкульоз, враховуючи вираженість самого туберкульозного процесу, дію протитуберкульозних препаратів й аліментарних антиоксидантів.

Встановлено, що *in vitro* *M. tuberculosis* має високу стійкість до пошкодження ДНК при малих концентраціях H_2O_2 , але при високих концентраціях порушується процес транскрипції, що призводить до загибелі мікобактерії. Механізм пошкодження пов'язаний з порушенням генної активності, що кодує Fe-S-кластер білків регенерації, включаючи пошкодження Fe. Експресія кількох генів захисту від окиснювального стресу була підвищеною [14]. Автори вважають, що тим са-

Кореляція між вмістом карбонільних груп і активністю ферментів антиоксидантної системи у хворих на туберкульоз без деструкції та з деструкцією легеневої тканини, n=83

Фермент	r-коефіцієнт карбонільних груп			
	Без деструкції легеневої тканини, n=37		З деструкцією легеневої тканини, n=46	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
SOD1	-0,488*	-0,106	-0,651*	0,057
SOD2	-0,595*	-0,254	-0,590*	-0,224
Cat	-0,846*	-0,206	-0,840*	-0,184
GSTP1	-0,684*	-0,351	-0,448*	-0,294
GRed	-0,813*	-0,186	-0,692*	-0,538*
GPx	-0,890*	-0,301	-0,892*	-0,543*

Примітка. * — $p < 0,05$.

мим *M. tuberculosis* постійно працює в напрямку захисту від окиснювального стресу.

M. tuberculosis може індукувати вироблення активних форм кисню (АФК) макрофагами і нейтрофілами, що при подальшому виснаженні ферментних та інших компонентів АОС організму, як правило, призводить до виникнення окиснювального стресу, що є одним з патогенетичних проявів туберкульозної інфекції [1]. В уражених тканинах на тлі неспроможності АОС відбувається подальше руйнування клітин і розповсюдження процесу.

Збільшення експресії MnSOD забезпечує захист від пошкоджень вільними радикалами, гіпероксії та цитотоксичності, індукованої фактором некрозу пухлини-альфа (TNF- α) [15]. Цей фермент є важливим регуляторним медіатором у відновленні пошкоджених тканин [16].

Каталаза застосовується клітинами для швидкого відновлення перекису водню до менш реактивного газоподібного кисню та води. Вона окиснює різні токсичні речовини: формальдегід, мурашину кислоту, феноли, спирти. При цьому використовується перекис водню. У разі ураження клітини патогенними мікроорганізмами, такими як *M. tuberculosis*, останні продукують каталазу для деактивації активних форм кисню з метою виживання в організмі хазяїна [17].

Відомо, що активність різних ферментів АОС при туберкульозі знижується на тлі підвищення вмісту продуктів перекисного окиснення ліпідів [18]. Визначення рівня карбонільних груп одночасно з активністю ензимів АОС важливо для оцінки антиоксидантного статусу [14]. Як відомо, вміст карбонільних груп у плазмі крові пов'язаний з підвищенням продукції АФК, зниженням швидкості їх нейтралізації ензимами АОС і, крім того, підвищенням окиснення білків [19]. У наших дослідженнях встановлено знач-

не збільшення рівня карбонільних груп у хворих на туберкульоз. При цьому відзначена чітка негативна його кореляція з активністю всіх досліджуваних ферментів АОС ($p < 0,05$). У всіх випадках у загальній групі хворих наявний чітко виражений зворотний кореляційний зв'язок ($p < 0,05$). Після курсу лікування коефіцієнти кореляції значно знижуються, залишаючись статистично значущими в групі глутатіонзалежних ферментів ($p < 0,05$). Збереження зворотної кореляції пояснюється тим, що після 2 міс. хіміотерапії ферментативна активність АОС хоча й підвищується, але залишається істотно нижчою, ніж у здорових осіб, а рівень вмісту карбонільних груп зберігається на досить високому рівні ($p < 0,05$).

На думку S. M. Dalvi et al. [20], АФК можуть бути основним джерелом окисного пошкодження тканин при туберкульозі. Рівень продуктів перекисного окиснення ліпідів може співвідноситися зі ступенем пошкодження тканин.

Підтвердженням такого припущення можуть бути дані J. C. Ho et al. [21], які досліджували активність MnSOD у плазмі крові хворих на рак легенів. Встановлено, що активність цього ферменту набагато нижча, ніж

у здорових людей. Автори вважають, що це зниження — наслідок підвищеної продукції АФК у раковій пухлині та їх вихід у системний кровотік. При цьому низька специфічна активність MnSOD у крові може викликатися, можливо, окиснювальним пошкодженням білкової структури ферменту. Аналогічні результати отримали P. Raspathi et al. [22], вивчаючи активність SOD при раку шлунка у курців.

Можливо, що підвищення вмісту карбонільних груп у плазмі крові та зниження ферментативної активності АОС у хворих на туберкульоз якраз значною мірою пов'язано з окисненням білків, до яких належать і ферменти [23; 24]. Це може бути ще одним з механізмів патогенезу туберкульозної інфекції, особливістю якої є тривалий, часто хронічний перебіг. Пошкодження білків плазми крові відбувається протягом тривалого часу. Туберкульоз — специфічний запальний процес, який має тривалий часовий характер. Тому оцінка рівня вмісту карбонільних груп у плазмі крові істотно полегшує оцінку обсягу окиснювального стресу [3].

Після двомісячного курсу лікування загальний антиоксидантний статус у хворих на туберкульоз поліпшується. Активність

усіх досліджуваних ензимів АОС підвищується на тлі зниження вмісту карбонільних груп. Однак рівня, відповідного здоровим людям, жодний показник не досягає. При цьому значно змінюється й ступінь вираженості кореляційних зв'язків, що може бути пов'язано з різним відновним потенціалом кожного з цих ферментів, неоднозначною дією протитуберкульозних лікарських засобів на продукцію АФК та компоненти АОС, а також різною чутливістю різних білкових молекул до шкідливої дії самих хіміопрепаратів.

Таким чином, у хворих на туберкульоз відбуваються системні порушення антиоксидантного статусу. Одночасне вивчення ферментативної активності різних компонентів АОС і рівня карбонільних груп периферичної крові дозволяє визначити обсяг окиснювального стресу та його зміну в процесі проведеного лікування і дати більш повну оцінку ефективності лікування з включенням у стандартні схеми терапії лікувальних заходів, спрямованих на відновлення рівноваги в продукції АФК та їх нейтралізації компонентами АОС.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Dynamics of oxidant-antioxidant system in patients with multidrug-resistant tuberculosis receiving anti-mycobacterial therapy* [Electronic resource] / D. O. Butov, M. M. Kuzhko, I. M. Kuznetsova, [et al.] // *J Pulm Respir Med.* – 2013. – Vol. 3, N 5. – Access mode : <http://www.omicsonline.org/dynamics-of-oxidantantioxidant-system-in-patients-with-multidrug-resistant-tuberculosis-receiving-antimycobacterial-therapy-2161-105X.1000161.php?aid=21224>
2. *Sun Y. I. Tuberculosis Receiving Anti-mycobacterial Therapy A Simple Method for Clinical Assay of Superoxide Dismutase* / Y. I. Sun, L. W. Oberley, L. Ying // *Clinical Chemistry.* – 1988. – Vol. 34, N 3. – P. 497–500.
3. *Margaret A. L. Low Activity of Manganese Superoxide Dismutase (Mn-SOD) in Blood of Lung Cancer Patients with Smoking History: Relationship to Oxidative Stress* / A. L. Margaret, E. Syahrudin, S. I. Wanandi. // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2011. – Vol. 12. – P. 3049–3053.

4. *Awashi Y. C. Interrelationship between anionic and cationic forms of glutathione-S-transferases of human liver* / Y. C. Awashi, D. D. Dao, R. P. Saneto // *Biochem. J.* – 1980. – Vol. 191. – P. 1–10.

5. *Hayes J. D. The Glutathione S-Transferase Supergene Family: Regulation of GST and the Contribution of the Isoenzymes to Cancer Chemoprotection and Drug Resistance* / J. D. Hayes, D. J. Pulford // *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* – 1995. – Vol. 30. – P. 445–600.

6. *Модель М. А. К определению активности глутатионпероксидазы* / А. К. Модель // *Вопросы медицинской химии.* – 1989. – № 4. – С. 132–133.

7. *Власова С. Н. Активность глутатионзависимых ферментов эритроцитов при хронических заболеваниях печени у детей* / С. Н. Власова, Е. И. Шабунина, И. А. Переслгина // *Лабораторное дело.* – 1990. – № 8. – С. 19–21.

8. *Метод определения активности каталазы* / М. А. Королук, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев // *Лабораторное дело.* – 1988. – № 1. – С. 16–19.

9. *Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins* / R. L. Levine, D. Garland, C. N. Oliver [et al.] // *Method. Enzymol.* – 1990. – Vol. 186. – P. 464–478.

10. *Protein measurement with Folin phenol reagent* / O. H. Lowry, N. J. Roseberg, A. L. Farr, R. J. Randell // *J. Biol. Chem.* – 1951. – Vol. 193. – P. 265–275.

11. *Larson E. Artificial reductant enhancement of the Lowry method for protein determination* / E. Larson, B. Howlet, A. Jagendorf // *Anal. Biochem.* – 1986. – Vol. 155. – P. 243–248.

12. *Глутатионзависимая ферментная система у больных туберкулезом легких* / Ю. И. Бажора, П. П. Ермураки, Е. А. Сметюк, М. М. Чеснокова // *Бюллетень чтений им. В. В. Подвысоцкого.* Одесса, 26–27 мая 2016 г. – Одесса, 2016. – С. 18–19.

13. *Ермураки П. П. Активність глутатионпероксидази та глутатионредуктази у хворих на туберкульоз легень до та після лікування* / П. П. Ермураки, О. О. Сметюк // *Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнар. участю, присвяч. Дню науки, Запоріжжя, 12–13 трав. 2016 р.* – Запоріжжя, 2016. – С. 22.

14. *The response of Mycobacterium tuberculosis to reactive oxygen and nitrogen species* / M. I. Voskuil, I. L. Bartek, K. Visconti, G. K. Schoolnik // *Cellular and Infection Microbiology.* – 2011. – Vol. 2. – P. 1–12.

15. *Corynebacterium glutamicum superoxide dismutase is a manganese-strict non-cambialistic enzyme in vitro* / H. M. El Shafey, S. Ghanem, M. Merckamm, A. Guyonvarch // *Microbiol. Res.* – 2008. – Vol. 163. – P. 80–86.

16. *Extracellular superoxide dismutase is a growth regulatory mediator of tissue injury recovery* / J. P. Laurila, M. D. Castellone, A. Curcio [et al.] // *Mol. Ther.* – 2009. – Vol. 17. – P. 448–454.

17. *Srinivasa Rao P. S. A major catalase (KatB) that is required for resistance to H₂O₂ and phagocyte-mediated killing in Edwardsiella tarda* / P. S. Srinivasa Rao, Y. Yamada, K. Y. Leung // *Microbiology.* – 2003. – Vol. 149. – P. 2635–2644.

18. *PON1 activity and total oxidant status in patients with active pulmonary tuberculosis* / S. Selek, N. Cosar, A. Kocyigit [et al.] // *Clinical Biochemistry.* – 2008. – Vol. 48. – P. 140–144.

19. *Determination of carbonyl group content in plasma protein as a useful marker to assess impairment in antioxidant defense in patients with Eale's disease* / M. Rajesh, K. N. Sulochana, K. Coral [et al.] // *Indian J. Ophthalmology.* – 2004. – Vol. 52. – P. 139.

20. *Lipid peroxidation, superoxide dismutase and catalase co-relation in pulmonary and extra pulmonary tuberculosis* / S. M. Dalvi, V. W. Patil, N. N. Ramraje, J. M. Phadtare // *Free Radicals and Antioxidants.* – 2012. – Vol. 2. – P. 1–5.

21. *Differential expression of manganese superoxide dismutase and catalase in lung cancer* / J. C. Ho, S. Zheng, A. A. S. Comhair [et al.] // *Cancer Res.* – 2001. – Vol. 1. – P. 8578–8585.

22. *Pasupathi P. Effect of chronic smoking on erythrocyte lipid peroxidation and antioxidant status in gastric carcinoma patients* / P. Pasupathi, G. Saravanan, G. Bakthavathsalam // *J. Cell Tissue Research.* – 2008. – Vol. 8. – P. 1399–1403.

23. *Berlett B. S. Protein oxidation in aging, disease and oxidative stress* / B. S. Berlett, E. R. Stadtman // *J. Biol. Chem.* – 1997. – Vol. 272. – P. 20313–20316.

24. *Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress* / J. Dalle-Donne, R. Rossi, D. Ginstarini [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* – 2003. – Vol. 329. – P. 23–38.

Надійшла 8.11.2016

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Н. А. Мацегора

СТАН АНТИОКСИДАНТНИХ ФЕРМЕНТНИХ СИСТЕМ І РІВНЯ КАРБОНІЛЬНИХ ГРУП ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ЗАЛЕЖНО ВІД ХАРАКТЕРУ ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ

У роботі освітлені результати аналізу взаємозв'язків активності ферментів антиоксидантної системи (АОС) та характеру перебігу туберкульозного процесу. Одночасне вивчення ензимної активності різних компонентів АОС та рівня карбонільних груп периферичної крові дозволяє визначити зміну окиснювального стресу в процесі проведеного протитуберкульозного лікування. Установлена обернена кореляція між цими показниками: підвищення після двомісячного курсу терапії рівня активності антиоксидантних ферментів, які до лікування були знижені ($p < 0,05$), та зниження початково підвищеного рівня карбонільних груп білків у групах хворих на туберкульоз із деструкцією та без деструкції легеневої тканини вказує на певне відновлення в системі антиоксидантного захисту.

Ключові слова: ферменти антиоксидантної системи, деструктивні форми туберкульозу.

CONDITION OF ANTIOXIDANT ENZYMATIC SYSTEM AND LEVEL OF CARBONIL GROUPS OF PERIPHERIC BLOOD OF PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS DEPENDING ON TYPE OF DISEASE COURSE

This paper presents the results of the analysis of the relationships between the enzyme activity of the antioxidant system (AOS) and the nature of the development of the tuberculous process. A simultaneous study of the enzymatic activity of the various components of the AOS and the carbonyl groups in the peripheral blood was conducted in order to determine the changes in the oxidative stress during the anti-TB treatment. An inverse correlation between these indicators was established: the increase after two months of therapy of the level of antioxidant enzymes' activity, which was reduced before the start of the treatment ($p < 0,05$), along with the reduction of the initially elevated levels of the protein carbonyl groups in tuberculosis patients with destruction of the lung tissue and without it points at a certain recovery in the antioxidant defense system.

Key words: enzymes, AOS, destructive forms of tuberculosis.

УДК 579.695

І. Ю. Багмут¹, *д-р мед. наук, проф.*,
Н. В. Жарова¹, *канд. мед. наук, доц.*,
В. І. Жуков², *д-р мед. наук, д-р біол. наук, проф.*,
Т. І. Тюпка², *д-р мед. наук, проф.*,
Т. М. Попова¹, *канд. мед. наук, доц.*

ВИЗНАЧЕННЯ СУБТОКСИЧНОГО ВПЛИВУ ФОСФОРОВМІСНИХ ОРГАНІЧНИХ СУМІШЕЙ НА РЕПРОДУКТИВНУ ФУНКЦІЮ ЩУРІВ ЗА ДОПОМОГОЮ ДОМІНАНТНИХ ЛЕТАЛЬНИХ МУТАЦІЙ

¹ Харківська медична академія післядипломної освіти,

² Харківський національний медичний університет

Вступ

Прогресивний розвиток хімічної галузі вітчизняного виробництва залежить від підвищеного попиту на високоякісні й одночасно недорогі товари народного споживання та розширення їх асортименту, конкурентоспроможності на світовому ринку. Усе це привело до появи нових хімічних речовин і розширило сферу їх застосу-

вання. Перевага застосування синтетичних поверхнево-активних речовин протягом останніх 10–20 років і в промисловості, і в побуті є очевидною, але сучасні миючі засоби біологічно не розкладавані та потрапляють у ґрунтові води, а з часом у водну флору і фауну [5; 10–12]. Численні дослідження вказують, що у навколишньому середовищі циркулює значна кількість хімічних речовин, яким власти-

ві специфічні віддалені наслідки [1; 2]. Вони здатні здійснювати на організм специфічний вплив без помітних загальнотоксичних ефектів, що проявляються не у період їх дії або відразу після її закінчення, а у віддалені терміни життя індивідуумів, часто відтерміновані від хімічної експозиції багатьма роками і навіть десятиріччями [4; 6–9].

Для суспільства дуже небезпечними є хімічно зумовлені

віддалені ефекти у наступних поколіннях, що можуть супроводжуватися хромосомними і генними мутаціями, які здатні змінити популяційний генофонд. Наслідком мутагенних ефектів хімічних сполук у зародкових клітинах може бути утворення генетично неповноцінних гамет, яке здатне призводити до загибелі зигот ембріонів, плодів, народження нащадків з вадами розвитку, які можуть передаватися із покоління в покоління та формувати спадкові захворювання [7–9].

Це повною мірою може стосуватися і нової групи складних органічних фосфоровмісних сумішей, які широко застосовуються у багатьох виробництвах народного господарства як флотореагенти, антикорозійні препарати, емульгатори, синтетичні миючі засоби, солубілізатори, стабілізатори суспензій, антистатики, дезінфеканти та ін. Найчастіше як фосфорилуючий агент для отримання фосфоровмісних детергентів використовують фосфорний ангідрид, поліфосфору кислоту, хлорокис фосфору, трихлористий фосфор [3].

Великі обсяги виробництва, широкий асортимент продукції на основі фосфоровмісних органічних сумішей, розповсюджений контакт з населенням та відсутність прогностичної характеристики потенційної безпечності для теплокровних тварин з урахуванням виникнення можливих віддалених наслідків диктують необхідність вивчення впливу субтоксичних доз ксенобіотиків на генетичний апарат і репродуктивну функцію.

Метою дослідження є визначення тривалої субтоксичної дії складних фосфоровмісних органічних сумішей на репродуктивну функцію і генетичний апарат в умовах підгострого експерименту на білих щурах лінії Вістар.

Матеріали та методи дослідження

Вибір нової групи фосфоровмісних детергентів було обґрунтовано необхідністю вивчення патофізіологічних механізмів розвитку порушення генеративної функції в умовах їх тривалої субтоксичної дії. Для дослідження були застосовані хімічні сполуки з регламентованими фізико-хімічними властивостями: Ефасол — суміш на основі алкілфосфатів і вторинних спиртів фракції C₁₀-C₂₀; Синтаф 10–18 — суміш моно- і діефірів алкілфосфорних кислот на основі первинних жирних кислот фракції C₁₀-C₁₈; Поліфос — суміш синтетичних первинних спиртів фракції C₇-C₁₂ і фосфорного ангідриду. Усі ксенобіотики за агрегатним станом — це в'язкі рідини, добре розчинні у воді й органічних розчинниках — спиртах, ефірі, толуолі, бензолі тощо. За параметрами гострої токсичності хімічні суміші належать до малотоксичних сполук, які мають сильно і помірно виражені кумулятивні властивості без видової та статевої чутливості.

Середньолетальні дози (LD₅₀) для білих щурів лінії Вістар були встановлені на рівнях (6,9±±1,2), (8,2±0,4) і (11,7±0,9) г/кг маси тварин відповідно для Ефасолу, Поліфосу-72 і Синтафу 10–18. Програма тривалого субтоксичного впливу передбачала проведення підгострого токсикологічного експерименту тривалістю 2,5 міс. на статевозрілих щурах лінії Вістар. До експерименту було залучено самців масою 200–210 г, які протягом терміну токсифікації щодня вранці натщесерце отримували пероральним шляхом водні розчини фосфоровмісних детергентів із розрахунку 1/10, 1/100, 1/1000 LD₅₀. Контрольна група тварин отримувала відповідні об'єми питної води. Спо-

луки вводили у шлунок за допомогою металевого зонда.

Після закінчення підгострого терміну токсифікації самців використовували для запліднення статевозрілих інтактних самок відповідного віку (3–4 міс.) і визначення домінуючих летальних мутацій у першому поколінні. Для кількісної оцінки мутагенної дії при аналізі ембріонального матеріалу підраховували кількість живих ембріонів, їх зовнішній вигляд, масу, розміри, масу плацент, кількість загиблих ембріонів (місць резорбції), кількість жовтих тіл вагітності у яєчниках. У кожній самки на 20-й день вагітності після декапітації визначали доімплантаційну, післяімплантаційну і загальну ембріональну загибель відповідно до вказівок [5–7]. Плоди піддавали зовнішньому огляду і проведенню морфологічних досліджень з метою виявлення можливості тератогенної дії. Для цього плоди фіксували в рідині Боуена протягом 10 діб, після чого визначали аномалії органів за методом Вільсона в модифікації А. П. Дибана [8].

Усі етапи експериментальної частини роботи виконували відповідно до правил гуманного ставлення до тварин і вимог «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються в науковому експерименті та інших цілях» (Страсбург, 1986). Отримані результати оброблялися за методами варіаційної статистики з оцінкою вірогідності за Стьюдентом і Фішером.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати дослідження показали, що фосфоровмісні складні органічні сполуки в умовах тривалої субтоксичної дії здатні дозами 1/10 і 1/100 LD₅₀ порушувати репродуктивну функцію самців. Були досліджені

Стан оціночних показників визначення домінантних летальних мутацій у першому поколінні потомства інтактних самок, запліднених токсифікованими самцями

Дози LD ₅₀	Кількість живих ембріонів	Кількість резорбцій	Кількість жовтих тіл вагітності	Доімплантаційна загибель ембріонів	Післяімплантаційна загибель ембріонів	Загальна ембріональна загибель
Контроль, n=10	10,70±0,53	1,16±0,18	13,10±0,75	9,46±0,62	9,78±0,58	19,24±0,57
Ефасол						
1/10, n=10	8,10±0,43*	1,30±0,26	12,90±0,52	27,13±0,75*	13,80±0,67*	40,93±0,71*
1/100, n=10	9,30±0,56	1,23±0,18	12,60±0,46	16,40±0,82*	11,68±0,54*	28,10±0,72*
1/1000, n=10	9,80±0,48	1,27±0,21	12,10±0,62	8,51±0,64	11,47±0,65	19,98±0,86
Синтаф 10–18						
1/10, n=10	7,90±0,35*	1,20±0,17	11,80±0,53	28,90±0,66*	13,18±0,43*	42,08±0,54*
1/100, n=10	9,10±0,52*	1,18±0,19	12,20±0,64	15,70±0,73*	11,47±0,56	27,17±0,64*
1/1000, n=10	9,60±0,44	1,25±0,20	11,90±0,55	8,82±0,67	11,50±0,83	20,32±0,75
Поліфос-72						
1/10, n=10	8,30±0,52*	1,20±0,24	12,60±0,76	24,60±0,68*	12,63±0,85*	37,23±0,76*
1/100, n=10	9,20±0,65	1,15±0,27	12,40±0,58	12,90±0,43*	11,12±0,68	24,02±0,55*
1/1000, n=10	10,40±0,47	1,24±0,20	12,80±0,64	9,06±0,55	10,65±0,48	19,71±0,60

Примітка. * — різниця вірогідна з контролем ($p \leq 0,05$).

оціночні показники в інтактних самок — кількість живих ембріонів, місць резорбції, жовтих тіл вагітності та проведені розрахунки на основі аналізу ембріонального матеріалу доімплантаційної, післяімплантаційної та загальної ембріональної загибелі тварин (табл. 1). Так, Ефасол, Поліфос-72 і Синтаф 10–18 більшою мірою призводили до зростання доімплантаційної загибелі та меншою мірою — до післяімплантаційної загибелі ембріонів. Результати дослідження свідчать, що ксенобіотики здатні індукувати домінантні летальні мутації у статевозрілих самців, які проявляються у першому поколінні.

Виникнення частоти домінантних летальних мутацій у статевих клітинах самців підтверджувалося підвищенням ембріональної смертності у інтактних вагітних самок, які були запліднені токсифікованими щурами-самцями протягом усього циклу сперматогенезу (2,5 міс.): стадія сперматогоніїв типу А і типу В, сперматоцидів, ранніх і пізніх сперматид, сперматозої-

дів. Мутації в статевих клітинах самців є наслідком мутагенної дії фосфоровмісних ксенобіотиків на зародкові клітини, що може бути поєднано з утворенням неповноцінних зрілих гамет і загибелі зигот. Зростання доімплантаційної ембріональної смертності більшою мірою вказує на наявність та індукцію під впливом фосфоровмісних органічних сумішей домінантних летальних мутацій. Виявлено, що фосфоровмісні органічні суміші зменшували кількість живих ембріонів і не впливали на кількість резорбцій і жовтих тіл вагітності. Зменшення кількості живих ембріонів може бути наслідком як зменшення кількості зигот, які вижили, так і можливого пригнічення запліднення яйцеклітин, яке пов'язано з інгібіцією репродуктивної функції сперматозоїдів самців.

Вивчення наукових джерел свідчить, що доімплантаційна і післяімплантаційна загибель ембріонів контролюється незалежними генетичними системами, які проявляють високу сту-

пів домінантності та є чіткою ознакою наявності у даної групи ксенобіотиків мутагенних властивостей [5–7]. Поряд з цим хімічні сполуки дозою 1/100 LD₅₀ практично вдвічі порівняно з дозою 1/10 LD₅₀ зменшували негативний вплив на репродуктивну функцію самців і розвиток домінантних летальних мутацій, а дозою 1/1000 LD₅₀ фосфоровмісні ксенобіотики не порушували динаміку оціночних показників. Ці дані вказують, що фосфоровмісним детергентам не властиві специфічні мутагенні ефекти. Дослідження ембріонів не виявило наявності вад у морфологічних структурах.

Висновки

Таким чином, результати дослідження свідчать, що фосфоровмісні складні суміші з товарними назвами Ефасол, Поліфос-72 і Синтаф 10–18 дозами 1/10 і 1/100 LD₅₀ негативно впливають на репродуктивну функцію самців, що проявляється зменшенням кількості живих ембріонів у першому поколінні

та підвищенням доімплантаційної, післяімплантаційної і загальної ембріональної загибелі внаслідок індукції домінантних летальних мутацій у статевих клітинах щурів-самців. Дозою 1/1000 LD₅₀ фосфоровмісні ксенобіотики не впливали на репродуктивну функцію самців і генетичний апарат. Тератогенна дія не властива фосфоровмісним складним органічним сумішам.

ЛІТЕРАТУРА

1. Багмут И. Ю. Влияние олигоэфирциклокарбоната на состояние соединительной ткани в условиях подострого опыта / И. Ю. Багмут // Приднепровский научный вестник. – Днепропетровск, 2014. – № 5 (152). – С. 43–47.
2. Метаболічний статус теплокровних тварин при впливі олигоэфирів в умовах подострого опыта / И. Ю. Багмут, О. В. Зайцева, В. И. Жуков, В. Г. Книгавко // Альманах современной науки и образования. – Тамбов, 2013. – № 12 (79). – С. 30–35.
3. Жуков В. И. Фториды: биологическая роль и механизм действия / В. И. Жуков, О. В. Зайцева, В. И. Пивень. – Белгород. – 2006. – 224 с.

4. Влияние олигоэфирциклокарбоната и олигоэфирмоноэпоксида на структурно-метаболическое состояние мембран в подостром опыте / В. И. Жуков, О. А. Наконечная, С. А. Стеценко [и др.] // Современный научный вестник. – Белгород. – 2013. – № 56 (195). – С. 51–60.

5. Простые и макроциклические эфиры: научные основы охраны водных объектов / В. И. Жуков, Л. Д. Попова, О. В. Зайцева [и др.]. – Харьков : Торнадо, 2000. – 435 с.

6. Состояние функции детоксикации и основных видов обмена веществ у животных, подвергавшихся пероральному субтоксическому влиянию лапроксидами / Н. А. Клименко, М. А. Кучерявченко, И. Ю. Багмут [и др.] // Вісник проблем біології і медицини. – Полтава, 2014. – Вип. 3, том 2 (111). – С. 138–144.

7. Влияние лапроксидов на развитие нарушения энергетического обмена в субтоксических дозах при длительном поступлении в организм теплокровных животных / Н. А. Клименко, М. А. Кучерявченко, И. Ю. Багмут, В. И. Жуков // Одеський медичний журнал. – 2014. – № 5 (145). – С. 5–10.

8. Клименко М. О. Тривалий субтоксичний вплив лапроксидів на метаболічну активність монооксигеназної системи гепатоцитів у підгострому досліді / М. О. Клименко, М. О. Кучерявченко, І. Ю. Багмут, В. І. Жуков //

Проблеми безперервної медичної освіти та науки. – 2014. – № 4 (16). – С. 57–60.

9. Наконечная О. А. Влияние олигоэфирмоноэпоксида и олигоэфирциклокарбоната на антиоксидантную систему и процессы детоксикации в подостром опыте / О. А. Наконечная, И. Ю. Багмут, С. А. Стеценко, А. В. Бондарева // Современный научный вестник. – Белгород. – 2013. – № 52 (191). – С. 48–55.

10. Саноцкий И. В. Отдаленные последствия влияния химических соединений на организм / И. В. Саноцкий, В. Н. Фоменко. – М. : Медицина, 1979. – 230 с.

11. Биохимические механизмы радиомиметических эффектов поверхностно-активных веществ / Н. Г. Щербань, В. И. Жуков, В. В. Мясоедов, В. А. Капустник. – Харьков : Раритеты крайны, 2012. – 120 с.

12. Научные основы обоснования прогноза потенциальной опасности детергентов в связи с регламентацией в воде водоемов / А. Я. Цыганенко, В. И. Жуков, Н. Г. Щербань [и др.] ; под ред. А. Я. Цыганенко. – Белгород : Белвитамины, 2001. – 422 с.

Надійшла 8.11.2016

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Р. С. Вастьянов

УДК 579.695

І. Ю. Багмут, Н. В. Жарова, В. І. Жуков, Т. І. Тюпка, Т. М. Попова

ВИЗНАЧЕННЯ СУБТОКСИЧНОГО ВПЛИВУ ФОСФОРОВМІСНИХ ОРГАНІЧНИХ СУМІШЕЙ НА РЕПРОДУКТИВНУ ФУНКЦІЮ ЩУРІВ ЗА ДОПОМОГОЮ ДОМІНАНТНИХ ЛЕТАЛЬНИХ МУТАЦІЙ

Досліджено оціночні показники в інтактних самок — кількість живих ембріонів, місць резорбції, жовтих тіл вагітності, та наведено розрахунки на основі аналізу ембріонального матеріалу доімплантаційної, післяімплантаційної та загальної ембріональної загибелі тварин. Фосфорорганічні суміші призводили до зростання доімплантаційної загибелі та меншою мірою — післяімплантаційної загибелі ембріонів. Дослідження свідчать, що ксенобіотики здатні індукувати домінантні летальні мутації у статевозрілих самців, які проявляються у першому поколінні. Фосфоровмісні органічні суміші зменшували кількість живих ембріонів і не впливали на кількість місць резорбції і жовтих тіл вагітності. Зменшення кількості живих ембріонів може бути наслідком як скорочення кількості зигот, які вижили, так і можливого пригнічення запліднення яйцеклітин, яке пов'язано з інгібіцією репродуктивної функції сперматозоїдів самців.

Ключові слова: ксенобіотики, живі ембріони, місце резорбції, жовте тіло вагітності, щури лінії Вістар.

UDC 579.695

I. Yu. Bagmut, N. V. Zharova, V. I. Zhukov, T. I. Tyupka, T. M. Popova

DEFINITION OF SUBTOXIC INFLUENCE OF PHOSPHORUS-CONTAINING ORGANIC MIXTURES ON THE REPRODUCTIVE FUNCTION OF RATS USING THE DOMINANT LETHAL MUTATIONS

Intact females were investigated: number of living embryos, places of resorption, corpora lutea of pregnancy. Calculations were made on the basis of analysis of embryonic material of pre-implantation, postimplantation and total embryonic animal death. Phosphorus-containing complex led to an increasing the pre-implantation death and in less degree to postimplantation embryos death. Studies show that xenobiotics are able to induce dominant lethal mutations of mature males of the first generation. The study revealed that phosphorus-containing organic mixtures reduced the number of living embryos and did not affect the number of resorption places and corpora lutea of pregnancy. Reducing the number of living embryos occurs as a result of both reducing the number of surviving zygotes and possible inhibition of fertilization, which is connected with the inhibition of reproductive function of male sperm.

Key words: xenobiotics, live embryos, of places resorption, of corpora lutea of pregnancy, Wistar rats.

ВПЛИВ ПРЕПАРАТУ ТІОТРИАЗОЛІНУ НА ПОРУШЕНІ ПОКАЗНИКИ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ І АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В ЛЕГЕНЯХ ПРИ ВИРАЗКОВІЙ ХВОРОБІ ШЛУНКА В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ

Львівський медичний інститут,

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Вступ

Одні з найбільш поширених захворювань людства — хвороби органів дихання. Пневмонія є однією з найрозповсюдженішою хворобою людини, яка і в XXI ст. залишається важливою медико-соціальною проблемою. Це зумовлено, у першу чергу, її значною поширеністю, досить високими показниками інвалідизації та смертності, а також великими економічними витратами внаслідок цього захворювання [4; 9; 10; 13]. Захворюваність збільшується з віком, 55 % хворих належать до вікової групи 40–59 років, 34 % хворих — після 60 років. Тривалість тимчасової непрацездатності внаслідок пневмонії становила 13,1 дня на 100 працюючих, у середньому — 19,5 дня на одного робітника [4].

В Україні у 2010 р., за даними офіційної статистики, захворюваність дорослих на пневмонію становила 519,7 на 100 тис. населення, а смертність — 10,3 на 100 тис. населення, тобто померло майже 2,0 % з тих, хто захворів на пневмонію. Однак ці показники не повною мірою відображають рівень справжньої захворюваності та смертності. Крім того, в Україні досі відсутні статистичні показники за окремими видами пневмонії, що не дає можливості проводити відповідний аналіз і порівнювати наші дані з міжнародними [10].

Сьогодні недостатня ефективність лікування хворих на пневмонію зумовлена несвоєчасною діагностикою захворювання, неналежним контролем за лікуванням, наявністю тяжкої супровідної патології тощо.

Виникнення патологічного процесу в органах дихання можна розглядати як нездатність адаптаційних механізмів протидіяти несприятливим чинникам навколишнього та внутрішнього середовища [9; 18]. Прогресування захворювання супроводжується розвитком патологічних процесів у різних органах, у тому числі травної системи, що погіршує якість життя пацієнтів і має важливе прогностичне значення. Так, наприклад, у 58,7 % випадків у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ) були виявлені ерозії слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки, у 23,9 % — виразкові дефекти, у тому числі у 4,3 % випадках — з ознаками попередніх шлунково-кишкових кровотеч. Виразкові ураження — гастродуоденальної зони де-що частіше виявлялися у пацієнтів із ХОЗЛ III стадії з високим індексом куріння — не менше 40 пачко-років. У переважній більшості хворих ерозивно-виразкові зміни відбувалися на тлі застосування глюкокортикостероїдів. Така залежність спостерігалася у 65,2 % випадків [2]. Порушення травлення — один з найчастіших і тяжких видів позалеженої та вісцераль-

ної патології, що поєднується з ХОЗЛ і ускладнює її перебіг. Поєднання патології бронхів і травної системи сприяє формуванню тією чи іншою мірою вираженого синдрому взаємного обтяження [3].

На нашу думку, доцільним є вивчення поєднаної патології — пневмонії і виразкової хвороби шлунка, оскільки, як відомо, інфекційний запальний процес, до якого належить пневмонія, завжди супроводжується порушенням метаболічного гомеостазу. При даній патології має місце ендотоксемія, яка порушує тонус периферичних судин, реологію крові, кінетичні та механічні властивості формених елементів крові, що призводить до розвитку тканинної гіпоксії [9]. Гіпоксія викликає гіперліпідемію, гіперглікемію, активацію вільнорадикальних реакцій, накопичення запальних цитокінів, простагландинів та ін. Ці патогенетичні чинники пневмонії мають ушкоджувальний вплив і на шлунок.

У даній експериментальній роботі ми вивчали один із молекулярних механізмів ушкодження клітин — це перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ). Роль процесів ПОЛ у патогенезі порушень адаптації при різноманітних патологіях останніми роками привертає все більшу увагу дослідників. Це універсальний біологічний механізм, який постійно відбувається в мембранах клітин, і патологічне посилення його зумовлює пору-

шення структури та, відповідно, функції біологічних мембран, має важливе значення в збереженні фізіологічної життєдіяльності клітин.

Для корекції порушених показників ми застосовували вітчизняний лікарський препарат тіотриазолін. Відомо з літератури, що одним із дієвих шляхів впливу на метаболічний гомеостаз є застосування тіотриазоліну. Ефективність його вивчена у багатьох клінічних та експериментальних дослідженнях [8–9; 13]. Зокрема показано, що тіотриазолін, який проявляє регулювальний вплив на всі види обміну речовин в організмі, має дезінтоксикаційні, антиоксидантні, мембраностабілізуючі, імуномодуючі властивості, покращує репаративні процеси [9; 15].

Таким чином, метою дослідження було вивчення експериментальних патологій — виразкової хвороби шлунка (ЕВХШ) на тлі пневмонії (ЕП) до лікування та після застосування антиоксиданта тіотриазоліну.

Матеріали та методи дослідження

Експериментальне дослідження проводили на 49 морських свинках-самцях масою 180–210 г. Піддослідні тварини були розподілені на чотири групи:

— перша група — контроль (інтактні тварини), $n=15$;

— друга група — морські свинки з ЕП і ЕВХШ на 10-ту добу, $n=12$;

— третя група — морські свинки з ЕП і ЕВХШ на 18-ту добу, $n=12$;

— четверта група — морські свинки з ЕП і ЕВХШ після лікування тіотриазоліном на 18-ту добу експерименту, $n=10$.

Для інтерпретації одержаних даних та їх подання умовно виділяли два періоди: ранній — морські свинки на 4-ту і 8-му добу розвитку ЕП і ЕВХШ, пізній період — тварини з ЕП і ЕВХШ на 10-ту і 18-ту добу.

Експериментальну пневмонію викликали за методом В. Н. Шляпникова, Т. Л. Солодова

[5], виразкову хворобу шлунка моделювали за методом В. И. Комарова [14].

Тварин декапітували під ефірним наркозом на 10-ту та 18-ту добу формування запального процесу в легенях і виразкової хвороби шлунка. Тіотриазолін вводили внутрішньом'язово дозою 100 мг на 1 кг маси щодня з 10-ї по 18-ту добу експерименту.

Визначали у легенях такі показники: рівень малонового діальдегіду (МДА) — за методом Е. Н. Коробейнікової [6], вміст дієнових кон'югатів (ДК) — за методом В. Б. Гаврилова, М. І. Мішкорудної [1], активність глутатіонпероксидази (ГПО) — за методом О. Г. Архипової [11], рівень глутатіонредуктази (ГР) — за методом В. М. Моїна [7], активність супероксиддисмутази (СОД) — за методом R. Fried [16], активність каталази (КТ) — за методом R. Holmes, C. Masters [17].

Усі цифрові результати досліджень опрацьовували статистично за методом Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Для досягнення поставленої мети нами було досліджено 49 тварин з ЕП і ЕВХШ. Отримані нами статистично оброблені дані біохімічних досліджень показали, що пізній період розвитку ЕП і ЕВХШ супроводжувався суттєвими змінами оксидантно-антиоксидантної рівноваги.

Інтенсивність процесів ПОЛ визначали за вмістом первинних і вторинних продуктів. Первинні продукти ПОЛ є результатом окиснення полінасичених вищих жирних кислот на стадії утворення та реалізації вільних радикалів [9; 12]. При цьому утворюються кон'юговані подвійні зв'язки — ДК. Їх поява є сигналом до утворення гідроперексидів [2; 3]. При подальшому переокисненні полінасичених жирних кислот, що вже мають кілька дієнових зв'язків,

утворюється кінцевий продукт ПОЛ — МДА.

На 10-ту добу даного експерименту вміст ДК підвищився на 79,7 % ($p<0,05$) щодо інтактних морських свинок, а рівень вторинного продукту МДА збільшився на 68,4 % ($p<0,05$) проти контролю. Подальше дослідження продуктів ПОЛ (на 18-ту добу) встановило зростання рівнів ДК на 86,5 %, МДА на 72,3 % порівняно з першою групою тварин. Продукти ПОЛ можуть накопичуватися в крові та негативно впливати на різні органи.

Для вивчення антирадикального захисту досліджували активність СОД, КТ, ГПО, ГР. Активність одного з основних ферментів антиоксидантної системи (АОС) — СОД у тварин другої групи знизилася на 37,6 % щодо контролю, цей показник і на 18-ту добу експерименту зазнав однонаправлених змін (зменшився) — на 54,8 % ($p<0,05$) щодо контролю.

Наступним показником, який ми брали до уваги, була КТ. Активність даного ферменту АОС зазнала депресії на 10-ту і 18-ту добу ЕП і ЕВХШ відповідно на 40, 1 % ($p<0,05$) і 62,7 % ($p<0,05$).

З метою поглибленого вивчення антиоксидантного захисту було досліджено такі ферменти, як ГПО і ГР. Нами виявлено зниження активності ГПО на 10-ту добу експерименту на 36,9 % ($p<0,05$) і на 18-ту добу на 70,3 % ($p<0,05$) порівняно з морськими свинками першої групи. Суттєвого пригнічення активності зазнала і ГР: на 10-ту добу зменшилася на 71,5 % ($p<0,05$) і на 18-ту добу — на 81,6 % ($p<0,05$) щодо контролю.

Отже, посилення активності процесів ПОЛ супроводжується достовірним зниженням ферментативної активності АОС. Виявлений дисбаланс у системі ПОЛ — АОС підтверджується індивідуальною частотою розподілу високих та низьких

значень досліджуваних параметрів.

Для корекції отриманих показників був використаний лікарський засіб — тіотриазолін. Застосування цього препарату привело до зниження продуктів ПОЛ і зростання активності ферментів АОС (рис. 1). А саме: вміст ДК і МДА на 18-ту добу після проведеного лікування знизився відповідно на 45,2 % ($p < 0,05$) і 30,4 % ($p < 0,05$) щодо третьої групи тварин. Використання тіотриазоліну зумовило зростання активності ферментів АОС: СОД на 25,4 % ($p < 0,05$), КТ на 30,6 % ($p < 0,05$), ГПО на 32,3 % ($p < 0,05$), ГР на 38,4 % ($p < 0,05$), порівняно з морськими свинками, які не піддавалися лікуванню. Отримані дані свідчать про антиоксидантні властивості тіотриазоліну за умов розвитку експериментальної виразкової хвороби на тлі пневмонії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гаврилов В. Б. Спектрофотометричне определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкорудная // Лабораторная диагностика ишемической болезни сердца. — К. : Здоровье, 1989. — С. 170–171.

2. Гоженко А. І. Клініко-патогенетичне обґрунтування комплексної терапії ХОЗЛ і супутніх гастропатій / А. І. Гоженко, Л. А. Ковалевська, О. В. Кучер // Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія. — 2013. — № 3 (33). — С. 88–94.

3. Гоженко А. І. Особенности поражения слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки у больных с хронической обструктивной болезнью легких / А. И. Гоженко, Л. А. Ковалевская, О. В. Кучер, Е. С. Ковалевская // Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія. — 2013. — № 2 (2). — С. 40–44.

4. Дрига Н. О. Покращення якості медичної допомоги хворим на негоспітальну пневмонію / Н. О. Дрига // Робота на здобуття кваліфікаційного ступеня магістра. — Суми, 2016. — 53 с.

5. Экспериментальные модели острых пневмоний, вызванных условно-патологическими бактериями и их ассоциацией: метод. указания / сост. : В. Н. Шляпников, Т. Л. Солодова [и др.]. — Саратов, 1998. — 30 с.

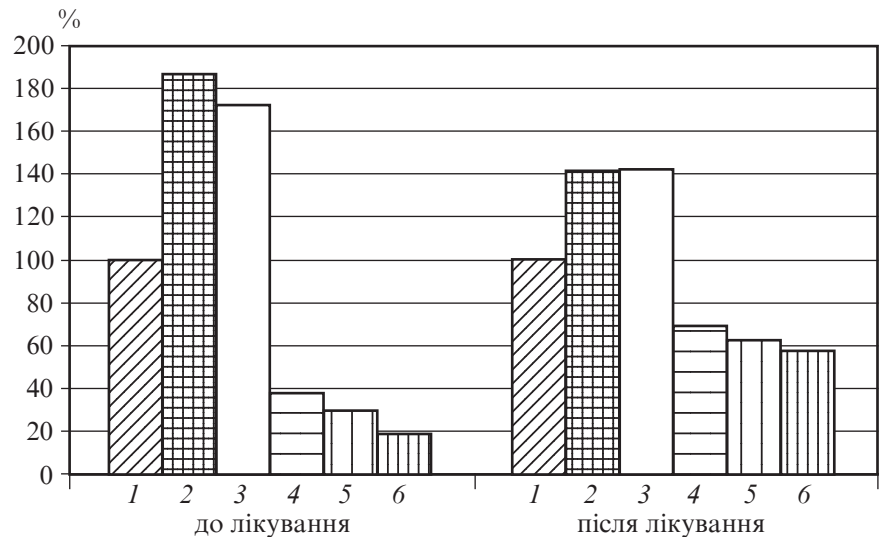


Рис. 1. Вміст продуктів переокислення ліпідів і активність ферментів антиоксидантної системи в легенях у пізній період експериментальної пневмонії та експериментальної виразкової хвороби шлунка до і після лікування тіотриазоліном (у % на 18-ту добу): 1 — контроль; 2 — ДК; 3 — МДА; 4 — КТ; 5 — ГПО; 6 — ГР

6. Коробейникова Э. Н. Модификация определения продуктов ПОЛ в реакции с тиобарбитуровой кислотой / Э. Н. Коробейникова // Лабораторное дело. — 1989. — № 7. — С. 8–10.

7. Моин В. М. Простой и специфический метод определения активности глутатионпероксидазы в эритроцитах / В. М. Моин // Лабораторное дело. — 1986. — № 12. — С. 724–727.

8. Москаленко А. В. Застосування тіотриазоліну в поєднанні з екстракорпоральною гемокорекцією у хворих на гострі легеневі нагноєння у пізньому періоді травматичної хвороби / А. В. Москаленко, П. Н. Замятин, Е. Н. Крутько // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. — 2010. — Т. 9, № 3. — С. 72–77.

9. Ільюк І. А. Клінічна ефективність лікування хворих на негоспітальну пневмонію із використанням тіотриазоліну / І. А. Ільюк // Український пульмонологічний журнал. — 2014. — № 4. — С. 69–72.

10. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (проект клінічних настанов) / Ю. І. Фещенко, О. А. Голубовська, К. А. Гончаров [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. — 2012. — № 4. — С. 5–17.

11. Определение активности пероксидазы в крови // Методы исследования в профпатологии / под ред. О. Г. Архиповой. — М. : Медицина, 1988. — С. 153.

12. Регеда М. С. Пневмонія : монографія / М. С. Регеда, М. М. Регеда, Л. О. Фурдичко. — Вид. 6-те доп. та перероб. — Львів, 2012. — С. 162.

13. Сенюта Л. Н. Фармако-биохимические аспекты патогенетической терапии осложненной пневмонии у детей первого года жизни / Л. Н. Сенюта // Новости медицины и фармации. — 2005. — Т. 19, № 179. — С. 3–11.

14. Скляр О. Я. Моделирование процессов гастропротекции и ulcerogenesis слизистой оболочки желудка / О. Я. Скляр, Е. Я. Скляр // Проблемы патологии в эксперименте и клинике. — 1991. — Т. XIII. — С. 72–73.

15. Тиотриазолин — создание, механизм действия, достижения и перспективы применения в медицине / А. Д. Визир, В. А. Визир, В. В. Дунаев, И. А. Мазур // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. — 2002. — Вип. 8. — С. 3–11.

16. Fried R. Enzymatic and non-enzymatic assay of superoxide ifilli / R. Fried // Biochemie. — 1975. — Vol. 57, N 5. — P. 657–660.

17. Holmes R. Epigenetic interconversions of the multiple forms of mouse liver catalase / R. Holmes, C. Masters // FEBS Lett. — 1970. — Vol. 11, N 1. — P. 45–48.

18. Restrepo, M. I. Severe community-acquired pneumonia / M. I. Restrepo, A. Anzueto // Infect. Dis. Clin. North. Am. — 2009. — Vol. 23, N 3. — P. 503–520 ; 45–48.

Надійшла 16.11.2016
Рецензент д-р мед. наук,
проф. В. Й. Кресюн

УДК 616.24-002-092:612.015

Л. О. Фурдичко

ВПЛИВ ПРЕПАРАТУ ТІОТРИАЗОЛІНУ НА ПОРУШЕНІ ПОКАЗНИКИ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ І АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В ЛЕГЕНЯХ ПРИ ВИРАЗКОВІЙ ХВОРОБІ ШЛУНКА В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ

У роботі виявлено зростання продуктів ліпопероксидації (дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду) на тлі депресії активності ферментів антиоксидантного захисту (супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази і глутатіонредуктази) в легенях морських свинок на 10-ту і 18-ту добу розвитку експериментальної виразкової хвороби шлунка на тлі пневмонії.

Застосування тіотриазоліну приводило до зниження рівня метаболітів ліпопероксидації та зростання активності зазначених ферментів у легенях при експериментальній виразковій хворобі шлунка на тлі пневмонії.

Ключові слова: перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантна система, тіотриазолін.

UDC 616.24-002-092:612.015

L. O. Furdychko

IMPACT OF THIOTRIAZOLIN ON BROKEN INDICATORS OF LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT PROTECTION IN THE LUNGS AT STOMACH ULCER UNDER EXPERIMENTAL PNEUMONIA.

The paper revealed the growth of lipid peroxidation products (diene conjugates and malondialdehyde) against depression activity of antioxidant enzymes (superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase and glutathione reductase) in the lungs of guinea pigs at 10th and 18th days of experimental gastric ulcer development on a background of pneumonia.

Application of thiotriazoline led to a reduction in lipid peroxidation metabolites and increased activity of these enzymes in the lungs in experimental gastric ulcer disease against a background of pneumonia.

Key words: lipid peroxidation, antioxidant system, thiotriazolin.

*Передплачуйте
і читайте
журнал*



ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

У випусках журналу:

**Передплата приймається
у будь-якому передплатному
пункті**

Передплатний індекс 08205

- ◆ Фундаментальні проблеми медицини та біології
- ◆ Нові медико-біологічні технології
- ◆ Оригінальні дослідження
- ◆ Огляди
- ◆ Інформація, хроніка, ювілеї

УДК 61:621.397.13.398

Д. М. Баязітов,
В. В. Грубнік, *д-р мед. наук, проф.*

ДО ПИТАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ КЛАСИФІКАЦІЇ ФОРМ ГОСТРОГО АПЕНДИЦИТУ, СФОРМОВАНОЇ З УРАХУВАННЯМ ЛАПАРОСКОПІЧНИХ ДАНИХ

Одеський національний медичний університет

Вступ

Апендицит є найчастішою причиною виникнення синдрому гострого живота і при цьому супроводжується досить високою частотою летальних наслідків, яка становить від 1 до 5 % [3; 4; 20]. Сьогодні ефективна діагностика гострого апендициту дорівнює близько 90 % з хибнонегативними діагнозами у 10 % пацієнтів. Причому діагностичні помилки частіше за все спостерігаються у жінок репродуктивного віку, тому що симптоми апендициту часто виникають на тлі інших фізіологічних змін організму жінки [1; 10]. Автори дослідження [9] 182 пацієнтів з підозрою на гострий апендицит розподіляли на групи з низькою, середньою та високою ймовірністю розвитку апендициту на підставі двох клінічних діагностичних шкал (AIR та Alvarado), а також за допомогою обстеження пацієнтів кваліфікованим хірургом. Отримані результати засвідчили, що за допомогою шкали AIR було досягнуто найкращих результатів, ефективність діагнозу апендициту в цілому становила від 0,97 до 0,92, тимчасом як за шкалою Alvarado відповідні показники дорівнювали від 0,91 до 0,77 [9]. Подібна ефективність діагностики визначається

і за показниками шкали В. І. Колесова (1972) [3; 4].

Існуючі сьогодні шкали оцінки клінічних проявів гострого апендициту, які застосовуються з метою діагностики захворювання, тим не менш, мають певні недоліки, які особливо виявляються при визначенні ступеня тяжкості проявів захворювання [15]. Тому було створено нові системи бальної оцінки, які базувалися не тільки на клінічних результатах обстеження, а також і на дослідженні зображень (комп'ютерні томографічні та/або ультразвукові) [6].

У разі складних випадків гострого апендициту можуть бути застосовані як ультразвукові (УЗ) зображення, так і комп'ютерні томографічні (КТ) та магнітно-резонансно-томографічні (МРТ) зображення [6]. Трансабдомінальні УЗ-зображення також мають високе діагностичне значення. Згідно з рекомендацією [14], хоча КТ і пов'язане з впливом іонізуючого випромінювання, цей метод слід застосовувати в першу чергу, особливо за підозри на перфоративну форму апендициту. Причому нині існує можливість використання низькодозової КТ, яка поєднується з внутрішньовенним застосуванням відповідного контрасту і яка є високоефективною при визначен-

ні п'яти основних ознак апендициту (потовщення стінки червоподібного відростка більше ніж 2 мм, збільшення його поперечного діаметра понад 6 мм, підвищення щільності навколо кишкового ліпідного шару, формування абсцесу та наявність апендиколіту) [14]. Однак незважаючи на застосування сучасних діагностичних технологій, залишається досить важким завданням подальше зниження частоти хибнонегативних апендектомій менше від загальноприйнятої межі цього показника, що становить 10 % [21]. Також у контексті удосконалення діагностичних процедур важливим питанням залишається вибір між оперативним та неоперативним лікуванням хворих на апендицит [19; 20]. При цьому відкрита апендектомія і лапароскопічна апендектомія залишаються прийнятними технологіями лікування [17].

Лапароскопічне лікування ускладнених форм гострого апендициту є добре розробленим, тимчасом як рекомендації щодо лікування ускладнених форм менш визначені та потребують подальшого удосконалення [16].

У роботі [25] проведено метааналіз за матеріалами чотирьох незалежних рандомізованих контрольованих досліджень, спрямованих на оцінку безпеч-

ності й ефективності антибіотикотерапії порівняно з апендектомією у хворих на апендицит. Одним із показників, який досліджували, було виникнення ускладнень, а іншим — ефективність лікування. У дослідженні взяли участь 900 пацієнтів (430 з апендектомією та 47 — з антибіотикотерапією), які відповідали критеріям включення. Антибіотикотерапія виявилась ефективною у 63 % (277/438) випадків при спостереженні пацієнтів протягом одного року. Метааналіз ускладнень засвідчив відносно зниження їх виникнення на 31 % при антибіотикотерапії щодо лапароскопічної апендектомії. Автори дійшли висновку, що антибіотикотерапія є ефективним і безпечним первинним лікувальним заходом у пацієнтів з неускладненими формами апендициту.

При дослідженні за програмою “NOTA” (неоперативне лікування гострого апендициту), виконання якої спрямоване на вивчення безпечності й ефективності антибіотикотерапії при неускладненому гострому апендициті та порівнянні з ефективністю хірургічного лікування, встановлено, що антибіотикотерапія заслуговує на увагу щодо алгоритму лікування хворих на апендицит [22]. Так, у 159 осіб, у яких спостерігалися прояви апендициту, застосовували антибіотикотерапію — введення амоксицикліну (клавуланату), пацієнтів спостерігали протягом наступних двох років. Неефективність антибіотикотерапії, яка визначалася за результатами раннього періоду лікування (7 діб), становила 11,9 %. При цьому всіх пацієнтів з неефективною антибіотикотерапією було прооперовано у термін до 7 діб і до 15-ї доби не спостерігалось рецидиву захворювання. Протягом двох років спостереження відновлення симптоматики апендициту відбулося у 13,8 % пацієнтів. Автори дійшли висновку, що антибіотикотерапія за підозри на гострий апендицит є безпечним

та ефективним лікувальним заходом і може виключати необхідність застосування апендектомії, зменшувати хірургічні ризики та здешевлювати загальну вартість лікування пацієнтів [22]. Хоча наведені результати становлять значний інтерес з позицій можливості зменшення кількості хибнонегативних апендектомій, в обох наведених дослідженнях є методичні недоліки з питань відбору критеріїв включення пацієнтів до спостереження, вибору хірургічного лікування (лапаротомія або лапароскопія), призначення різних видів антибіотиків, а також вибору діагностичних критеріїв за характеристиками зображень (КТ або УЗ). Крім того, кількість успішних результатів (63,0 %) є досить невисокою, а відносний ризик виникнення ускладнень, навпаки, високим.

Сьогодні лапароскопічне лікування неускладненого гострого апендициту супроводжується набагато меншою кількістю післяопераційних ускладнень і є лікувальним методом вибору з прийнятним показником хибнонегативних апендектомій, яке оцінюється у 10,0 % [18]. Разом з тим, лапароскопічні діагностичні технології дозволяють отримувати багату інформацію щодо стану червоподібного відростка і суміжних тканин, яка до останнього часу не була обґрунтована до систем класифікації форм гострого апендициту. Так, класифікація форм апендициту, запропонована С. А. Gomes et al. [18] (табл. 1), мала за мету виключно розв’язання внутрішньоопераційних аспектів проблеми. Сьогодні ускладнені форми захворювання (флегмони, абсцеси і/та дифузний перитоніт) та їх диференціація від неускладнених форм апендициту надійно діагностують, спираючись на основі клінічних результатів обстеження та дослідження відповідних зображень черевної порожнини.

Зважаючи на те, що нині до арсеналу лікування ускладне-

них форм апендициту залучено нехірургічні технології, необхідною є більш точна шкала визначення форм гострого апендициту [2; 3; 6]. При цьому, згідно із [6], у ідеальному випадку класифікація форм апендициту повинна спиратися на ключові інформаційні критерії, які було отримано за допомогою клінічного обстеження пацієнтів, а також результатів аналізу зображень (МРТ, КТ) та лапароскопічного обстеження.

Отже, запропонована авторами класифікація включає таку шкалу: 0 балів (вигляд апендикса не має ознак патологічних змін). Подібна форма гострого апендициту трапляється досить часто. При цьому лапароскопічно визначаються характеристики норми апендикса (апендикс «нормального вигляду»). У подібному випадку рекомендовано продовжити пошук в напрямку наявності іншої патології, яка може супроводжуватися подібними проявами та залишити апендикс [19]. Десятирічний досвід, наведений у дослідженні [24], засвідчує ефективність такої тактики у жінок. Ситуація стає більш складною, коли з боку відростка відсутні прояви запалення і ніяких інших ознак захворювання немає. Вибір між відмовою від апендектомії та ризиком гіпердіагностики апендициту є складним

Таблиця 1
«Лапароскопічна» класифікація форм гострого апендициту (С. А. Gomes et al., 2012)

Бали	Лапароскопічні прояви
0	Поверхня апендикса відповідає нормі
1	Гіперемія та набряк
2	Фібріозний екссудат
3А	Сегментальний некроз
3Б	Базальний некроз
4А	Абсцес
4Б	Обмежений (регіональний) перитоніт
5	Дифузний перитоніт

питанням. При його вирішенні слід враховувати те, що за наявності типових для апендициту симптомів більшість хірургів вважає доцільним виконувати апендектомію, тому що при ранній формі розвитку захворювання запалення може бути локалізоване тільки в інтрамуральних шарах відростка [1; 3; 6]. Подібна ситуація стосується, наприклад, ендометріозу, при якому досить часто спостерігають залучення апендикса [12].

У дослідженні [18] спостерігали 182 пацієнти, яким було виконано лапароскопічну апендектомію відповідно до «лапароскопічної» шкали тяжкості гострого апендициту (див. табл. 1). Ця шкала була застосована для з'ясування питання походження симптомів запалення — з самого апендикса чи з черевної порожнини. Також було досліджено ефективність застосування запропонованої шкали щодо діагностики локалізації ділянки інфекційного ураження [18]. Валідність запропонованої шкали була вивчена у роботі [5], у якій спостерігали 112 випадків ускладненого гострого апендициту з тяжкістю 2–5 балів за шкалою [18]. Автори встановили відповідність запропонованої шкали результатам застосування вжитих лікувальних заходів. У зазначених дослідженнях також наведено порівняльну оцінку безпечності й ефективності лапароскопії порівняно з відкритою апендектомією.

Крім того, встановлено, що близько 10 % пацієнтів, у яких визначалися гіперемія, набряк і фібриновий ексудат у тканині червоподібного відростка, мали суттєвий ексудат у черевній порожнині, при мікробіологічному дослідженні якого визначалася наявність грамнегативних бактерій [18]. Цей результат вказує на те, що за умови зовнішнього успішного хірургічного втручання (при неускладненому апендициті) залишається ризик ускладнення апендициту у зв'язку з формуванням піс-

ляопераційного перитоніту та внутрішньопорожнинного абсцедування, особливо за умови відсутності антибіотикотерапії. Формування ексудату за відсутності некрозу та/або перфорації червоподібного відростка пояснюється бактеріальною транслокацією та трансудацією плазми крові [18].

При тяжкості 2А та 2Б спостерігаються некротичні зміни тканини апендикса. Ускладнення апендициту можуть визначатись у вигляді гангренозних змін (перфорації), які, у свою чергу, викликають формування абсцесів і перитоніту різного ступеня вираженості [19]. Таким чином, ця класифікація дозволяє ідентифікувати саме ускладнення форм апендициту. Тим не менше, на стадії 2А некроз має локальний характер розвитку, обмежений лише самим апендиксом за наявності незначної або мінімальної кількості ексудату. Більшість пацієнтів виписували наступної доби із задовільним станом здоров'я. Важливим є те, що їм здійснювали лікувальні заходи, що були подібними до таких, які застосовували у

пацієнтів із неускладненою формою апендициту, при тяжкості захворювання 0–1 бал. Пацієнти отримували короткотермінове лікування із використанням антибіотиків (від 3 до 5 діб), і виникнення післяопераційних ускладнень було досить нечастим явищем. Також важливо зазначити, що у дослідженні С. С. van Rossem et al. встановлено, що тридобове застосування антибіотиків виявилось таким же ефективним, що і п'ятидобова антибіотикотерапія для запобігання післяопераційним інфекційним ускладненням [11].

Близько 3,2 % пацієнтів мають некроз тканини червоподібного відростка у зоні його з'єднання зі сліпою кишкою (стадія 2В). За умов формування такої ситуації ускладнюється технологія виконання оперативного втручання, у тому числі накладення шва, особливо за умов, коли ендостеплер не використовується. Ця ситуація потребує значного хірургічного досвіду, а також свого визначення за відповідною шкалою, що практично не враховується сучасними шкалами. Сьогодні запропо-

Таблиця 2

Класифікація форм гострого апендициту за клінічними, морфологічними та лапароскопічними ознаками (С. А. Gomes et al., 2015)

Бали	Форма захворювання
Неускладнені форми апендициту	
0	Апендицит має вигляд норми (ендоапендицит/періапендицит)
1	Запалення апендикса (гіперемія, набряк з відкладеннями фібрину з незначною та без незначної кількості навколокишкової рідини)
Ускладнений апендицит	
2	А — сегментальний некроз (з незначною та без незначної кількості навколокишкової рідини)
	Б — базальний некроз (з незначною та без незначної кількості навколокишкової рідини)
3	А — флегмона
	Б — абсцес діаметром менше 5 см за відсутності вільного простору (повітря) в черевній порожнині
	В — абсцес діаметром більше 5 см без накопичення повітря в черевній порожнині
4	Перфоративна форма апендициту; дифузний перитоніт з накопиченням та без накопичення повітря в черевній порожнині

нована шкала відображує важливу ситуацію, коли ендостеплер застосовують для закриття проксимальної частини видаленого апендикса, що може бути виконано взагалі за багатьма технологіями: із застосуванням ендостеплера, ендопетлі, металевих і полімерних кліпс та ін. У дослідженні [18] вказують на застосування металевих ендокліпс Т-400, які є не дуже дорогими і можуть бути використані більш безпечно, а їх ефективність висока в післяопераційному періоді. Крім того, слід зазначити, що виписування пацієнтів, тяжкість апендициту у яких становила від 0 до 2 балів, з клініки в період менше 24 год з моменту завершення оперативного втручання було визначено у дослідженні [7] як рекомендація.

Стадія апендициту 3А-3Б-3В (перфорована — набрякова форми): у деяких випадках розвиток запалення апендикса можна розглядати у термінах активації захисних механізмів, коли реалізація імунологічної реактивності дозволяє сформувати обмежені (локальні) флегмони, абсцес різного діаметра, які виникають через кілька діб з моменту появи симптомів апендициту [8]. При цьому інфільтрат, який формується в правому нижньому квадранті черевної стінки, за своєю симптоматикою може нагадувати гострий дивертикуліт сигмоподібної кишки, для розвитку якого також характерним є формування флегмони й абсцедування з утворенням абсцесів, різних за діаметром, які підрозділяють на менші за 5 см та більші за 5 см. У диференційній діагностиці важливими є клінічні показники, наприклад, тривалість спостереження больового синдрому, за наявності якого протягом 7 діб дозволяє з високою імовірністю діагностувати флегмону та абсцедування [23]. Зважаючи на те, що йдеться про пацієнтів із гострим і підгострим перебігом захворювання, у більшості випадків поява симптомів, які є характерними для за-

значених стадій розвитку захворювання, відбувається протягом 7 діб, хоча інколи термін їх появи може бути подовжений. Ці пацієнти повинні отримувати тривалий курс (5–10 діб) лікування — антимікробну терапію протягом їх післяопераційного відновлення.

Четверта стадія класифікації представлена перфорованим апендицитом і дифузним перитонітом. Сьогодні існують різні погляди на тактику лапароскопічного лікування хворих на гострий апендицит із ускладненням у вигляді дифузного перитоніту [3; 4; 18; 25]. На думку дослідників [6], ризик виникнення хірургічних ускладнень є високим і наслідки лікування документовано недостатньо. Так, тільки у двох працях проведено систематичне дослідження цього питання [13; 17]. З точки зору авторів нової класифікації, її застосування дозволяє розподілити всіх хворих на більш гомогенні групи і, відповідно, застосувати більш ефективно лікувальні заходи в окремих групах.

Результати дослідження та їх обговорення

Порівняння результатів лікування хворих на гострий апен-

дицит, у яких діагностику і відповідну допомогу проводили із застосуванням різних шкал діагностики та класифікації гострого апендициту, засвідчило, що за умови застосування «лапароскопічної» шкали кількість хибнонегативних діагнозів при неускладненій формі захворювання зменшується майже вдвічі, а при ускладненій — майже втричі порівняно з показником у групі з класичним підходом до діагностики (табл. 3). Водночас застосування шкали, яка базується на використанні як клінічних, так і лапароскопічних методів та зображень, отриманих за допомогою КТ і МРТ, дозволила зменшити кількість хибнонегативних діагнозів до 4,8 % ($p > 0,05$) при неускладненому апендициті та до 2,4 % при ускладненій формі захворювання, що було достовірно менше, ніж у групі пацієнтів із застосуванням класичної класифікації ($p < 0,05$). Слід також наголосити щодо наявності тенденції до скорочення часу перебування пацієнтів у стаціонарі — на 20,1 % при неускладненій формі захворювання та на 29,7 % при ускладненому апендициті ($p > 0,05$; див. табл. 3).

Таблиця 3

Ефективність діагностики та лікування різних форм апендициту при застосуванні різних шкал класифікації форм захворювання

Показник	Застосована шкала класифікації		
	За В. І. Колесовим (1972), n=120	Лапароскопічна за С. А. Gomes et al. (2012), n=53	Комбінована за С. А. Gomes et al. (2015), n=42
Неускладнений апендицит			
Кількість хибнонегативних діагнозів	16 (13,3 %)	4 (7,5 %)	2 (4,8 %)
Тривалість перебування в стаціонарі, днів	1,3±0,3	1,2±0,4	1,0±0,3
Ускладнений апендицит			
Кількість хибнонегативних діагнозів	19 (15,8 %)	3 (5,7 %)	1 (2,4 %) # ($p = 0,045$)
Тривалість перебування в стаціонарі, днів	6,4±0,7	5,9±1,1	4,5±0,5

Примітка. # — застосовано z-критерій порівняння двох пропорцій.

Таким чином, отримані результати свідчать про ефективність застосування комбінованої шкали класифікації форм гострого апендициту, яка дозволяє визначити відповідний обсяг надання лікарняної допомоги хворим і досягти кращого клінічного результату.

Висновки

1. Визначення форм гострого апендициту на основі класифікації, яка враховує клінічні, лапароскопічні характеристики, а також результати візуалізації стану червоподібного відростка сучасними неінвазивними інтроспективними методами, дозволяє зменшити кількість хибнонегативних апендектомій та скоротити час перебування в стаціонарі пацієнтів з неускладненими і ускладненими формами захворювання.

2. Застосована комбінована класифікація форм гострого апендициту є більш ефективною порівняно з класифікацією за В. І. Колесовим (1972), тому що за показником зменшення кількості хибнонегативних апендектомій при ускладненому гострому апендициті досягає рівня достовірних статистичних відмінностей (15,8 та 2,4 % відповідно; $p < 0,05$).

3. Розроблену класифікацію форм гострого апендициту слід рекомендувати до практичного впровадження в роботу клінічних закладів хірургічного профілю.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Аноплексия яичника и острый аппендицит: современные методы диагностики и лечения* / В. Г. Мишалов, И. М. Лещинин, О. И. Охоцкая [и др.] // *Хірургія України*. – 2011. – № 3. – С. 86–94.

2. *Василук С. М.* Клінічна оцінка шкали Alvarado в діагностиці апендициту / С. М. Василук, І. Р. Лабяк // *Клінічна хірургія*. – 2012. – № 10. – Додаток. – С. 12–13.

3. *Грубник В. В.* Роль «ранней» релaparотомии в лечении пациентов с острым разлитым гнойным перитонитом / В. В. Грубник, Е. А. Койчев // *Хірургія України*. – 2015. – № 4. – С. 54–58.

4. *Хірургія (факультетська): підручник* / М. П. Захараш, О. І. Пойда, М. Д. Кучер [та ін.] – К.: Медицина, 2006. – 656 с.

5. *A cost-effective technique for laparoscopic appendectomy: outcomes and costs of a case-control prospective single-operator study of 112 unselected consecutive cases of complicated acute appendicitis* / S. Di Saverio, M. Mandrioli, A. Sibilio [et al.] // *J. Am. Coll. Surg.* – 2014. – Vol. 218, N 3. – P. 51–65.

6. *Acute appendicitis: proposal of a new comprehensive grading system based on clinical, imaging and laparoscopic findings* / C. A. Gomes, M. Sartelli, S. Di Saverio [et al.] // *World Journal of Emergency Surgery*. – 2015. – Vol. 10. – P. 60–65. – DOI 10.1186/s13017-015-0053-2

7. *Alvarez C.* The road to ambulatory laparoscopic management of perforated appendicitis / C. Alvarez, A. J. Voitek // *Am. J. Surg.* – 2000. – Vol. 179, N 1. – P. 63–66.

8. *Andersson R. E.* The role of antibiotic therapy in the management of acute appendicitis / R. E. Andersson // *Curr. Infect. Dis. Rep.* – 2013. – Vol. 15, N 1. – P. 10–13.

9. *Andersson R. E.* The magic of an appendicitis score / R. E. Andersson // *World J. Surg.* – 2015. – Vol. 39, N 1. – P. 110–111.

10. *Birnbaum B. A.* Appendicitis at the millennium / B. A. Birnbaum, S. R. Wilson // *Radiology*. – 2000. – Vol. 215. – P. 337–348.

11. *Duration of antibiotic treatment after appendectomy for acute complicated appendicitis* / C. C. van Rossem, M. H. Schreinemacher, K. Treskes [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2014. – Vol. 101, N 6. – P. 715–719.

12. *Is incidental appendectomy necessary in women with ovarian endometrioma?* / H. J. Wie, J. H. Lee, M. S. Kyung [et al.] // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* – 2008. – Vol. 48, N 1. – P. 107–111.

13. *Is laparoscopy a safe approach for diffuse appendicular peritonitis? Feasibility and determination of risk factors for post-operative intra-abdominal abscess* / J. Thereaux, N. Veyrie, N. Corigliano [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2014. – Vol. 28, N 6. – P. 1908–1913.

14. *Imaging of appendicitis in adults* / M. Karul, C. Berliner, S. Keller [et al.] // *Rofo*. – 2014. – Vol. 186, N 6. – P. 551–558.

15. *Scoring system to distinguish uncomplicated from complicated acute appendicitis* / J. J. Atema, C. C. van Rossem, M. M. Leeuwenburgh [et al.] // *Br J Surg.* – 2015. – Vol. 102. – P. 979–990.

16. *Korndorffer Jr. J. R.* SAGES guideline for laparoscopic appendectomy / Jr. J. R. Korndorffer, E. Fellingner,

W. Reed // *Surg. Endosc.* – 2010. – Vol. 24, N 4. – P. 757–761.

17. *Laparoscopic versus open approach in the management of appendicitis complicated exclusively with peritonitis: a single center experience* / F. Quezada, N. Quezada, R. Mejia [et al.] // *Int. J. Surg.* – 2015. – Vol. 13. – P. 80–83.

18. *Laparoscopy grading system of acute appendicitis: new insight for future trials* / C. A. Gomes, T. A. Nunes, J. M. Fonseca Chebli [et al.] // *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.* – 2012. – Vol. 22, N 5. – P. 463–466.

19. *Markides G.* Laparoscopic versus open appendectomy in adults with complicated appendicitis: systematic review and meta-analysis / G. Markides, D. Subar, K. Riyad // *World J. Surg.* – 2010. – Vol. 34, N 9. – P. 2026–2040.

20. *Prystowsky J. B.* Current problems in surgery / J. B. Prystowsky, C. M. Pugh, A. P. Nagle // *Appendicitis. Curr. Probl. Surg.* – 2005. – Vol. 42, N 10. – P. 688–742.

21. *Sarr M.* Repeated clinical and laboratory examinations in patients with an equivocal diagnosis of appendicitis / M. Sarr // *World J. Surg.* – 2000. – Vol. 2. – P. 485.

22. *The NOTA Study (Non Operative Treatment for Acute Appendicitis): prospective study on the efficacy and safety of antibiotics (amoxicillin and clavulanic acid) for treating patients with right lower quadrant abdominal pain and long-term follow-up of conservatively treated suspected appendicitis* / S. Di Saverio, A. Sibilio, E. Giorgini [et al.] // *Ann. Surg.* – 2014. – Vol. 260, N 1. – P. 109–117.

23. *The role of diagnostic laparoscopy for acute abdominal conditions: an evidence-based review* / D. Stefanidis, W. S. Richardson, L. Chang [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2009. – Vol. 23, N 1. – P. 16–23.

24. *The utility of laparoscopy in the diagnosis of acute appendicitis in women of reproductive age* / R. van Dalen, P. F. Bagshaw, B. R. Dobbs [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2003. – Vol. 17. – P. 1311–1313.

25. *Varadhan K. K.* Safety and efficacy of antibiotics compared with appendectomy for treatment of uncomplicated acute appendicitis: meta-analysis of randomized controlled trials / K. K. Varadhan, K. R. Neal, D. N. Lobo // *BMJ*. – 2012. – Vol. 344, N 5. – P. e2156.

Надійшла 18.10.2016
Рецензент д-р мед. наук,
проф. В. Є. Вансович

ДО ПИТАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ КЛАСИФІКАЦІЇ ФОРМ ГОСТРОГО АПЕНДИЦИТУ, СФОРМОВАНОЇ З УРАХУВАННЯМ ЛАПАРОСКОПІЧНИХ ДАНИХ

Розглянуто можливість підвищення ефективності діагностики гострого апендициту на основі комбінованого використання клінічної інформації з даними, отриманими при лапароскопічному діагностичному дослідженні та при аналізі зображень, отриманих за допомогою комп'ютерної томографії та магнітно-резонансної томографії. Використання подібної класифікації дозволило зменшити кількість хибнонегативних апендектомій при ускладненому гострому апендициті з 15,8 % при використанні класичної класифікації до 2,4 % ($p < 0,05$) при застосуванні комбінованого методу діагностики та визначення форми гострого апендициту.

Ключові слова: апендицит, апендектомія, лапароскопія, класифікація гострого апендициту.

PROBLEM OF THE USAGE OF ACUTE APPENDICITIS CLASSIFICATION, WHICH INCLUDES DATA GAINED BY LAPAROSCOPIC INVESTIGATIONS

The possibility of heightening of the acute appendicitis effective diagnostics on the basis of combined usage of clinical manifestations, laparoscopic diagnostic data and computer tomogram or/and magnetic imaging resonance images analytical data is considered. The net decreasing of the number of false negative appendicitis resections under conditions of complicated appendicitis starting from 15.8% in case of traditional classification exploration up to 2.4% ($P < 0,05$) was the result of practical usage of combined method of diagnostics and definition of appendicitis type classification.

Key words: appendicitis, appendectomy, laparoscopy, acute appendicitis classification.

УДК 617.55-072.1+615.471.03:616.072.1

А. В. Ляшенко,

М. Р. Баязітов, д-р мед. наук, проф.,

Л. С. Годлевський, д-р мед. наук, проф.,

Н. В. Кресюн, д-р мед. наук,

А. Б. Бузиновський,

О. М. Ненова, канд. мед. наук, доц.

АВТОМАТИЗОВАНА ЛАПАРОСКОПІЧНА ДІАГНОСТИКА СТАНУ ПЕЧІНКИ

Одеський національний медичний університет

При автоматизації діагностики за ознаками лапароскопічних зображень застосовують інформаційні системи, які дозволяють провести оцінку окремих ділянок зображень, що викликають підозру щодо наявності патологічних змін за певними ознаками, а саме: колір, контур/форми, а також характеристики текстур [4].

При автоматизованому аналізі відеолапароскопічних зображень, отриманих при дослідженні органів черевної порожнини, наявними є певні особливості, які необхідно брати до уваги [8]. Так, автори зазначають, що як наслідок значного зашумлення та недостатнього освітлення відмінності елементів зображень кольору є незнач-

ними, тимчасом як відмінності форми об'єктів високоваріабельні, що незначно ускладнює, а інколи і унеможливує їх використання з метою автоматизованої діагностики. Додатковою особливістю є те, що переважна більшість пікселів забарвлені відтінками червоного кольору, тому ознаки кольору як такі малоінформативні.

До факторів, які суттєво можуть впливати на результати подібних досліджень, слід зарахувати також швидку зміну ракурсу й освітлення об'єктів, спотворення інформації за рахунок відбиття проміння від поверхні [4; 7]. Нарешті, важливим є той факт, що сприйняття характеристик зображень людським оком суттєво відрізняється від

інформації, яку реєструє цифрова відеокамера, тому що на рівні кодування кольору відеокамерою не реалізується закон Вебера — Фехнера [1; 2]. Через подібні відмінності є необхідним застосування, зокрема, гамма-корекції до первинної інформації, яка дозволяє визначити співвідношення між чисельним значенням пікселя та його дійсним значенням освітлення [1]. Після цієї процедури подальше застосування логарифмічної шкали не спотворює суб'єктивну кольорову палітру людського ока.

Зважаючи на складність передачі кольору як інформативної ознаки, яка має діагностичне значення, універсальним підходом до автоматизованого ана-

лізу зображень — порівняння їх з відповідною нормою — використання шкали сірого кольору [2–4]. Так, для норми гістероскопічних зображень характерні більш висока медіана сірого кольору, а також більша гомогенність та менша контрастність порівняно з ендометрієм із патологічними змінами [4].

Подібний факт вказує на ефективність дослідження текстури зображення як інформаційного діагностичного критерію, що було підтверджено при комп'ютерній автоматизованій діагностиці (КАД) злоякісних пухлин матки [4]. Загальна схема КАД базувалася на реалізації алгоритму, який передбачав захоплення відеозображення, гамма-корекцію, багатомасштабний аналіз текстури зображення, екстракцію характерних ознак з подальшою селекцією та на завершальному етапі — класифікацію зображень [4; 7; 8]. Причому класифікація зображень відбувалася з використанням бази даних відповідних зображень і технологій їх послідовного порівняння із застосуванням методу опорних векторів (vector support machine, VSM) та можливої нейронної мережі (PNN).

Однак сьогодні немає чітких рекомендацій щодо протоколу автоматизованого розпізнавання лапароскопічних зображень, використання з цією метою методів, які довели свою ефективність в інших наукових галузях. Одним з таких методів є визначення ефективності вейвлетів Хаара для швидкого розпізнавання образів [1; 5; 6]. Разом з тим, при ендоскопічній автоматизованій діагностиці поліпозного ураження кишечника за допомогою ендокапсул у дослідженні [1] було застосовано три різні підходи. Так, за цих умов автори піддали сумніву ефективність застосування ознак Хаара та гістограми направлених градієнтів, що пояснюється надмірно високою вихідною різноманітністю орієнтації патологічних утворень. Викорис-

тання об'єданого композитного дескриптора дозволило підвищити ефективність розпізнавання, яка при аналізі 20 відео, отриманих із бази даних зображень поліпів клініки Мейо, сягала 93,9 %. Ці результати вказують на можливість збільшення ефективності розпізнавання на основі ознак Хаара при попередньому визначенні зони, підозрюваної на наявність патологічних змін.

Зважаючи на здатність методу ознак Хаара ефективно здійснювати розпізнавання зображень під різними кутами та на різній відстані, **метою** цього дослідження було визначення ефективності класифікації лапароскопічних зображень поверхні печінки на основі каскаду Хаара.

Матеріали та методи дослідження

При проведенні дослідження дотримувалися певних правил збору й аналізу відеоінформації, яка мала таку послідовність дій:

1) калібрування цифрової камери, яка обов'язково включала баланс білого, а також конвертування кольорової палітри у цифровий код, що здійснювалася за інструкцією виробника;

2) отримання відеоінформації здійснювали при фронтальному розташуванні об'єкта щодо відеокамери та при мінімальному куті відхилення, який за [4] не перевищував 3° . За цих умов відстань до об'єкта становила від 3 до 5 см;

3) на зображеннях у режимі off-line виділяли зони, які, з точки зору діагностики, були інформативними та мали розміри 60×60 пікселів;

4) здійснювали гамма-корекцію виділеної зони;

6) аналіз текстури та класифікацію об'єктів проводили після конверсії RGB шкали в шкалу CIELAB;

7) класифікацію об'єктів проводили за ознаками Хаара, застосовували метод каскадного класифікатора;

8) результати класифікації розміщували в базі даних для подальшого вивчення відповідно результатам експертного аналізу та генерування відповідних висновків.

До навчання за ознаками Хаара було залучено 32 відеозображення пацієнтів із цирозом печінки, а також 30 відеозображень печінки у пацієнтів із метастазами (рис. 1). Середній вік пацієнтів становив відповідно $(46,5 \pm 3,3)$ та $(49,3 \pm 4,5)$ року. Крім того, для навчання норми було використано 40 лапароскопічних зображень відеозображень поверхні печінки, отриманих у практично здорових осіб середнім віком $(46,3 \pm 2,7)$ року.

Усі відео було отримано за допомогою відеообладнання, а саме лапароскопічної камери з оптикою діаметром 5 мм Carl Storz Tricam Camera (Carl Storz, Німеччина), у період з 2011 по 2016 рр. Камера мала аналоговий вихід (PAL 475 горизонтальних ліній), який оцифровувався при щільності пікселів 720×576 із використанням плати захоплення averMedia HD capture Studio 203 (Avermedia, Франція).

Критеріями включення відео до навчання були: задокументоване калібрування цифрової камери за параметрами, передбаченими виробником, середня тяжкість стану пацієнтів та підтвердження відповідних діагнозів за результатами клінічних і лабораторно-інструментальних методів дослідження.

Швидкість відеопотоку редагували (здійснювали субдискретизацію) за допомогою низькочастотного фільтра проводили модифікацію розмірів зображення збільшенням пікселів від 30×30 до 60×60 , що дозволило змінювати розмір цифрового зображення для класифікатора.

Класифікація зображень. З метою застосування каскадного класифікатора за ознаками Хаара здійснювали навчання з подальшим тестуванням систе-

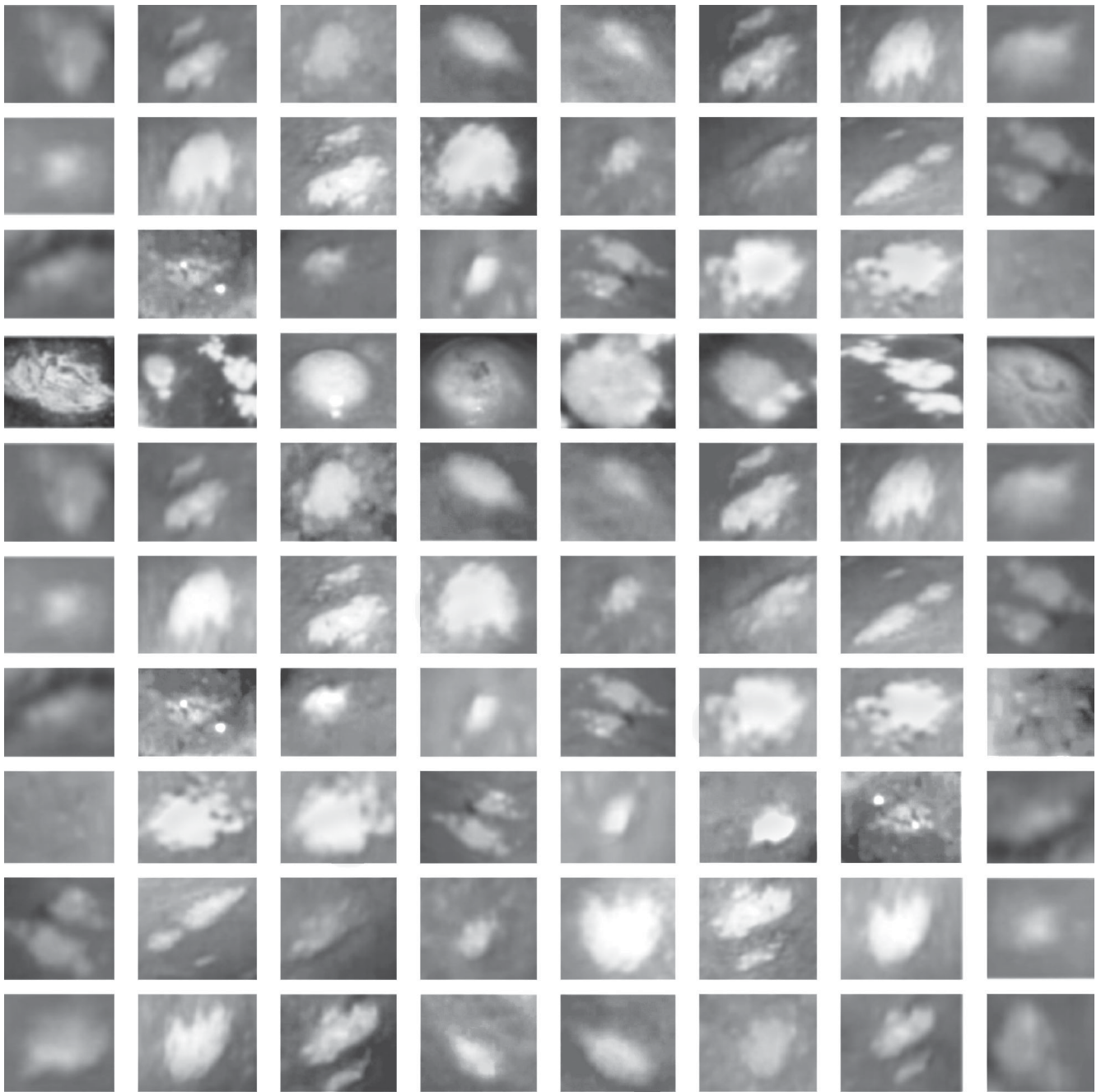


Рис. 1. Загальний вигляд зображень метастатичного ураження печінки, які було використано при навчанні системи автоматизованого розпізнавання зображень поверхні печінки

ми. При навчанні класифікатора задавали такі параметри:

- хибнопозитивні результати $f=0,3$;
- справжньопозитивні результати на каскад $d=0,97$;
- кількість рівнів каскаду $S=15$;
- розмір вікна розпізнавання 30×30 пікселів;
- кількість позитивних зображень $n=1000$ (500 з наявністю цирозу та 500 — з наяв-

ністю метастатичного ураження);

- кількість негативних зображень $n=500$.

Після проведення навчання класифікатора здійснювали тестування, яке полягало у визначенні ефективності розпізнавання норми та патологічних змін, а також характеру патологічних змін — відмінності цирозу від метастатичного ураження.

Тестування проводили із використанням автоматизованої системи генерування зображень, що ґрунтується на використанні гаусівської радіальної базисної функції (функції ядра) за [4]. З метою задання форми ядра використовували значення $s=8$ та $\gamma=0,04$. Використання цих параметрів у нашому дослідженні добре узгоджувалось з експертною оцінкою відеозображень. Крім того, проводили

Ефективність класифікації зображень за допомогою розробленої комп'ютерної автоматизованої діагностики, %

Захворювання	Чутливість	Специфічність	Позитивний прогностичний показник	Негативний прогностичний показник
Експертна оцінка зображень				
Цироз	13/32 (31,0)	26/39 (66,7)	50,0	57,8
Метастатичне ураження	14/30 (46,7)	21/40 (52,5)	42,4	56,8
Розроблена автоматизована діагностика				
Цироз	22/32 ^{##} (68,8)	32/39 (82,0)	73,9	76,2
Метастатичне ураження	24/30 [#] (80,0)	34/40 ^{##} (85,0)	80,0 ^{##}	87,2 ^{##}

Примітка. # — $p < 0,05$, ## — $p < 0,01$ порівняно з відповідним показником у групі з експертною діагностикою.

відповідні тестові випробування для RGB системи кольору.

Клінічна оцінка ефективності розробленої технології. Ефективність розробленої технології автоматизованої діагностики стану печінки оцінювали за випадками підтверджених у подальшому діагнозів. Усього при проведенні подібної оцінки було використано 32 зображення циротичних змін печінки та 30 зображень метастатичного її ураження. Крім того, у контролі спостерігали 79 пацієнтів, у яких лапароскопічна діагностика проводилась не з причин захворювання печінки, але у них було отримано відеознімки її поверхні.

На основі отриманих показників визначали чутливість та специфічність діагностичної процедури.

Чутливість розраховували як

$$\frac{СП}{СП+ХН} \cdot 100\%;$$

специфічність

$$\frac{СН}{СН+ХП} \cdot 100\%,$$

де СП — справжньопозитивні, ХН — хибнонегативні, СН — справжньонегативні та ХП — хибнопозитивні діагнози.

Крім того, розраховували позитивний прогностичний показник (ППП):

$$ППП = \frac{СП}{СП+ХП} \cdot 100\%$$

та негативний прогностичний показник (НПП):

$$НПП = \frac{СН}{СН+ХН} \cdot 100\%.$$

Результати експертної оцінки та розробленої технології автоматизованої діагностики порівнювали з використанням z-критерію порівняння двох пропорцій та програми "Primer Biostatistics" (США).

Результати дослідження та їх обговорення

Результати апробації розробленого методу засвідчили, що за показником чутливості діа-

гностики цирозу печінки розроблена технологія становила 68,8 % і перевищувала таку, яка мала місце при експертній діагностиці (31,0 %; $p < 0,01$; табл. 1). При метастатичному ураженні також спостерігалися достовірні відмінності зазначеного показника — 80,0 та 46,7 % відповідно ($p < 0,02$). Крім того, при метастатичному ураженні достовірно підвищувалася специфічність діагностики — з 52,5 % при експертній діагностиці до 85,0 % ($p < 0,01$), а також спостерігалося зростання прогностичних показників — як позитивного (з 42,4 до 80,0 %; $p < 0,01$), так і негативного (з 56,8 до 87,2 %; $p < 0,01$; див. табл. 1).

Таким чином, отримані результати свідчать про достатньо високу ефективність автоматизованого розпізнавання патологічних змін у ділянках зображень, які досліджують протягом лапароскопічної діагностики. Зважаючи на особливості кольору лапароскопічних зображень, у дослідженні визначено ефективність використання інтенсивності у шкалі сірого, що відповідає практиці автоматизованого розпізнавання зображень за даними інших авторів [1; 2; 4; 8].

Також важливим є встановлений у дослідженні результат

більшої ефективності класифікації зображень за методом опорних векторів порівняно з такою, яку здійснювали за допомогою каскадного класифікатора. Можна припустити, що подальше удосконалення системи навчання за рахунок розширення варіантів відповідних зображень сприятиме зростанню ефективності автоматизованої діагностики.

Висновки

1. Отримані результати свідчать про ефективність застосування КАД на основі ознак Хаара за допомогою класифікатора SVM при автоматизованій діагностиці стану печінки при цирозі та метастатичному ураженні.

2. Принципи устрою та функціонування розробленої КАД можуть мати універсальне значення при автоматизованій лапароскопічній діагностиці як стану печінки, так й інших органів черевної порожнини.

3. Створення відеобанку лапароскопічних зображень відповідно до вимог їх застосування в навчанні розробленої КАД є перспективним для подальшого підвищення ефективності автоматизованої лапароскопічної діагностики.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Albisser Z.* Computer-aided screening of capsule endoscopy videos / *Z. Albisser.* – Master's Thesis, University of Oslo. – 2015.

2. *Application of mobile photography with smartphone cameras for monitoring of orthodontic correction with dental brackets / L. S. Godlevsky, E. A. Bidnyuk, N. R. Bayazitov [et al.] // Chinese Journal of Modern Medicine.* – 2014. – N 15. – P. 10–14.

3. *Application of mobile photography with smartphone cameras for monitoring of early caries appearance in the course of orthodontic correction with dental brackets / L. S. Godlevsky, E. A. Bidnyuk, N. R. Bayazitov [et al.] // Applied Medical Informatics.* – 2013. – Vol. 33, N 4. – P. 21–26.

4. *Computer-aided diagnosis in hysteroscopic imaging / M. S. Neofytou, V. Tanos, I. Constantinou [et al.] // IEEE J. Biomed. Health Inform.* – 2015. – Vol. 19 (3). – P. 1129–1136. doi: 10.1109/JBHI.2014.2332760.

5. *Lux M.* Annotation of endoscopic videos on mobile devices: A bottom-up approach / *M. Lux, M. Riegler // In: Proceedings of the 4th ACM Multimedia Systems Conference, MMSys '13, New York, USA.* – 2013. – P. 141–145.

6. *Polyp detection and radius measurement in small intestine using video capsule endoscopy / M. Zhou, G. Bao, Y. Geng [et al.] // Biomedical Engineering and Informatics (BMEI), 2014, 7th Int. Conf., Oct. N. Y., 2014.* – 2014. – P. 237–241.

7. *Boisvert J.* Segmentation of laparoscopic images for computer as-

sisted surgery / *J. Boisvert, F. Cheriet, G. Grimard / Lecture Notes in Computer Sciences.* – 2003. – Vol. 2749. – P. 587–594.

8. *Shu Y.* Segmentation of laparoscopic images: Integrating graph-based segmentation and multistage region merging / *Y. Shu, G. A. Bilodeau, F. Cheriet // IEEE Xplore Conference: Computer and Robot Vision, 2005. Proceedings. The 2nd Canadian Conference on Computer and Robot Vision (CRV'05).* DOI:10.1109/CRV.2005.74.

Надійшла 18.10.2016

Рецензент д-р мед. наук,
проф. В. Є. Вансович

УДК 617.55-072.1+615.471.03:616.072.1

А. В. Ляшенко, М. Р. Баязітов, Л. С. Годлевський,
Н. В. Кресюн, А. Б. Бузиновський, О. М. Нєнова
АВТОМАТИЗОВАНА ЛАПАРОСКОПІЧНА ДІАГНОСТИКА СТАНУ ПЕЧІНКИ

У дослідженні було проведено вивчення ефективності розпізнавання лапароскопічних відеозображень поверхні печінки за допомогою розробленої автоматизованої системи, яка базувалася на застосуванні ознак Хаара. Класифікацію зображень здійснювали з використанням методу каскадного класифікатора. При використанні для навчання 1000 зображень позитивного характеру та 500 негативних зображень показник чутливості діагностики цирозу печінки розробленої технології становив 68,8 % і перевищував таку, яка мала місце при експертній діагностиці (31,0 %; $p < 0,01$). При метастатичному ураженні достовірні відмінності зазначеного показника сягали 80,0 та 46,7 % відповідно ($p < 0,02$). Крім того, при метастатичному ураженні достовірно підвищувалася специфічність діагностики — з 52,5 % при експертній діагностиці до 85,0 % ($p < 0,01$), а також спостерігалось зростання прогностичних показників — як позитивного (з 42,4 до 80,0 %; $p < 0,01$), так і негативного (з 56,8 % до 87,2 %, $p < 0,01$).

Ключові слова: автоматизоване розпізнавання зображень, лапароскопічне відеозображення, ознаки Хаара.

UDC 617.55-072.1+615.471.03:616.072.1

A. V. Lyashenko, M. R. Bayazitov, L. S. Godlevsky, N. V. Kresyun, A. B. Buzynovskiy, O. M. Nyenova
THE AUTOMATIZED LAPAROSCOPIC DIAGNOSTICS OF THE LIVER PATHOLOGY

The effectiveness of the laparoscopic video-images of the surface of the liver is described. The automatic diagnostic technology was developed on the basis of Haar-like features usage. The classification of images was performed using cascade classifier usage, and 1000 positive images along with 500 negative ones have been used. It was established that the sensitivity of cirrhosis of the liver diagnostics was 68.8% and exceeded that one which was determined after expert analysis (31.0%) ($P < 0,01$). The sensitivity of metastatic damage was 80.0% and 46.7 % after developed and expert diagnostics were performed correspondently ($P < 0,02$). Besides, the specificity was also elevated — from 52.5% after expert diagnostics up to 85.0% ($P < 0,01$) after developed method. The net increasing of both positive prognostic index (from 42.4 up to 80.0 %, $P < 0,01$), and negative one (from 56.8% up to 87.2%, $P < 0,01$) was also observed.

Key words: automatic detection of images, laparoscopic video-images, Haar-like features.

УДК 351.84:613.62

О. В. Орехова, канд. мед. наук

ОПТИМІЗАЦІЯ СТРАХОВИХ ВНЕСКІВ ЗАЛЕЖНО ВІД КЛАСІВ ПРОФЕСІЙНОГО РИЗИКУ

Український науково-дослідний інститут промислової медицини, Кривий Ріг

Вступ

Для залучення держави, роботодавців і працівників до управління професійними ризиками необхідно створити ви-

правдану і прозору систему оцінки страхових тарифів. Для цього потрібно дотримуватися принципу еквівалентності зобов'язань страхувальника і страховика: тарифи страхових внесків ма-

ють встановлюватися у такому розмірі, щоб величина страхових внесків наближалася до обсягу виплат, пов'язаних з відшкодуванням шкоди потерпілим на виробництві [2; 4; 5]. Цій

вимозі не відповідають чинні нині тарифи страхування. Вони або явно завищені, або занижені для галузі. У тому разі, коли значення інтегральних показників класів професійного ризику виробництва не відповідають розмірам страхових внесків за класами, що встановлені законом, правління Фонду відповідно до статті 8 Закону України «Про збір та облік єдиного внеску на загальнообов'язкове державне соціальне страхування» та статті 17 Закону України «Про загальнообов'язкове державне соціальне страхування від нещасного випадку на виробництві та професійного захворювання, які спричинили втрату працездатності», необхідно готувати пропозиції щодо зміни розмірів страхових внесків за класами професійного ризику виробництва. Проведені нами комплексні багатомасштабні дослідження доводять й аргументують таку необхідність і можуть бути покладені в основу цих пропозицій [1–3].

Мета дослідження — оцінити, наскільки існуюча система прив'язування страхових тарифів до галузі узгоджується з принципом еквівалентності.

Матеріали та методи дослідження

Для досягнення поставленої мети використовувались епідеміологічні та статистичні методи дослідження. Розрахунок показників проводили за стандартними методиками [3–7].

За результатами періодичних медичних оглядів визначали абсолютний ризик розвитку захворювань:

$$AR = \frac{\text{кількість хворих}}{\text{загальна кількість працюючих}}.$$

Розмір страхового внеску у відсотках визначається як сума розрахункової складової части-

ни страхового внеску (у відсотках) і солідарної складової частини страхового внеску. Наші дослідження можуть впливати лише на розрахункову складову.

Розмір сукупної бруutto-ставки визначається за такою формулою:

$$Bcm = \frac{Hcm}{100 - n},$$

де Bcm — бруutto-ставка;
 Hcm — нетто-ставка;
 n — навантаження, %.

Нетто-ставка складається з основної частини (H_o) і ризикової надбавки (H_p):

$$Hcm = H_o + H_p.$$

Ризикова надбавка (H_p) розраховується за кількістю договорів, показників гарантії безпеки тощо і не залежить від даних медичної статистики. А основна частина H_o визначається так:

$$H_o = 100 \cdot B/C \cdot p,$$

де B — середнє відшкодування;
 C — середня страхова сума;
 p — ймовірність появи страхового випадку:

$$p = [1 - (1 - p_1) \cdot (1 - p_2) \dots \times \times 1 - p_k],$$

де p_1, p_2, \dots, p_k — ймовірності кожного класу хвороб, який був нами досліджений у попередніх роботах.

Оцінка страхового випадку проводилася за двома основними параметрами: відносний дефіцит — це дефіцит працівників на виробництві внаслідок захворюваності (δ) та недоотриманий прибуток через захворюваність (втрачається δ частина не від можливого прибутку, а від сумарного обороту підприємства (ΔQ)):

$$\delta = n/N = D/YN,$$

де n — середня кількість хворіючих працівників у інтервалі спостереження;

N — чисельність колективу;
 D — загальна кількість днів непрацездатності;

Y — один рік, тобто $Y = 365$ днів.

Розрахунок страхових внесків проводили за рівнем професійної захворюваності. Інтегральним епідеміологічним показником, що характеризує умови праці в окремих підрозділах галузі, є кумулятивний коефіцієнт професійної захворюваності:

$$CI = n/N \cdot 100 \%,$$

де n — кількість профзахворювань;

N — кількість працівників, що потрапляють під дію шкідливих факторів. У ході дослідження ми проаналізували, як змінювався CI протягом одного покоління працівників.

Обробку матеріалу проводили із застосуванням стандартного пакета програм Microsoft Office Excel. Для порівняння середніх величин кількісних показників при нормальному розподіленні ознаки використовували t -критерій Ст'юдента. Достовірним вважали рівень значущості $p < 0,05$ з надійністю 95 %.

Результати дослідження та їх обговорення

У попередніх дослідженнях визначено, що розрахунок нетто-тарифу, який базується на рівні захворюваності з тимчасовою втратою працездатності, є недоцільним, тому що значення тарифу значно занижується і не враховує рівня професійної захворюваності.

Базова тарифна ставка (нетто-ставка) коригується за такими групами здоров'я залежно від результатів попереднього медичного огляду (Кр. зд). На підставі наших досліджень пропонуємо набір коригувальних коефіцієнтів: $K_{ст}$ — коригуваль-

Таблиця 1

Ризик вперше виявленої захворюваності за результатами періодичних медичних оглядів у працівників гірничо-металургійної галузі України залежно від стажу роботи в шкідливих умовах

Стаж, роки	Коефіцієнти перерахунку тарифних ставок		
	Підземний видобуток залізної руди, AR	Відкритий видобуток залізної руди, AR	Металургійне виробництво, AR
До 5	0,26	0,31	0,06
5–9	0,33	0,42	0,13
10–14	0,3	0,3	0,15
20 і більше	0,21	0,3	0,045

Таблиця 2

Ризик розвитку професійних захворювань і коефіцієнти перерахунку тарифних ставок у працівників гірничо-металургійної галузі України залежно від віку працюючих

Виробництво	Показник	Вік, роки		
		30–39	40–49	50 і більше
Підземний видобуток залізної руди	AR	0,0034	0,039	0,0139
	Коефіцієнт Кв	0,09	1,0	0,35
Відкритий видобуток залізної руди	AR	0,00037	0,0044	0,139
	Коефіцієнт Кв	0,08	1,0	31,5
Металургійне виробництво	AR	0,00072	0,0065	0,0046
	Коефіцієнт Кв	0,11	1,0	0,7
Усього ГМК	AR	0,0078	0,084	0,302
	Коефіцієнт Кв	0,09	1,0	3,6

ний коефіцієнт за стажем роботи, Кв — коригувальний коефіцієнт за віком — для розробки спеціальних страхових програм (табл. 1–3).

Розрахунок коригувальних коефіцієнтів проведено з урахуванням ризику вперше виявленої захворюваності за результатами періодичних медичних

Таблиця 3

Ризик розвитку професійних захворювань і коефіцієнти перерахунку тарифних ставок у працівників гірничо-металургійної галузі України залежно від стажу роботи в шкідливих умовах

Виробництво	Показник	Стаж, роки				
		до 5	5–9	10–14	15–19	20 і більше
Підземний видобуток залізної руди	AR (10^{-4})	4,3	7,0	34,8	800,0	1336
	Коефіцієнт Кст	0,005	0,009	0,04	1,0	1,67
Відкритий видобуток залізної руди	AR (10^{-4})	0,0	8,0	99,0	221,0	1396
	Коефіцієнт Кст	0,0	0,04	0,44	1,0	6,3
Металургійне виробництво	AR (10^{-4})	2,6	5,4	80	128,3	293
	Коефіцієнт Кст	0,02	0,04	0,62	1,0	2,3

оглядів залежно від стажу роботи у шкідливих умовах (див. табл. 1).

Залежно від ризику розвитку професійної захворюваності та віку працюючих запропоновано коефіцієнти перерахунку тарифних ставок (див. табл. 2).

Так, для працівників гірничо-металургійної галузі віком 50 років і старше коефіцієнт перерахунку становить 3,6, тобто рівні страхових внесків підприємств цієї галузі повинні бути вищими у 3,6 разу.

На підставі розрахунків коефіцієнти перерахунку тарифних ставок у працівників гірничо-металургійної галузі України залежно від стажу роботи в шкідливих умовах (див. табл. 3) бачимо, що для працівників зі збільшенням стажу роботи у шкідливих умовах з 15 років і більше коефіцієнти перерахунку перевищують 1,0 і становлять при стажі роботи 20 років і більше для працівників підземного видобутку залізної руди 1,67, відкритого видобутку — 6,3, металургійного виробництва — 2,3. Тому відрахування підприємств повинні збільшуватися відповідно до стажового складу колективу. Така ситуація робить економічно невигідним для підприємства використовувати ці підходи, але може слугувати реальним важелем для профілактики професійних захворювань на підприємстві, у першу чергу, через покращання умов праці, зменшення ймовірності страхового випадку на підприємстві.

Тому наступним кроком нашого дослідження був розрахунок страхових внесків за рівнем професійної захворюваності. У ході дослідження ми проаналізували, як змінювався СІ протягом одного покоління працівників (табл. 4).

**Кумулятивний
коефіцієнт професійної захворюваності
в гірничо-металургійній галузі**

Показник	Кумулятивний коефіцієнт професійної захворюваності СІ, %			Середній СІ по галузі
	Підземний видобуток залізної руди	Відкритий видобуток залізної руди	Металургійне виробництво	
Роки досліджень				
1992	1,5	0,34	1,4	1,2
2003	2,7	0,32	0,17	0,85
2013	1,3	0,27	0,04	0,5
Середній СІ	1,8	0,31	0,53	0,85
Нетто-тариф внесків δ , %	3,06	2,76	2,76	2,76
СТ України	4,2	2,1	2,46	—

Нетто-тариф, запропонований для галузі, орієнтований на клас умов праці за ДСНтаП «Гігієнічна класифікація праці...», наказ № 248 від 08.04.2014 р., та його співвідношення із СІ і δ (табл. 5).

Як видно із табл. 5, найбільше значення кумулятивного коефіцієнта професійної захворюваності (1,8) зареєстровано при підземному видобутку залізної руди, найменше — при відкритому видобутку, що прямо залежить від рівня професійної захворюваності та умов праці у цих галузях.

Таким чином, на підставі проведених досліджень ми про-

понуємо такий рівень страхових внесків, який забезпечить працівнику якісні лікування і профілактику супровідних ускладнень (табл. 6).

Отже, за результатами наших досліджень, рівень страхових внесків для підприємств підземного видобутку залізної руди відповідає існуючим, для підприємств відкритого видобутку він має бути вищим в 1,7 разу, а для металургійного виробництва — в 1,46 разу.

Тому якщо для підприємств підземного видобутку залізної руди страховий тариф можна вважати підтвердженим, то для відкритого видобутку залізної

**Співвідношення умов праці
та кумулятивного коефіцієнта
професійної захворюваності
для вибору нетто-тарифу**

Клас умов праці*	СІ	Нетто-тариф внесків, δ %
2	0,13	2,5
3.1	0,97	2,76
3.2	4,06	3,06
3.3	4,48	3,26
3.4	19,06	3,43
4	7,12	—

Примітка. * — за ДСНтаП «Гігієнічна класифікація праці за показниками шкідливості та небезпечності факторів виробничого середовища, важкості та напруженості трудового процесу», наказ № 248 від 08.04.2014 р.

руди і металургійного виробництва цей відсоток занижений, що може негативно вплинути на рівень регресійних виплат і якість лікування, профілактики та життя хворого після встановлення зв'язку захворювання з умовами праці. До цього слід додати, що такі загальні оцінки маскують дуже вразливі для захворювань професії, що є недопустимим. У зв'язку з цим страховими компаніями розробляються загальні принципи диференціації тарифних ставок за даними віку, стану здоров'я, умов праці, способу життя тощо.

У зв'язку з невизначеністю економічної ситуації оцінити збиток, заподіяний професійною захворюваністю, дуже важко. Сьогодні найнадійнішим, на нашу думку, є інтегральний показник втрачених років здорового життя (DALY), який формує уявлення щодо територіальної та причинної диференціації медико-соціальних втрат суспільства та для визначення економічної ефективності запропонованих заходів з профілактики професійних захворювань у працівників гірничо-металургійної галузі України.

Таким чином, запропоновані пропозиції щодо зміни роз-

Таблиця 6

**Рівень страхових внесків
для підприємств гірничо-металургійної галузі**

Показник	Тариф внесків δ , %*			Середній по галузі
	Підземний видобуток залізної руди	Відкритий видобуток залізної руди	Металургійне виробництво	
Роки				
2013	3,06	2,76	2,76	2,76
2014	3,7	3,3	3,3	3,3
2015	4,0	3,6	3,6	3,6
Страховий тариф**	4,2	2,1***	2,46	—

Примітка. * — розрахунок проводиться залежно від прогнозованої ставки дисконтування; ** — у відсотках до фактичних витрат на оплату праці найманих працівників [6]; *** — [7].

мірів страхових внесків за класами професійного ризику виробництва будуть економічно спонукати роботодавців до дій, що дозволяють, враховуючи реалії сьогодення, запобігати розвитку професійних захворювань протягом 20 років трудового стажу і при цьому додати працівникам 7,2 року здорового життя, а трудові втрати знизити на 38 %.

Висновки

1. Дотримання принципу еквівалентності зобов'язань страховальника і страховика (тарифи страхових внесків) мають встановлюватися в такому розмірі, щоб величина страхових внесків наближалася до обсягу виплат, пов'язаних з відшкодуванням шкоди потерпілим на виробництві.

2. Для працівників гірничо-металургійної галузі віком 50 років і більше коефіцієнт перерахунку становить 3,6, тобто рівні страхових внесків підприємств цієї галузі повинні бути вищими у 3,6 разу.

3. Зі збільшенням стажу роботи у шкідливих умовах з 15 років і більше коефіцієнти перерахунку перевищують 1,0 і становлять при стажі роботи 20 років і більше для працівників підземного видобутку залізної руди 1,67, відкритого видобутку — 6,3 та металургійного виробництва — 2,3.

4. Визначення відповідності страхових тарифів сучасному стану в державі на підставі оцінки рівня, структури, залежності від віку і стажу працюючих є основою для розробки та впровадження принципів диференціації тарифних ставок залежно від класів професійного ризику, що дасть можливість наблизити розмір страхових внесків до обсягу виплат, пов'язаних з відшкодуванням шкоди потерпілим на виробництві.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аскарова З. Ф. Оценка профессионального риска нарушенный здоровья работников горнодобывающей промышленности / З. Ф. Аскарова, Э. И. Денисов // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2009 – № 1. – С. 9–14.

2. *За безопасный труд* [Электронный ресурс]. – Режим доступа : http://www.ilo.org/pubIic/russian/region/eurpro/moscow/areas/safety/docs/safework_fact_sh_eetrusl_1.pdf.

3. Измеров Н. Ф. Профессиональный риск : справочник / Н. Ф. Измеров, Э. И. Денисов. – М. : Социздат, 2001. – 656 с.

4. *Медико-соціальні та економічні втрати від професійної патології* / А. М. Нагорна, Л. О. Добровольський, Л. М. Грузова [та ін.] // Український журнал з проблем медичної праці. – 2011. – № 4. – С. 62–69.

5. *Профессиональный риск для здоровья работников: руководство* / под ред. Н. Ф. Измерова, Э. И. Денисова. – М. : Тривант, 2003. – 448 с.

6. *Порядок* визначення класу професійного ризику виробництва за видами економічної діяльності : Постанова Кабінету Міністрів України № 237 від 8 лютого 2012 року.

7. *Про страхові тарифи на загальнообов'язкове державне соціальне страхування від нещасного випадку на виробництві та професійного захворювання, які спричинили втрату працездатності* : Закон України // Відомості Верховної Ради України. – 2001. – № 17.

Надійшла 15.09.2016

Рецензент канд. мед. наук,
доц. В. С. Бірюков

УДК 351.84:613.62

О. В. Орехова

ОПТИМИЗАЦИЯ СТРАХОВЫХ ВНЕСКОВ ЗАЛЕЖНО ВИД КЛАССОВ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РИСКА

Дотримання принципу еквівалентності зобов'язань страховальника і страховика (тарифи страхових внесків) мають встановлюватися в такому розмірі, щоб величина страхових внесків наближалася до обсягу виплат, пов'язаних з відшкодуванням шкоди потерпілим на виробництві. Так, для працівників гірничо-металургійної галузі віком 50 років і більше коефіцієнт перерахунку становить 3,6, тобто рівні страхових внесків підприємств цієї галузі повинні бути вищими у 3,6 разу. Зі збільшенням стажу роботи у шкідливих умовах з 15 років і більше коефіцієнти перерахунку перевищують 1,0 і становлять при стажі роботи 20 років і більше для працівників підземного видобутку залізної руди 1,67, відкритого видобутку — 6,3 та металургійного виробництва — 2,3. Визначення відповідності страхових тарифів сучасному стану в державі на підставі оцінки рівня, структури, залежності від віку і стажу працюючих є основою для розробки і впровадження принципів диференціації тарифних ставок залежно від класів професійного ризику, що дасть можливість наблизити розмір страхових внесків до обсягу виплат, пов'язаних з відшкодуванням шкоди потерпілим на виробництві.

Ключові слова: страхові внески, професійний ризик, коефіцієнт перерахунку тарифу, гірничо-металургійна галузь.

UDC 351.84:613.62

O. V. Oriekhova

OPTIMIZATION OF INSURANCE PREMIUMS ACCORDING TO THE CLASSES OF PROFESSIONAL RISK

The principle of equivalence of obligations of the policyholder and the insurer (insurance contributions) must be installed in such amount that the amount of insurance contributions was approaching the volume of payments related to compensation of damage to victims in the workplace. Thus, we conducted a comprehensive boatmaster studies prove and argue this need and can be the basis for these proposals. So for workers in the mining industry, at the age of 50 years or more, the conversion factor is 3,6, that is, on the level of premiums companies in this sector should be higher in 3.6 times. With increasing experience of work in harmful conditions with 15 or more years, the conversion factors exceed 1.0, and be the length of service of 20 years or more for workers in underground mining of iron ore 1.67, open-pit mining — 6.3 and metallurgical production is 2.3. Determination of compliance of insurance rates to the modern state in the state based on the evaluation of structure, depending upon the age and working experience is the basis for the development and implementation of the principles of differentiation of tariff rates depending on classes of professional risk will bring the contributions to the volume of payments related to compensation of damage to victims in the workplace.

Key words: insurance premiums, professional risk, rate review calculation of the mining and metallurgical industry.

АНАЛІЗ АВТОПСІЙ ОСІБ ПРАЦЕЗДАТНОГО ВІКУ, ПОМЕРЛИХ УНАСЛІДОК ІНСУЛЬТУ В ЛЬВІВСЬКІЙ ОБЛАСТІ ПРОТЯГОМ ДВАНАДЦЯТИ РОКІВ (2004–2015)

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Вступ

Судинні захворювання головного мозку залишаються однією з найважливіших медико-соціальних проблем, що завдають величезних економічних збитків суспільству. У зв'язку з високим рівнем летальності, значною інвалідизацією та соціальною дезадаптацією особливе місце серед них посідає церебральний інсульт [3]. В Україні внаслідок інсульту помирає удвічі більше хворих, ніж від інфаркту міокарда [1]. Нелетальний наслідок гострих мозкових катастроф спостерігається у 70 % пацієнтів [7]. Після серцево-судинних та онкологічних захворювань інсульт є третьою причиною смерті в індустріально розвинених країнах [6]. У світовій практиці щороку інсульт виникає у понад 15 млн людей і майже у 5 млн осіб унаслідок цього захворювання настає смерть [5], зокрема в Європі показники смертності коливаються від 63,5 до 273,4 на 100 тис. населення [3].

Згідно з інформацією головного позаштатного спеціаліста МОЗ України зі спеціальності «Неврологія» проф. Т. С. Міщенко, у 2014 р. в Україні офіційно зареєстровано 4 130 479 хворих із різними формами неврологічних захворювань, поширеність цереброваскулярних хвороб (ЦВХ) серед дорослих становила 7243,5 на 100 тис. населення, абсолютна кількість — 2 557 591 хворих на різні форми ЦВХ і третина з них — це люди працездатного віку [9]. Станом на 2014 р. найбільш поширені

ЦВХ серед населення Одеської (11 206,7 на 100 тис. населення), Запорізької (11 190,9 на 100 тис. населення), Сумської (10 241,3 на 100 тис. населення) областей, а найменше — у Рівненській (2362,1 на 100 тис. населення), Закарпатській (2775,2 на 100 тис. населення), Львівській (3889,4 на 100 тис. населення) областях [10]. Аналогічна ситуація була і в минулі роки. Також спостерігали суттєві відмінності щодо захворюваності на інсульт у східних та західних регіонах України. Протягом кількох десятиріч збільшилася захворюваність на інсульт у Луганській і Донецькій областях, а в Закарпатській, Львівській і Івано-Франківській ці показники вдвічі менші [8]. З 2009 по 2014 рр. показники смертності внаслідок інсульту стабілізувалися з тенденцією до незначного зниження (з 91,3 на 100 тис. населення у 2009 р. до 84,8 на 100 тис. населення у 2014 р.), але коефіцієнт смертності від ішемічного варіанта мозкових катастроф збільшився з 45,2 на 100 тис. населення у 2009 р. до 46,2 на 100 тис. населення у 2014 р., а внаслідок геморагічного — зменшився з 28,9 на 100 тис. населення у 2009 р. до 27,6 на 100 тис. населення у 2014 р. [10].

Під час епідеміологічних досліджень інсульту в осіб молодого віку (до 44 років) закордонні вчені з'ясували перевагу геморагічних варіантів ішемічних інсультів на 5 % (геморагічні — 55 %, ішемічні — 45 %) [10], а в осіб працездатного віку навпаки — гострі мозкові ішемічні зміни є частішими та спо-

стерігаються у 80 % пацієнтів [4]. Стосовно основних факторів ризику розвитку цієї патології в осіб молодого віку методом регресійного аналізу доведено, що майже у чверті випадків це аномалії цереброваскулярної системи (25,44 %) або дисекції артерій (21,46 %), патологія серця і судин менш вирішальна (відповідно хвороби серця — 11,15 %, атеросклероз — 7,39 %, гіпертензія — 5,69 %), інші (дефекти коагуляції, куріння, інтракраніальні пухлини — 2–4 % кожна) впливають вибірково [2]. Згідно з результатами у різних областях України, основними факторами для усіх вікових груп є артеріальна гіпертензія (78 %), хвороби серця (48 %), зловживання алкоголем (38 %), куріння (30 %), цукровий діабет (18 %) [2; 4].

Мета дослідження — з'ясувати причини розвитку інсультів серед померлих осіб віком до 60 років, тенденції смертності при різних варіантах гострих мозкових катастроф, визначити гендерні особливості, фонові захворювання та динаміку смертності за роками.

Матеріали та методи дослідження

Проаналізували архівні матеріали Львівського обласного патологоанатомічного бюро за 12 років (2004–2015) — 11 568 автопсій, з них 360 випадків різних варіантів гострих мозкових змін у осіб працездатного молодого і середнього віку (до 60 років). Застосовували статистичний метод обробки інформації за статтю, варіантами

Результати дослідження та їх обговорення

Протягом досліджуваного періоду (2004–2015) загальна кількість летальних випадків у Львові та області, стосовно яких виконані патологоанатомічні розтини, поступово збільшилася в 1,2 разу — з 804 автопсій у 2004 р. до 1001 у 2015 р. (табл. 1). Кількість розтинів стосовно цереброваскулярної патології також збільшилась, але суттєвіше — у 2,7 разу — з 16 автопсій у 2004 р. до 43 у 2015 р. Динаміка смертності внаслідок ЦВХ протягом досліджуваного періоду не завжди була однаково хвилеподібно зростаючою (рис. 1). Так, протягом 2009–2010 рр. кількість летальних випадків ЦВХ була однаковою — по 28 автопсій, проте питома вага цієї патології у структурі загальної смертності по Львівській області збільшилася з 2,53 до 3,24 %. Протягом 2011–2015 рр. спостерігали критичне зменшення (з 41 до 25 автопсій у 2013 р.) у першій половині досліджуваного періоду та аналогічне за показниками різке збільшення в наступні 2,5 роки (до 43 автопсій у 2015 р.). Питома частка ЦВХ у 2011 і 2015 рр. серед загальної смертності також була найбільшою за 12 років і становила 4,79 і 4,30 % відповідно (див. табл. 1, рис. 1).

Аналіз летальних випадків ЦВХ за 2004–2015 рр. за статтю дав змогу визначити значну перевагу смертності осіб чоловічої статі працездатного віку щодо смертності осіб жіночої статі такого ж віку. Надсмертність чоловіків до 60 років спостерігали у 2004, 2012, 2015 рр., коли гендерне співвідношення померлих унаслідок ЦВХ становило відповідно 7 : 1, 6 : 1 і 8 : 1. За 12 років кількість летальних випадків чоловіків збільшилась у 2,7 разу, жінок — у 2,5 рази, загалом співвідношення померлих осіб чо-

Частка автопсій стосовно осіб працездатного віку з цереброваскулярними хворобами у структурі загальної смертності населення Львівської області (за матеріалами патологоанатомічних досліджень)

Рік	Загальна кількість, абс.	Кількість автопсій стосовно ЦВХ			
		абс (%)	Чоловіки	Жінки	Співвідношення ч : ж
2004	804	16 (1,99)	14	2	7 : 1
2005	949	28 (2,95)	19	9	2 : 1
2006	907	26 (2,86)	17	9	2 : 1
2007	1056	25 (2,36)	21	4	5 : 1
2008	1082	32 (2,95)	19	13	2 : 1
2009	1107	28 (2,52)	20	8	3 : 1
2010	864	28 (3,24)	19	9	2 : 1
2011	856	41 (4,78)	28	13	2 : 1
2012	944	35 (3,70)	30	5	6 : 1
2013	988	25 (2,53)	18	7	3 : 1
2014	1010	33 (3,26)	24	9	3 : 1
2015	1001	43 (4,29)	38	5	8 : 1
Загалом	11568	360 (3,11)	267	93	3 : 1

ловічої та жіночої статі було в межах 3 : 1 — чоловіків — 267 осіб, жінок — 93 особи (див. табл. 1).

Співвідношення летальних випадків унаслідок ЦВХ у різних вікових групах дорослого населення протягом досліджуваного періоду у середньому 1 : 5 — 60 осіб, які померли в молодому віці (25–44 роки), та 300 осіб, які померли у середньому віці (45–60 років) (табл. 2). За цей період кількість патологоанатомічних автопсій осіб молодого віку збільшилась в 3,5 рази (з 2 випадків у 2004 р. до 7 випадків у 2015 р.), а осіб серед-

нього віку дещо менше — у 2,6 разу (з 14 випадків у 2004 р. до 36 випадків у 2015 р.). Найбільшу питому вагу летальної цереброваскулярної патології в осіб молодого віку спостерігали у 2007–2008 рр., тоді співвідношення випадків вікових категорій 25–44 роки і 45–60 років було мінімальним — 1 : 2 і 1 : 3 відповідно (див. табл. 2).

У ході порівняння смертності різних варіантів гострих мозкових змін з'ясували, що за досліджуваний період кількість автопсій стосовно ішемічного інсульту збільшилась у 2,7 разу —

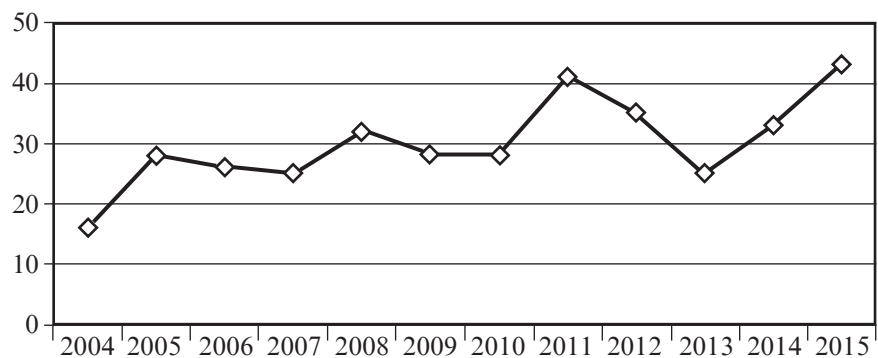


Рис. 1. Динаміка автопсій осіб працездатного віку, що померли внаслідок церебрально-васкулярних хвороб у Львівській області протягом 2004–2015 рр.

**Розподіл летальних випадків
унаслідок цереброваскулярних хвороб за двома основними
віковими групами дорослого населення* протягом 2004–2015 рр.
(за матеріалами патологоанатомічних досліджень)**

Рік	Молодий вік (25–44 роки)	Середній вік (45–60 років)	Співвідношення випадків молодий : середній вік
2004	2	14	1 : 7
2005	4	24	1 : 6
2006	2	24	1 : 12
2007	8	17	1 : 2
2008	7	25	1 : 3
2009	2	26	1 : 13
2010	6	22	1 : 4
2011	8	33	1 : 4
2012	3	32	1 : 11
2013	6	19	1 : 4
2014	5	28	1 : 6
2015	7	36	1 : 5
Загалом	60	300	1 : 5

Примітка. * — згідно з даними ВООЗ, доросле населення поділяють на чотири основні вікові групи: 22–44 — молодий вік, 45–60 років — середній вік, 61–75 років — літній вік, 76–90 років — старечий вік.

**Розподіл летальних варіантів гострих мозкових змін
(ішемічний, геморагічний, змішаний інсульти)
у осіб працездатного віку (2004–2015 рр.,
за матеріалами патологоанатомічних досліджень), абс. (%)**

Рік	Ішемічний інсульт	Геморагічний інсульт	Змішаний
2004	9 (56,3)	7 (43,7)	0 (0)
2005	10 (35,7)	18 (64,3)	0 (0)
2006	10 (38,5)	16 (61,5)	0 (0)
2007	12 (48,0)	13 (52,0)	0 (0)
2008	13 (40,6)	17 (53,1)	2 (6,3)
2009	10 (35,7)	18 (64,3)	0 (0)
2010	16 (57,1)	11 (39,3)	1 (3,6)
2011	23 (56,1)	15 (36,6)	3 (7,3)
2012	18 (51,4)	15 (42,9)	2 (5,7)
2013	10 (40,0)	14 (56,0)	1 (4,0)
2014	16 (48,5)	17 (51,5)	0 (0)
2015	24 (55,8)	17 (39,5)	2 (4,7)
Загалом	171 (47,5)	178 (49,4)	11 (3,1)

з 9 випадків у 2004 р. до 24 випадків у 2015 р., геморагічного інсульту зросла у 2,4 разу — з 7 випадків у 2004 р. до 17 випадків у 2015 р. (табл. 3). Змішаний варіант інсульту — ішемічний з геморагічною трансформацією — почали спостерігати з 2008 р. і до 2015 р. їхня кількість становила 11 випадків, а питома вага за досліджуваний період серед усіх варіантів — 3,1 %. Протягом 2004–2015 рр. у всіх патоморфологічних варіантах гострих мозкових катастроф побачили хвилеподібну динаміку збільшення автопсій (рис. 2), проте в ішемічного інсульту були різкіші коливання між роками — за 2009–2011 рр. його питома вага збільшилася на 20,4 %, за 2011–2013 рр. — зменшилася на 16,1 % і за 2013–2015 рр. знову збільшилася на 15,8 %. За роками відносна частка геморагічного інсульту у 58 % випадків була більшою за ішемічний і змішаний варіанти (див. табл. 3), але в 2015 р. питома вага ішемічного переважає геморагічний на 16,3 % (55,8 % ішемічний інсульт, 39,5 % геморагічний інсульт). Загалом за 12 років (2004–2015) кількісне співвідношення ішемічних, геморагічних і змішаних інсультів становило 15 : 16 : 1, а саме: ішемічний варіант — 171 випадок, геморагічний варіант — 178 випадків, змішаний варіант — 11 випадків.

Найчастіше фоновими захворюваннями стосовно гострих мозкових змін були гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, атеросклероз, хронічні хвороби нирок (гломеруло-нефрит, вроджений полікістоз нирок й аденома надниркових залоз), аневризми судин головного мозку, артеріовенозні мальформації базилярної артерії та судин Вілізієвого кола, поліпозно-виразковий та септичний ендокардит. Досить рідко інсульти розвивалися на тлі розшаровуючої аневризми аорти (тип А), міопатії Дюшенна, опійної наркоманії, гепати-

тів (В, С), алкогольного стеатогепатозу з кахексією, мікронодулярного цирозу печінки, лептоспірозу, ВІЛ-інфекції (підтвердженої лабораторно),

виразкової хвороби шлунка з масивною кровотечею та розвитком гострої постгеморагічної анемії, коагулопатії та тромбоемболії.

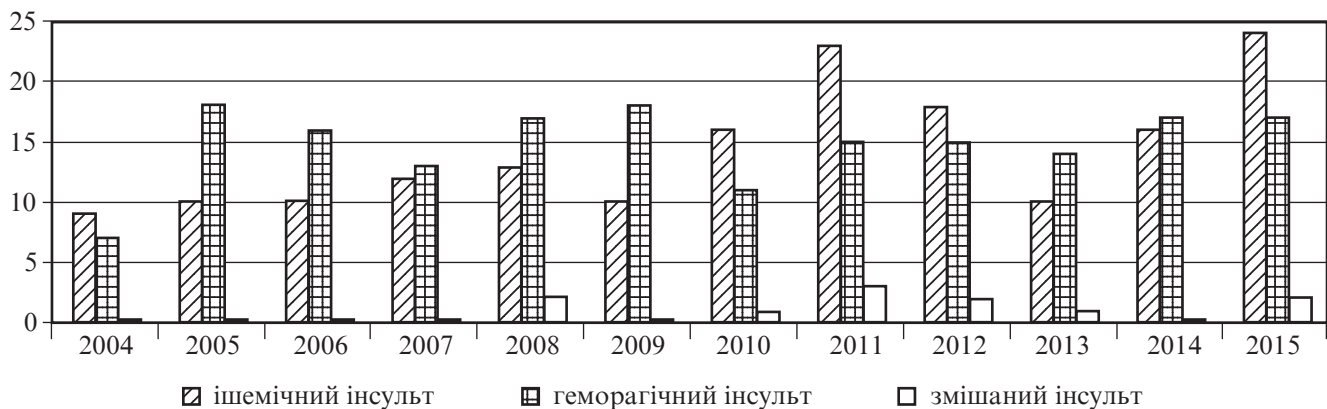


Рис. 2. Співвідношення патоморфологічних варіантів інсульту протягом 2004–2015 рр.

Висновки

1. Загальна смертність населення Львівської області та Львова протягом 12 років збільшилася в 1,2 разу, а внаслідок ЦВХ — у 2,7 разу (з 16 випадків до 43) в осіб працездатного віку (до 60 років). Найбільшу відносну частку цієї патології спостерігали у 2011 р. (4,79 %) і в 2015 р. (4,30 %), загалом протягом досліджуваних років питома вага автопсій осіб молодого і середнього віку становила 3,11 %, що дає змогу констатувати факт динамічного збільшення летальних наслідків ЦВХ в осіб працездатного віку.

2. Гендерне співвідношення осіб працездатного віку становило 3 : 1 (чоловіки — 267 осіб, жінки — 93 особи) за досліджуваний період, що віддзеркалює відоме твердження про перевагу смертності осіб чоловічої статі щодо смертності осіб жіночої статі. Тричі за 12 років спостерігали явище надсмертності чоловіків, до 60 років, коли ушестеро — увосьмеро частіше помирали чоловіки, аніж жінки, внаслідок цереброваскулярної патології.

3. Кількість летальних випадків унаслідок ЦВХ в осіб молодого і середнього віку збільшилася в обох вікових групах (у 3,5 рази і 2,6 разу відповідно), але в 1,3 разу швидше в осіб віком 25–44 роки, аніж у 45–60-річних.

4. Кількісне співвідношення різних варіантів гострих мозко-

вих змін у осіб до 60 років (ішемічний : геморагічний : змішаний інсульти — 15 : 16 : 1) дає змогу констатувати значну перевагу випадків ішемічних і геморагічних інсультів за увесь досліджуваний період. У наших дослідженнях у 58 % випадків питома вага геморагічних інсультів була більшою за ішемічний варіант і загалом спостерігалася хвилеподібна динаміка збільшення щодо усіх патоморфологічних варіантів.

5. Під час дослідження фонових захворювань та факторів ризику гострих змін мозкового кровообігу в осіб до 60 років найчастіше спостерігали гіпертонічну хворобу, захворювання нирок, атеросклероз, цукровий діабет, аневризми судин головного мозку, артеріовенозні мальформації.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Боженко Н. Л.* Профілактика інсульту: проблеми і перспективи / Н. Л. Боженко // Актуальні проблеми профілактичної медицини : збірник наукових праць. Вип. 12 : Присвячується 90-річчю від дня народження доктора медичних наук, професора Дашенко Ірини Іванівни. — Львів, 2015. — С. 51–56.

2. *Дзюк Л. А.* Інсульти у пацієнтів молодого віку / Л. А. Дзюк, Е. С. Цуркаленко // Практична ангіологія. — 2010. — № 1. — С. 14–21.

3. *Зербіно Д. Д.* Гострі порушення мозкового кровообігу у чоловіків віком до 50 років: етіологія та морфогенез / Д. Д. Зербіно, Н. З. Гринчишин, І. І. Цюк // Український медичний часопис. — 2008. — № 1. — С. 82–87.

4. *Зербіно Д. Д.* Інсульт: вікові, статеві та професійні особливості / Д. Д. Зербіно // Мистецтво лікування. — 2008. — № 2. — С. 24–28.

5. *Зозуля І. С.* Мозковий інсульт у осіб молодого віку / І. С. Зозуля, В. М. Мардзвік // Міжнародний неврологічний журнал. — 2010. — № 5. — С. 7–17.

6. *Малярська Н. В.* Ішемічний інсульт у молодих людей — проблема здоров'я суспільства / Н. В. Малярська, Н. Л. Боженко, Р. Я. Вівчар // Практична медицина. — 2011. — № 1. — С. 78–84.

7. *Мартинчук Ю. М.* Фактори ризику й профілактика інфаркту мозку / Ю. М. Мартинчук // Новости медицины и фармации. — 2016. — № 4. — С. 3–4.

8. *Мищенко Т. С.* Епидемиологія цереброваскулярних захворювань в Україні / Т. С. Мищенко // Практическая ангиология. — 2009. — № 1. — С. 5–12.

9. *Стан неврологічної служби України : довідник* / укл. : О. М. Зінченко, М. В. Голубчиков, Т. С. Міщенко. — Харків, 2015. — С. 2–9.

10. *Stroke in Young Adults Who Abuse Amphetamines or Cocaine. A Population Based Study of Hospitalized Patients* / A. N. Westover, S. McBrusde, R. W. Haley [et al.] // Arch. Gen. Psychiatry. — 2007. — Vol. 64, N 4. — P. 1114–1116.

Надійшла 15.09.2016

Рецензент д-р мед. наук,
проф. В. О. Ситнікова

АНАЛІЗ АВТОПСІЙ ОСІБ ПРАЦЕЗДАТНОГО ВІКУ, ПОМЕРЛИХ УНАСЛІДОК ІНСУЛЬТУ В ЛЬВІВСЬКІЙ ОБЛАСТІ ПРОТЯГОМ ДВНАДЦЯТИ РОКІВ (2004–2015)

Доведено, що загальна смертність населення у Львівській області поступово збільшується (в 1,2 разу за 12 років), унаслідок цереброваскулярних хвороб у осіб працездатного віку також, але суттєвіше (у 2,7 разу за такий самий період часу). Загалом гендерне співвідношення осіб працездатного віку, які померли внаслідок цереброваскулярної патології, становить 3 : 1 з періодичним явищем надсмертності чоловіків (6 : 1–8 : 1). Змішаний варіант інсульту буває нечасто (3,1 %), а ішемічний ненабагато переважає геморагічний. Отже, проблема має важливе соціально-економічно-клінічне значення, у зв'язку з чим вирішення її є важливим завданням медицини.

Ключові слова: цереброваскулярна патологія, смертність осіб працездатного віку, різні варіанти інсультів, гендерне співвідношення летальних наслідків інсультів.

ANALYSIS OF AUTOPSIES OF WORKING INDIVIDUALS DIED AS RESULT OF STROKE IN LVIV REGION DURING LAST TWELVE YEARS (2004–2012)

It is proved that general mortality of population in Lviv region slowly increases (1.2 times for the last 12 years) also as a result of cerebrovascular diseases among persons of working age (2.7 times for the same period). In general gender correlation of persons of working age who died as a result of cerebrovascular pathologies is 3:1 with periodic phenomenon of "extreme mortality" among men (6:1, 8:1). Mixed type of stroke happens not so often (3.1%) whereas ischemic stroke prevails over hemorrhagic. Thus the problem has an important social, economic and clinical meaning and for these reasons its resolution is an important task of medicine.

Key words: cerebrovascular pathology, mortality of persons of working age, different types of strokes, gender correlation of lethal consequences of strokes.

УДК 618.3-06:616.15-097.84]-092

С. Г. Чернієвська,

Т. Я. Москаленко, *д-р мед. наук, проф.*,

В. Г. Марічереда, *д-р мед. наук, проф.*

РОЛЬ ОКИСНОГО СТРЕСУ У ФОРМУВАННІ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ ПРИ ІЗОІМУННОМУ КОНФЛІКТІ У ВАГІТНИХ

Одеський національний медичний університет

Вступ

Ізоімуний конфлікт при вагітності давно є предметом ретельної уваги фахівців. Це пов'язано, насамперед, з ризиком внутрішньоутробної загибелі плода, спричиненої масивним гемолізом при несумісності за Rh та/або АВ0-антигенами [3; 5]. За даними експертів ВООЗ, в економічно розвинутих країнах частота ізоімуного конфлікту при вагітності не перевищує 1 %, утім, для деяких регіонів притаманні набагато вищі рівні поширеності. Експерти відзначають більш високу частоту ізоімуного конфлікту серед європеїдів порівняно з іншими расами [1; 4].

Серед імунологічно зумовлених ускладнень вагітності про-

відне місце посідає гемолітична хвороба плода і новонародженого, яка розвивається внаслідок несумісності крові матері і плода за різними системами еритроцитарних антигенів [1; 3]. Імунізація жінок з резус-негативною кров'ю може відбуватися після введення резус-позитивної крові в організм жінки (метод введення значення не має), при вагітності плодом з резус-позитивною кров'ю (незалежно від результату вагітності: пологи, мимовільний, штучний аборт, позаматкова вагітність). Сприяють резус-імунізації порушення цілісності плацентарного бар'єру (гестоз, загроза переривання вагітності, екстрагенітальна патологія) і проникнення в кровотік матері феталь-

них еритроцитів [2; 5]. Найчастіше їх трансплацентарна трансфузія спостерігається під час пологів, особливо при оперативних втручаннях (ручне відокремлення плаценти, кесарів розтин) [1; 3]. При першій вагітності імунізуються 10 % жінок, якщо резус-негативна жінка уникла резус-імунізації після першої вагітності, то при наступній вагітності резус-позитивним плодом ризик імунізації також становить 10 % [2].

Патогенез ізоімуного конфлікту досить добре досліджений. Проте досі невідомо, як впливає на ступінь імуних порушень наявність окисного стресу та інших порушень, характерних для гострої гіпоксії. З другого боку, відомо, що гемічна

Результати дисперсійного аналізу клітинного імунітету методом One-way ANOVA у досліджуваних групах жінок (абсолютні показники)

Показник		Сума квадратів	Степені свободи	Середній квадрат	F	P
CD3+	Між групами	8,258	1	8,258	17,139	0,00001
	Усередині груп	38,544	80	0,482	—	—
	Усього	46,802	81	—	—	—
CD3+ CD4+	Між групами	3,851	1	3,851	11,137	0,001
	Усередині груп	27,663	80	0,346		
	Усього	31,514	81			
CD3+ CD8+	Між групами	0,653	1	0,653	6,652	0,012
	Усередині груп	7,860	80	0,098		
	Усього	8,513	81			
CD19+	Між групами	2,721	1	2,721	30,411	0,0001
	Усередині груп	7,159	80	0,089		
	Усього	9,881	81			
NK	Між групами	0,011	1	0,011	0,072	0,789
	Усередині груп	12,592	80	0,157		
	Усього	12,603	81			

гіпоксія може індукувати утворення біологічно активних сполук, які, у свою чергу, індуюють цитокіновий каскад, впливаючи таким чином на субпопуляції імунокомпетентних клітин [3; 5].

Метою дослідження була оцінка ролі окисного стресу у формуванні імунної відповіді при ізоімунному конфлікті під час вагітності.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведене на базі КУ «Пологовий будинок № 7» (Одеса) у період 2011–2015 рр. Обстежено 50 вагітних з ізоімунним Rh-конфліктом (основна група) та 30 жінок з фізіологічним перебігом вагітності (контрольна група) у терміні 28–32 тиж. гестації. Обстеження протягом вагітності проводили відповідно до клінічного протоколу, регламентованого наказами МОЗ України від 31.12.2004 р. № 676 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги» та від 24.03.2014 р. № 205 «Про внесення змін до наказів Міністерства охорони здоров'я України від 29 грудня 2005 року № 782 та від 31 грудня 2004 року № 676». Комплексна оцінка імунологічного профілю проведена методом протокової цитометрії на базі комерційних лабораторій «Сінево» та «Діла», оцінка редоксгомеостазу — електрохімічним методом на базі клінічної лабораторії КУ «Пологовий будинок № 7» (Одеса). Статистична обробка проведена методами дисперсійного аналізу ANOVA за допомогою програмного забезпечення Statistica 12.5.

Результати дослідження та їх обговорення

За даними проведених досліджень встановлено, що у вагіт-

них основної групи мала місце помірна активація реакцій цитотоксичності (табл. 1). Це збігається з уявленнями про патогенез ізоімунного конфлікту [2; 3].

При цьому найбільш значущі зміни спостерігалися за субпопуляціями CD3+ та CD19+ (рис. 1). Це свідчить про активацію T- та B-лімфоцитів, що, у свою чергу, може пояснюватися активацією цитокінів IL-1, IL-6, IL-10 [2].

Описані зміни корелювали з показниками кислотно-основного стану крові. Зокрема, в основній групі вміст лактату становив $(9,28 \pm 0,77)$ мг/л, а бікарбонатів — $(20,53 \pm 0,28)$ ммоль/л (табл. 2). Таким чином, при ізоімунному конфлікті під час вагітності спостерігається помірний метаболічний ацидоз з переважанням лактатацедемічного компонента та вичерпання резервів буферних систем крові.

Importance (F-value)

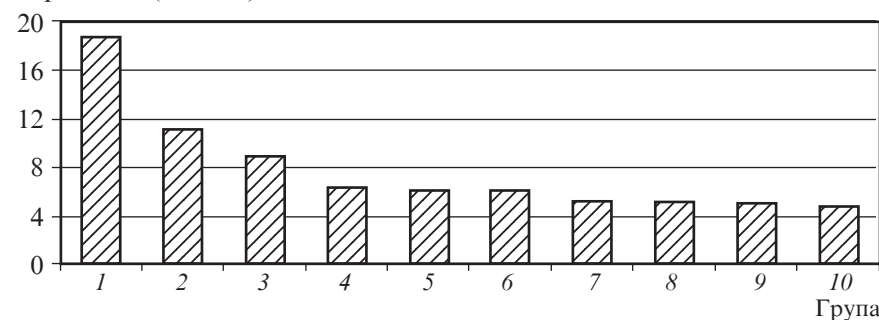


Рис. 1. Значущість показників клітинного імунітету за результатами методу “Feature Selection and Variable Filtering” модуля інтелектуального аналізу даних (Data mining) у графічному зображенні: 1 — CD3+, %; 2 — CD19+, %; 3 — CD3+ CD8+ HLA-DR+, %; 4 — CD19+, абс.; 5 — CD3+ CD8+, %; 6 — CD3+ CD4+, абс.; 7 — CD3+ CD8+, абс.; 8 — CD3+ HLA-DR+, %; 9 — CD3+ CD4+/CD3+ CD8+; 10 — CD8+ CD4+, %

Показники кислотно-основного стану крові в досліджуваних групах

Група	Лактат, мг/л	Бікарбонати, ммоль/л
Основна	9,28±0,77*	20,53±0,28*
Контрольна	6,24±0,78	22,27±0,59

Примітка. * — статистична значущість відмінностей з показниками контрольної групи ($p < 0,05$).

Висновки

При ізоімунному конфлікті спостерігається активація субпопуляції Т- та В-лімфоцитів, що може бути пов'язано зі збільшенням антиген-презентації.

Ізоімунний конфлікт призводить до помірного метаболічного ацидозу, який, у свою чер-

гу, може бути наслідком цитотоксичних реакцій.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Морфология эритроцитов при иммунизации новорожденных по резус-фактору и АВО-системе* / С. А. Перепелица, В. А. Сергунова, С. В. Алексеева, О. Е. Гудкова // *Общая реаниматология*. – 2015. – Т. 11, № 2. – С. 25–34.

2. *Полиданова Е. П. Резус-конфликтная беременность* / Е. П. Полиданова

// *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. – 2014. – Т. 4, № 4. – С. 273.

3. *Шейбак Л. Н.* Современные представления об особенностях гемолитической болезни плода и новорожденного / Л. Н. Шейбак // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. – 2015. – № 1 (49). – С. 134–138.

4. *Has anti-D prophylaxis increased the rate of positive direct antiglobulin test results and can the direct antiglobulin test predict need for phototherapy in Rh/ABO incompatibility?* / A. Dillon, T. Chaudhari, P. Crispin [et al.] // *Journal of Paediatrics and Child Health*. – 2011. – Vol. 47 (1/2). – P. 40–43.

5. *Izetbegovic S.* Occurrence of ABO And RhD Incompatibility with Rh Negative Mothers / S. Izetbegovic // *Materia Sociomedica*. – 2013. – Vol. 25. – P. 255–258.

Надійшла 22.09.2016

Рецензент д-р. мед. наук, проф. І. З. Гладчук

УДК 618.3-06:616.15-097.84]-092

С. Г. Чернієвська, Т. Я. Москаленко, В. Г. Марічереда
РОЛЬ ОКИСНОГО СТРЕСУ У ФОРМУВАННІ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ ПРИ ІЗОІМУННОМУ КОНФЛІКТІ У ВАГІТНИХ

Гемолітична хвороба плода та новонародженого розвивається внаслідок несумісності крові матері і плода за різними системами еритроцитарних антигенів. Імунізація у жінки може розвинути під час першої або подальших вагітностей однаковою мірою. Ми оцінили роль окисного стресу у формуванні імунної відповіді при ізоімунному конфлікті під час вагітності та виявили активацію субпопуляції Т- та В-лімфоцитів у таких пацієнток, що може бути пов'язано зі збільшенням антиген-презентації, а також помірний метаболічний ацидоз, який, у свою чергу, може бути наслідком цитотоксичних реакцій.

Ключові слова: вагітність, резус-конфлікт, клітинний імунітет, діагностика.

UDC 618.3-06:616.15-097.84]-092

S. G. Cherniyevska, T. Ya. Moskalenko, V. G. Marichereda
THE ROLE OF OXIDATIVE STRESS IN THE FORMATION OF IMMUNE RESPONSE IN ISOANTIGENIC INCOMPATIBILITY IN PREGNANT WOMEN

Hemolytic disease of fetus and newborn develops because of blood incompatibility between mother and fetus in various systems of erythrocyte antigens. Immunization can develop in women during the first or subsequent pregnancies in equal measure. We estimated the role of oxidative stress in formation of immune response in isoantigenic incompatibility during pregnancy. We found subpopulation of activated T- and B-lymphocytes in these patients that may be associated with an increase in antigen presentation and moderate metabolic acidosis, which in turn may be due to cytotoxic effects.

Key words: pregnancy, Rh-incompatibility, cellular immunity, diagnostics.

УДК 614.2:616.89-008.441.13

А. Н. Стоянов, д-р мед. наук, проф.,
Е. А. Колесник,
О. А. Борисенко

КОРРЕЦІЯ ДРОЖАТЕЛЬНИХ ГІПЕРКІНЕЗОВ ПРИ ВЕГЕТАТИВНИХ І СОСУДИСТИХ ДИСФУНКЦІЯХ

Одесский национальный медицинский университет

Регуляция функциональных систем организма подразумевает единый механизм за счет интегративной деятельности центральной нервной системы

(ЦНС), взаимодействия кортикальных структур и подкорковых ядер, образований гипоталамуса, лимбико-ретикулярного комплекса и др. В двигатель-

ной сфере адаптивное регулирование, благодаря взаимовлияниям вегетативной нервной системы (ВНС) и образований двигательного анализатора

ра, реализуется различными уровнями и структурами — например, четыре уровня дрожательных «пейсмекеров». Чаще всего это проявляется изменениями треморогенеза, обеспечением пространственной ориентации и положения тела в пространстве [1–4].

Акцентирование внимания на элементах моторной системы в клинической нейровегетологии оправдано информативностью, возможностью объективизации ряда функциональных расстройств.

В ангионеврологии при начальных проявлениях хронической ишемии мозга (ХИМ) тремор может являться основным или единственным симптомом нарушений двигательной сферы [5], а также — частым признаком нарушения вегетативной регуляции [6], выраженной лабильности ВНС [7; 8].

Чаще всего дрожательный гиперкинез визуально не выявлялся, не входил в структуру жалоб пациентов и субъективных переживаний. Учитывая это обстоятельство, перспективным было использование тремографии с целью оценки в компенсированной стадии ХИМ, вегетативных дисфункций, степени поражения нервной системы, а также для наблюдения за динамикой и эффективностью лечения [9], что и составило основную цель наших клинических наблюдений.

Материалы и методы исследования

Обследовано 67 пациентов с жалобами на дрожательные гиперкинезы — тремор различной степени выраженности, которые составили основные группы наблюдения. В качестве сравнения были выбраны 24 здоровых испытуемых, которые проходили диспансеризацию и профессиональный осмотр.

Визуально определяемое и субъективно ощущаемое постое-

янное или периодическое дрожание кистей и пальцев рук зарегистрировано у 25 (32,9 %) пациентов, при ХИМ — у 13 (36,1 %) пациентов. В нескольких наблюдениях выявляли тремор амиостатического или кинетического характера с элементами интенции.

При синдроме вегетативной дистонии (СВД) 12 (30,0 %) пациентов отмечали непостоянный тремор, преимущественно постуральный. В момент так называемых эмотивно-двигательных бурь тремор возникал всегда. Возрастной компонент и изученные стадии (компенсации, субкомпенсации) ХИМ достоверно не влияли на выраженность или субъективные ощущения дрожания в пальцах и кистях рук.

Для регистрации и оценки дрожания нами сконструирован электроконтактный датчик тремографа [10; 11], рассчитан тремографический индекс (ТИ) [12]. Его средние значения у 24 здоровых испытуемых составили $0,7 \pm 0,1$. Изучали динамику изменений ТИ в исследуемых группах больных под влиянием разработанного лечебного комплекса, который включал в себя использование цитимакса, различные пути введения мексиприма и др.

Все полученные результаты обрабатывали статистически. Статистическую достоверность определяли при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В группе с СВД ($n=40$) этот показатель ТИ составил $1,43 \pm 0,12$, в случаях выраженной симпатикотонии был максимальным и составил $1,71 \pm 0,21$, при незначительном преобладании симпатического тонуса — $1,53 \pm 0,16$. При относительном равновесии вегетативного тонуса во второй группе ТИ составил $1,30 \pm 0,11$, у ваготоников был минимальным и равнялся $1,00 \pm 0,08$.

Аналогичные закономерности проявлялись и были зарегистрированы на тремограммах в группе больных с ХИМ ($n=36$). При этом средние значения ТИ были выше $2,20 \pm 0,10$, чем в предыдущей группе, однако сохранялись определенные закономерности в выраженности и зависимости тремора от вегетативного тонуса. У пациентов при значительной симпатикотонии средние показатели ТИ были равны $2,52 \pm 0,22$, у пациентов с некоторым преобладанием симпатикотонии — $2,16 \pm 0,18$, в случаях эйтонии — $2,24 \pm 0,21$. Минимальные показатели были выявлены у больных с ваготонией — $2,00 \pm 0,16$.

Полученные результаты указывают на достоверные влияния состояния ВНС на наличие и характеристики тремора. Повышение ТИ позволяет предполагать отклонения, нарастающие дезадаптационные тенденции моторных компонентов вследствие их перехода от функциональных нарушений ЦНС (II группа) в органические (I группа). При этом они отличались ($p < 0,05$) от ТИ здоровых испытуемых (рис. 1).

Таким образом, можно констатировать, что на интегральные показатели тремора у обследованного контингента пациентов влияло функциональное состояние ВНС, зависящее, в свою очередь, от особенностей нейротрансмиссии, функциональной активности гипоталамических образований, части ретикулярной формации, экстрапирамидно-лимбических связей и др., а также характерные для ХИМ структурные изменения в ЦНС, затрагивающие преимущественно фронтально-стриарные, церебелло-фронтальные пути, подкорковые нейронные круги и др.

Для коррекции дрожательных гиперкинезов в Ia ($n=22$) и IIa ($n=24$) подгруппах использован разработанный нами терапевтический комплекс: Цити-

макс 2–4 мл (500–1000 мг) внутримышечно однократно в течение двух недель. После чего — по 500 мг на протяжении двух недель; эндоназальный электрофорез 2,5 % раствора мексиприма 5 мл (с анода, в разведении водой для инъекций 1 : 1). По окончании — 8–10 электрофармакологических процедур — пероральный прием мексиприма — 1 таблетка (125 мг) три раза в сутки; венлафаксин — 1 таблетка (37,5 мг) однократно с постепенным наращиванием дозы до 75 мг, после 6 нед. снижение дозы; пирибедил — 1 таблетка (50 мг) два раза в сутки длительно; Мильгама — 2 ампулы внутримышечно ежедневно № 15, затем по 1 драже три раза в сутки в течение месяца. Для усиления эффекта дополнительно внутримышечно вводят 2–4 мл витамина В6, ежедневно № 20. При отсутствии артериальной гипотензии пациентам назначали пропранолол — 1 таблетка (40 мг) три раза, длительно; Танакан — 1 таблетка три раза в день в течение месяца.

В контрольных подгруппах (Iб и IIб) использовано традиционное лечение [13].

После проведенного лечения значения ТИ в обеих группах снизились в сторону нормализации, однако не достигли показателей у здоровых испытуемых. При использовании предложенного лечебного комплекса в группе СВД изменения были максимальными (в 1,5 и 1,3 раза в соответствующих Ia и IIa подгруппах, $p < 0,05$; рис. 2).

Отмечено «выравнивание», или стабилизация, показателей ТИ во всех исследуемых подгруппах (рис. 3).

Максимальное значимое снижение ТИ (в сторону нормализации) после проведенной терапии достигнуто у лиц IIa подгруппы с исходной симпатикотонией при вегетативных церебральных ангиодистониях (ЦАД) — с $1,91 \pm 0,13$ до $1,02 \pm 0,09$ ($p < 0,05$).

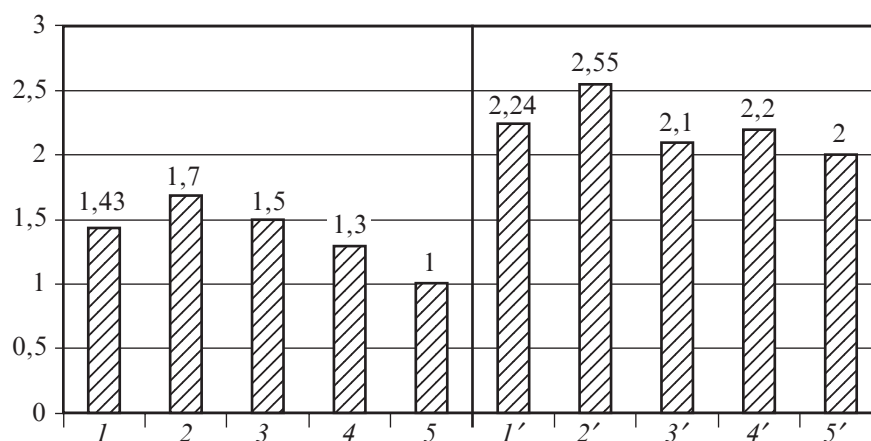


Рис. 1. Средние показатели тремографического индекса в I и II группах с учетом данных вегетативного тонуса: I, I' — группы СВД и ХИМ соответственно; 2, 2' — выраженная симпатическая; 3, 3' — симпатикотония; 4, 4' — вегетативное равновесие; 5, 5' — ваготония

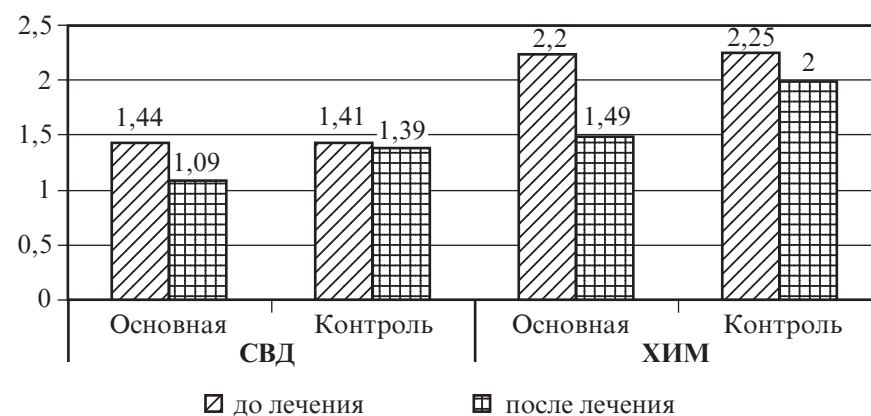


Рис. 2. Средние значения тремографического индекса во всех подгруппах до и после лечения

При исходной ваготонии (за исключением Ia подгруппы) наблюдалась тенденция к повышению ТИ ($p > 0,05$).

Таким образом, зафиксировано снижение симпатических влияний на механизмы треморогенеза — симпатолитическое действие предложенного лечебного комплекса.

У исходно хорошо адаптирующихся пациентов (согласно состоянию «вегетативного портрета», характеристик других моторных показателей, изменений центральной и церебральной гемодинамики, наличию и интенсивности вегетативных пароксизмов и пр.) после проведенного лечения также происходили изменения ТИ в сторону нормализации. Особенно

показательным это было в Ia и IIa подгруппах — в 1,4 раза (рис. 5). Максимальный положительный эффект ($p < 0,05$), также был достигнут в случаях симпатической направленности вегетативного тонуса. Во IIa подгруппе зарегистрировано аналогичное снижение показателей ТИ ($p < 0,05$), а также при исходном вегетативном равновесии ($p < 0,05$).

Подтвержден вегетотропный, преимущественно симпатолитический эффект предложенного лечебного комплекса.

При наличии исходной дезадаптации организма (за исключением IIa подгруппы) улучшение показателей ТИ не происходило (см. рис. 5).

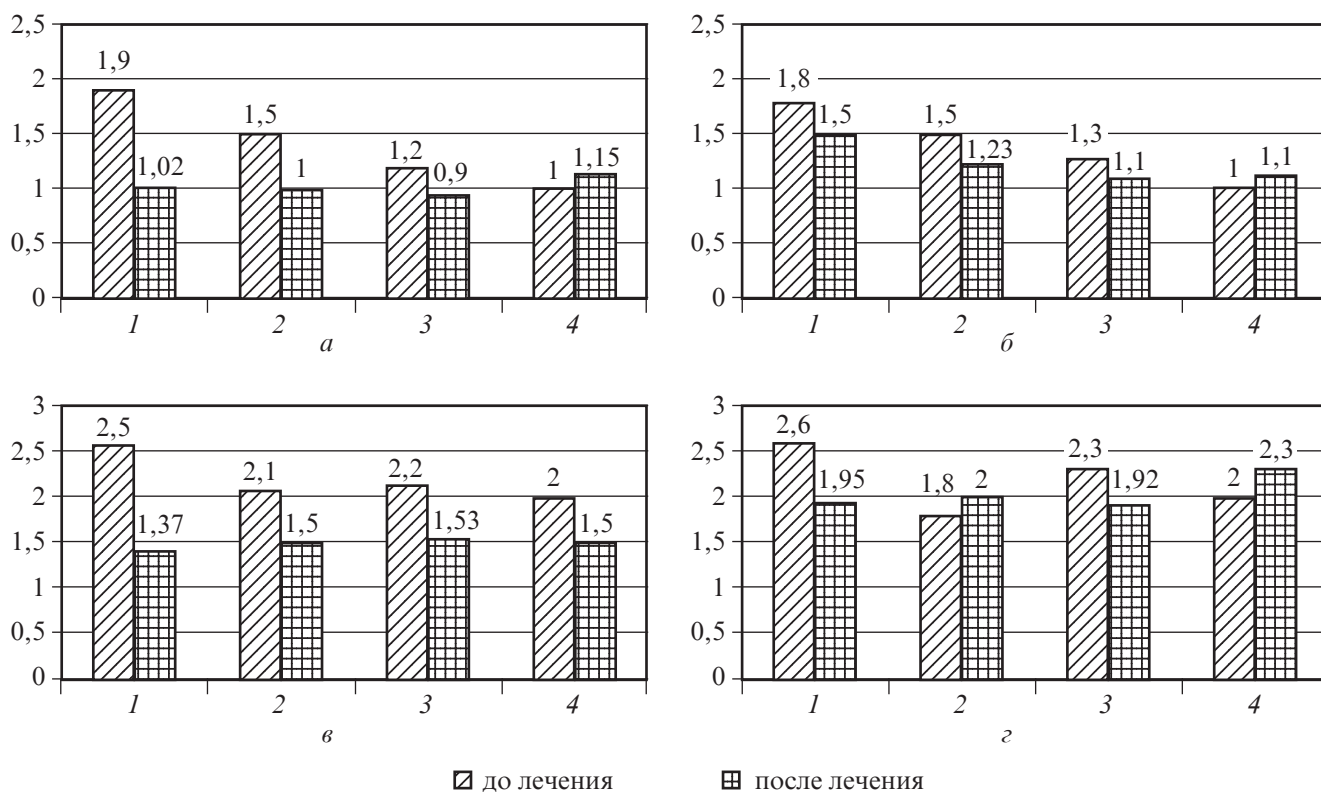


Рис. 3. Средние значения тремографического индекса у пациентов с различным вегетативным тономусом: 1 — симпатикотония; 2 — симпатическое превалирование; 3 — эйтония; 4 — ваготония; а, б — ЦАД (а — основная; б — контрольная подгруппы); в, г — ХИМ (в — основная; г — контрольная подгруппы)

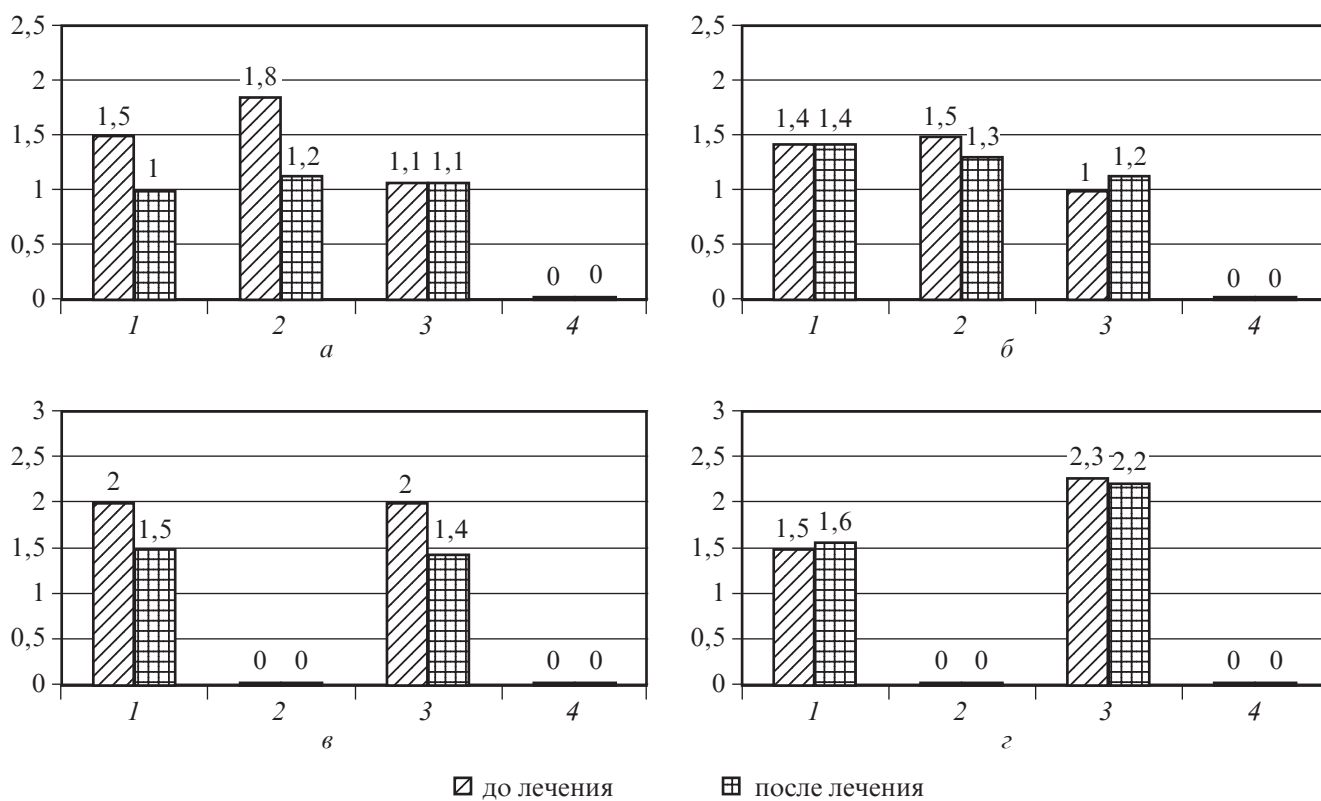


Рис. 4. Средние значения тремографического индекса до и после лечения у хорошо адаптированных пациентов: а, б — ЦАД (а — основная; б — контрольная подгруппы); в, г — ХИМ (в — основная; г — контрольная подгруппы)

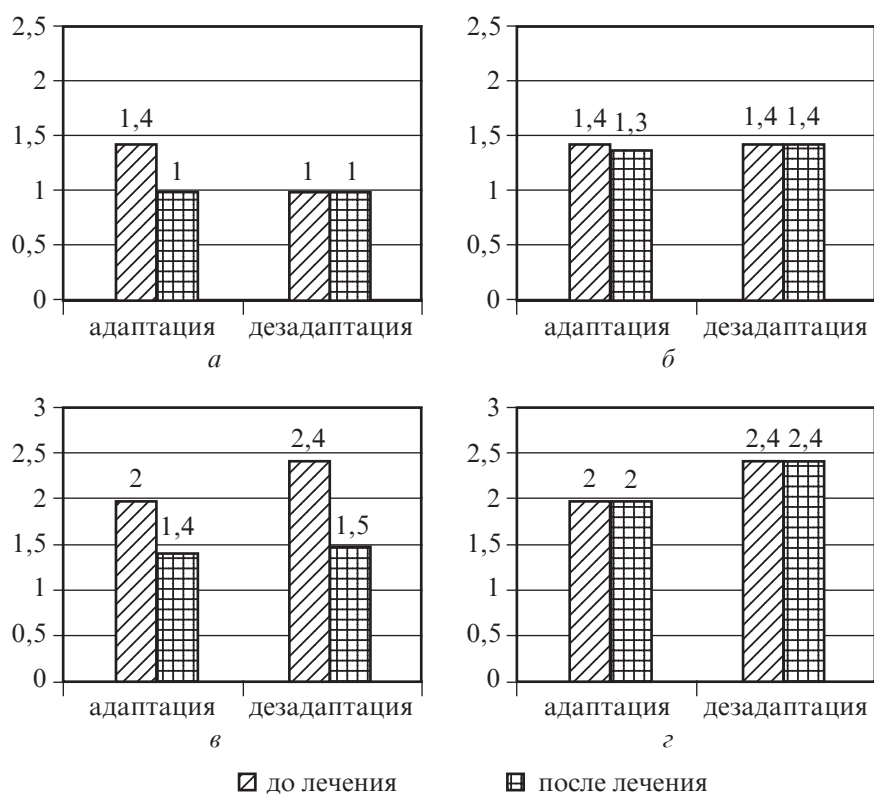


Рис. 5. Средние показатели тремографического индекса при исходной хорошей адаптации и в условиях дезадаптации: а, б — ЦАД (а — основная; б — контрольная подгруппы); в, г — ХИМ (в — основная; г — контрольная подгруппы)

Известно более широкое распространение и/или усиление тремора в случаях пароксизмального течения вегетативных дисфункций.

При последующей терапии предложенным лечебным комплексом купирования вегетативного криза (ВК) снижение ТИ зарегистрировано в Ia и IIa подгруппах в 1,5 раза ($p < 0,05$; см. рис. 5). При использовании традиционного лечения выявлена незначительная тенденция к снижению ТИ ($p > 0,05$). Такие же, но менее значительные закономерности к нормализации ТИ были характерны в Ia и IIa подгруппах (при сохранении ВК после терапии). В Ib и IIб подгруппах значения ТИ практически не изменились.

Следовательно, под влиянием разработанной нами оригинальной методики лечения дрожательных гиперкинезов у больных с тремором различной этиологии отмечено существен-

ное улучшение метаболизма, выраженности биохимических и нейромедиаторных процессов, а также кровообращения в ответственных структурах ЦНС. Вследствие введения указанных выше фармакологических препаратов активируются дофаминергические рецепторы ЦНС, сосудов и их пути, особенно связанные с реализацией дрожания. Ингибируется обратный захват важных нейромедиаторов, которые изменяют функциональные характеристики тремора.

У больных отмечены взаимопотенцирующие вегетостабилизирующие и антистрессовые влияния, в том числе направленные на улучшение механизма «обратной связи» в корково-подкорковых нейрональных проекциях, усиление активности паллидо-стриарных, лимбико-ретикулярных образований и структур стволового уровня, сопровождавшиеся ликвидацией

эмоциональных наслоений, проявлений психовегетативных дисфункций в том числе в виде «панических атак» и непосредственно влияющие на возникновение и поддержание тремора.

С учетом отмеченного выше видно, что разработанный нами комплекс терапевтических мероприятий, эффективность которого подтверждена положительными клиническими результатами при лечении отмеченного выше контингента больных, оказывает корригирующие воздействия на все основные звенья дрожательного гиперкинеза, что дает нам основание говорить о его патогенетической направленности с учетом разработанной концепции комплексной патогенетической терапии [14].

Выводы

1. Вегетативная нервная система оказывает существенное влияние на функциональное состояние дрожательного гиперкинеза — компонента моторной системы.

2. Интегративные показатели тремора свидетельствуют о патогенетическом значении функциональных (вегетативные церебральные дистонии) и органических (хроническая ишемия мозга) изменениях в ЦНС.

3. Тремор — объективный признак вегетативных дисфункций, связанных с нарушением сосудистой регуляции, кровообращения, а также функциональной дезадаптации организма в подобных условиях.

4. Под влиянием разработанной оригинальной методики лечения дрожательных гиперкинезов у больных с тремором различной этиологии отмечено существенное улучшение метаболизма, выраженности биохимических и нейромедиаторных процессов, а также кровообращения в ответственных структурах ЦНС.

5. У больных отмечены взаимопотенцирующие вегетоста-

билизирующие и антистрессовые влияния, в том числе направленные на улучшение механизма «обратной связи» в корково-подкорковых нейрональных проекциях, усиление активности паллидо-стриарных, лимбико-ретикулярных образований и структур стволового уровня, сопровождавшиеся ликвидацией эмоциональных наслоений, проявлений психо-вегетативных дисфункций в виде «панических атак» и непосредственно влияющие на возникновение и поддержание тремора.

6. Предложенная терапия адекватна и эффективна при вегетативной и сосудистой патологии с наличием дрожательных гиперкинезов, позволяет стабилизировать «вегетативный портрет» пациентов и обладает симпатиколитическим действием на организм.

7. Разработанный комплекс терапевтических мероприятий, эффективность которого подтверждена положительными клиническими результатами, оказывает корректирующие воздействия на все основные звенья дрожательного гиперкинеза, что дает нам основание го-

ворить о его патогенетической направленности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Орехова М. Г. Клиника, патогенез и лечение нарушений двигательной сферы у больных неврозоподобными состояниями : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / М. Г. Орехова. – К., 1991. – 23 с.
2. Стоянов О. М. Стан та корекція дисфункцій вегетативної системи на різних рівнях її організації : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / О. М. Стоянов. – Харків, 2014. – 40 с.
3. Курако Ю. Л. Треморогенез: взгляд на проблему / Ю. Л. Курако, А. С. Сон, О. М. Стоянов // Интегративна антропология. – 2004, № 2. – С. 51–54.
4. Курако Ю. Л. Особенности комплексной терапии тремора позы и положения / Ю. Л. Курако, А. С. Сон, А. Н. Стоянов // Здоровоохранение Башкортостана. – 2000. – Вып. 2. – С. 95–96.
5. Стоянов А. Н. Клинико-экспериментальное исследование вестибулярных дисфункций и психо-вегетативных расстройств при ишемии мозга на фоне остеохондроза / А. Н. Стоянов, А. С. Сон, Р. С. Вастьянов // 2-й Конгресс украинского товариства нейро-наук, Київ, 4–8 червня 2014 р. : зб. праць. – К., 2014. – С. 52–53.
6. Справочник по клинической невро-вегетологии / под ред. В. А. Берсеневой, Г. П. Губы, О. А. Пятака. – К. : Здоров'я, 1990. – 238 с.

7. Левин О. С. Диагностика и лечение экстрапиримидных гиперкинезов / О. С. Левин // Лечащий врач. – 2005, № 6. – С. 12–15.

8. Петелин Л. С. Дрожание / Л. С. Петелин. – БМЭ. Т. 7. – М. : Сов. энциклопедия, 1977. – С. 482–484.

9. Pushmann A. Diagnosis and Treatment of Common Forms of Tremor / A. Puschmann, Zbigniew K. Wszolek // Semin Neurol. – 2011. – Vol. 31 (1). – P. 65–77.

10. А. с. 1695885 СССР, МКИ А 61В 5/16, 5/11. Датчик тремора / Ю. Л. Курако, А. Н. Стоянов, В. Е. Волянский. – Оpubл. 7.12.91, Бюлл. № 45.

11. Пат. 20160 Украина. МПК А 61В 5/103, 5/16. Датчик тремометра / Ю. Л. Курако, О. М. Стоянов, В. Е. Волянский. – Оpubл. 25.12.97, Бюлл. № 6.

12. Курако Ю. Л. Тремор в клинической неврологии / Ю. Л. Курако, А. Н. Стоянов. – Одесса : ОГМУ, 2000. – 128 с.

13. Волошин П. В. Лечение сосудистых заболеланий головного и спинного мозга / П. В. Волошин, В. И. Тайцлин. – М. : МЕДпресс-информ, 2005. – С. 346–348.

14. Крыжановский Г. Н. Детерминантные структуры в патологии нервной системы / Г. Н. Крыжановский. – М. : Медицина, 1980. – 358 с.

Поступила 12.10.2016

Рецензент д-р мед. наук,
проф. И. П. Шмакова

УДК 614.2:616.89-008.441.13

А. Н. Стоянов, Е. А. Колесник, О. А. Борисенко
КОРРЕКЦИЯ ДРОЖАТЕЛЬНЫХ ГИПЕРКИНЕЗОВ
ПРИ ВЕГЕТАТИВНЫХ И СОСУДИСТЫХ ДИСФУНКЦИЯХ

Обобщены данные собственных клинических наблюдений за пациентами с наличием тремора различной этиологии. Лечение больных с тремором осуществляли при помощи оригинальной схемы терапии с применением лекарственных препаратов, улучшающих кровоснабжение в ЦНС, усиливающих выраженность дофаминергической нейротрансмиссии, обладающих общим антистрессовым и вегетостабилизирующим влиянием. Благодаря разработанной методике лечения, значительно улучшилось общее клиническое состояние пациентов, в подавляющем числе случаев ликвидирован тремор. Авторы заключают, что предложенная терапия является патогенетически обусловленной у пациентов с тремором и оказывает выраженный клинический эффект при вегетативной и сосудистой патологии с наличием дрожательных гиперкинезов, позволяя стабилизировать «вегетативный портрет» пациентов и обладая симпатиколитическим действием на организм.

Ключевые слова: дрожательный гиперкинез, тремор, вегетативная нервная система, дофамин, патогенетическая терапия.

UDC 614.2:616.89-008.441.13

A. N. Stoyanov, E. A. Kolesnik, O. A. Borisenko
CORRECTION OF SHIVERING HYPERKINESIS IN
PATIENTS WITH VEGETATIVE AND VASCULAR DYSFUNCTIONS

The original data of clinical supervision over patients with motor hyperkineses of a various aetiology are given. Treatment of patients with a tremor is carried out with the help of the original scheme of therapy using medical compounds improving CNS blood supply, strengthening dopaminergic neurotransmission, possessing the general antistress and vegetostabilizing influences. The general clinical condition of patients has been considerably improved under the influence of the developed method of treatment; in the majority of cases the tremor was removed. Authors conclude that the offered therapy has pathogenetical importance in patients with a tremor and renders the expressed clinical effect at a vegetative and vascular pathology with motor hyperkineses presence allowing to stabilize the patients' "vegetative portrait" and possessing sympatholytic influence on an organism.

Key words: motor hyperkineses, tremor, vegetative nervous system, dopamine, pathogenetic therapy.

УДК 613.7

О. М. Іванько¹, д-р мед. наук, доц.,
І. В. Огороднійчук¹, д-р мед. наук, доц.,
В. В. Бабієнко², д-р мед. наук, проф.,
Р. Д. Кальчук²

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА УТЕПЛЮВАЧІВ ДЛЯ ВИГОТОВЛЕННЯ СПАЛЬНИХ МІШКІВ

¹ Українська військово-медична академія, Київ,

² Одеський національний медичний університет

Вступ

Тепловий стан людини залежить від низки факторів, але більшою мірою від теплоізолювальних властивостей одягу і захисного спорядження. При використанні одягу та спорядження з низькими теплозахисними властивостями розвивається стан гіпотермії [1; 2]. Загальне глибоке переохолодження (до 55 %) супроводжується різким зниженням або втратою працездатності та розвитком низки захворювань [3].

Враховуючи, що рятувальні та інші невідкладні роботи в умовах завалів, руйнування будівель і споруд, бойові дії проводяться безперервно вдень і вночі, за будь-якої погоди, особовий склад для ефективного відпочинку повинен бути забезпечений штатним спорядженням спеціального захисно-рятувального призначення — спальними мішками. Спальні мішки розглядаються нині як обов'язкове спорядження військовослужбовців. Основне їх призначення — забезпечення сну і комфортного відпочинку людини в умовах низьких температур навколишнього середовища.

Під час Другої світової війни ватяні спальні мішки зіграли позитивну роль при евакуації взимку поранених і хворих на неопалюваних видах транспорту.

Під час війни в Афганістані, у холодні періоди року, необхідно було забезпечувати весь особовий склад штатними спальними мішками, але реально ними забезпечувалося лише близько 50 % військовослужбовців. Важкі (маса 6,9–12,4 кг) і громіздкі ватяні спальні мішки, які видавали особовому складу, було важко переносити, розміщуючи на спині поверх речового мішка. З цієї причини їх доводилося тримати в руках, що ускладнювало маневреність особового складу.

Сьогодні у складі індивідуальної екіпіровки військовослужбовців Збройних Сил України, які беруть участь в антитерористичній операції (АТО), і частин спеціального призначення передбачено використання штатних спальних мішків. Існуюче екіпірування вітчизняного виробництва не повністю відповідає сучасним вимогам для виконання бойових і спеціальних завдань.

За час проведення АТО виявилось, що вітчизняні силові структури відчувають труднощі у забезпеченні військовослужбовців необхідним майном. Багато підрозділів потребують спеціальних елементів екіпіровки, таких як: сучасні бронезилети, розвантажувальні жилети, плащі-намети, рюкзаки і спальні мішки. Тому одним з головних завдань є розробка та впровадження перспективних зразків екіпіровки та спеціального спорядження для силових структур, що забезпечують максимальну ефективність виконання поставлених завдань.

Сьогодні не до кінця дослідженими залишаються питання тактико-технічних, фізіолого-гігієнічних і конструктивних характеристик спальних мішків (їх маса, раціональна конструкція, вибір матеріалу для утеплювача, матеріалів для зовнішньої поверхні мішка, кількість шарів утеплювача і його розподіл у спальному мішку). Питання захисту особового складу від холоду залишається не вирішеним до кінця.

Метою роботи є порівняльна оцінка теплозахисних властивостей існуючих утеплювачів

чів, які використовуються при виготовленні спальних мішків, у тому числі армійських.

Матеріали та методи дослідження

Матеріали дослідження – існуючі утеплювачі для виготовлення спальних мішків. Дослідження проводилося шляхом аналізу наукової інформації та з використанням нормативно-пошукового, бібліометричного методів.

Результати дослідження та їх обговорення

Спальні мішки мають забезпечувати відпочинок та ночівлю військовослужбовців на бойових позиціях: у земляних укріпленнях, на блокпостах, у наметах. Оскільки не передбачається ручне транспортування цього спорядження бійцями механізованих підрозділів з позиції на позицію, транспортний об'єм та вага спальників суворо не лімітовані, однак їх транспортно-габаритні розміри не повинні перевищувати оптимальних розмірів для розміщення у транспорті.

Залежно від матеріалів і способів виготовлення розрізняють утеплені та полегшені спальні мішки. За кількістю шарів утеплювача вони бувають одношаровими, двошаровими, тришаровими.

За формою й особливостями крою спальні мішки ділять на «ковдри», «конверти», «кокон». Мішок-ковдра — найпростіший варіант виконання спального мішка, у формі складеної навпіл і закритої з одного боку на блискавку ковдри. Мішок-конверт — прямокутний або овальний, іноді трохи звужений до ніг спальний мішок з розрізом по центру. Мішок-«кокон» — спальний мішок, що звужується до ніг, має капюшон, який затягується шнурком і повністю закриває голову людини. Мішки типу «кокон» призначені для більш холодних умов, оскільки повністю облягають тіло людини.

Спальні мішки можуть бути класифіковані як маршрутні, базові, бівуачні. Маршрутні мішки вирізняються легкістю конструкції і малою вагою. Базові мішки призначаються для відпочинку в стаціонарних умовах табору. Бівуачний мішок виготовляють зі щільної тканини без утеплювача (виконує роль зовнішнього чохла до будь-якого спального мішка), у комплекті зі спальним мішком його можна використовувати замість намету.

Найбільш важливим параметром, що визначає вибір спального мішка, є його температурні характеристики. До недавнього часу спальні мішки мали торговельні ярлики зі спеціальною температурною діаграмою, складеною на основі температурного тесту, проведеного виробником на молодих особах чоловічої статі, які регулярно і професійно використовують їх (як правило, альпіністи і військовослужбовці).

У квітні 2002 р. Європейським комітетом зі стандартизації (Comité Européen de Normalisation, CEN) був схвалений новий стандарт з офіційною назвою "EN 13537: 2002 — Вимоги, що висуваються до спальних мішків". Цей стандарт набув чинності 01.12.2005 р. і поширюється на такі країни: Австрія, Бельгія, Велика Британія, Угорщина, Німеччина, Греція, Данія, Ірландія, Ісландія, Іспанія, Італія, Люксембург, Мальта, Нідерланди, Норвегія, Португалія, Словаччина, Фінляндія, Франція, Чехія, Швейцарія, Швеція.

Новому стандарту не підлягають дитячі й армійські спальні мішки, а також ті мішки, які розраховані на використання при екстремальних температурах (температура «комфортної зони» нижче -24°C). У цих випадках в реальних умовах передбачається використання особливих теплоізолювальних килимків або навіть комбінацій килимків, а також спеціального одягу; не виключений і сон

повністю у вуличному одязі. Подібні умови в стандартному температурному тесті за EN 13537 не моделюються.

Структура спального мішка являє собою чергування кількох шарів різних тканин. Зовнішній шар тканини оберігає мішок від забруднення. Один або кілька шарів утеплювача необхідні для зберігання тепла. Внутрішній шар тканини виконує гігієнічну функцію, бо безпосередньо стикається з тілом.

Також виготовляють спальні мішки комбінуючи різні види утеплювача. Наприклад, з верхньої сторони як утеплювач використовується пух (без навантаження він займає більший об'єм і дає більше тепла), а з нижньої — синтетичний утеплювач (він менше стискається під масою тіла і не так «боїться» вологості).

Внутрішній спальний мішок (вкладиш) шиють трохи меншим за зовнішній — для утворення повітряного прошарку, який зберігає тепло. Для вкладишів зазвичай використовуються натуральні бавовняні тканини, які вбирають випаровування тіла і легко прасуються.

Армійський спальний мішок має відповідати таким вимогам: за розмірами — вмещати військовослужбовців зростом не менше 190 см, бути достатньо просторим, аби спати в ньому в куртці, мати простір у ногах для можливості відпочинку в зимовому взутті і кишеню-фіксатор для закріплення каремату, мати зону комфорту (сон у нижній теплій білизні) передбачено в межах від -5 до -15°C , у режимі «екстрим» — до -30°C .

Конструкція спальних мішків має складатися з двох частин — внутрішньої та зовнішньої — для зручності просушування в польових умовах. При цьому кожна частина спального мішка повинна бути утепленою.

«Теплота» спального мішка прямо пропорційна якості та щільності зовнішнього і внутрішнього шарів, просторості

(тепло крадуть скрізні застібки і шви).

Надамо коротку характеристику утеплювачів для спальних мішків.

Хутряні спальні мішки добре утримують тепло, але недовговічні, мають великий об'єм і вагу. Звичайний мішок шили хутром всередину, але деякі варіанти були і хутром назовні — такий мішок багатьма вважається більш теплим, тому що має додатковий ізоляційний шар повітря.

Вовна (волосяний покрив тварин, що характеризується прядильними якостями) — відомий натуральний матеріал, що використовується як утеплювач одягу та постільних речей, також застосовувався у виготовленні спальних мішків та іншого теплозахисного спорядження наприкінці XIX — початку XX ст [4; 5]. Вовняні утеплювачі гігієнічні, вирізняються легкістю і еластичністю, добре зберігають тепло, зносостійкі. Ефективність застосування вовняної сировини залежить від пружності й об'ємності волокон, а також від товщини заповнених прошарків. Найбільш широко вживаними є вироби з використанням верблюжої і оленячої вовни. Натуральна вовна може забезпечувати сумарний тепловий опір в межах від 0,150 до 0,806 ($\text{m}^2 \cdot ^\circ\text{C}$)/Вт залежно від стійкої товщини прошарку. Залежно від товщини волокон і однорідності складу вовну поділяють на тонку, напівтонку, напівгрубу і грубу. Важливими показниками якості вовняного волокна є його довжина й товщина. Вовна характеризується добрими теплозахисними властивостями, має високу пружність. Луги на вовну діють руйнівні, до кислот вона стійка. Тому якщо вовняні волокна, що містять рослинні домішки, обробити розчином кислоти, то ці домішки розчиняються, а вовняні волокна залишаються в чистому вигляді. Такий процес очищення вовни називають карбонізацією.

Гігроскопічність вовни висока (15–17%), але, на відміну від інших волокон, вона повільно поглинає і віддає вологу, залишаючись на дотик сухою. У воді сильно набухає, площа поперечного перерізу при цьому збільшується на 30–35%. Зволожене волокно в розтягнутому стані можна зафіксувати сушінням, при повторному зволоженні довжина волокна знову відновлюється. Вовна — досить міцне волокно, але в мокрому стані волокна на 30% втрачають міцність. Недоліком вовни є мала термостійкість — при температурі 100–110 °C волокна стають ламкими, жорсткими, знижується їх міцність.

Як утеплювач у спальних мішках наприкінці XIX — початку XX століття використовувався також пух птахів. Це різновид звичайного плоского пера із сильно вкороченим стержнем. Особливо цінний пух водоплавних птахів (качок і гусей). Найбільш активно в масовому виробництві застосовується китайський качиний пух. Фахівці також цінують гусячий пух. Однак найкращим за своїми теплоізоляційними й іншими якостями вважається пух гаги. Це легкий, ніжний на дотик пух сірчавато-димчастого кольору, не розсипається на окремі пушинки, як гусячий або звичайний качиний пух, після стиснення швидко відновлює первинну форму.

Пружність, або здатність будь-якого пуху протистояти тиску, вимірюється за міжнародним стандартом Fill Power (потужність заповнення). Виражається він об'ємом у кубічних сантиметрах (або дюймах). У гагачого пуху цей показник дорівнює 700–720 cm^3 , у найкращого білого гусячого пуху — від 780 до 800 cm^3 , у кращого качиного становить 550–600 cm^3 .

Величезну роль відіграє подальша обробка пуху. Основним параметром є показник потужності заповнення, що відображає пружні властивості отриманого продукту. У спаль-

них мішках відомих фірм використовується пух з показником Fill Power не нижче 550.

Серед натуральних утеплювачів пух за умови правильного зберігання й експлуатації вважається неперевершеним матеріалом щодо поєднання параметрів: теплоізоляція, вага, висока стисливість, довгий термін служби. При збільшенні вологості пружність знижується, тому рекомендується використовувати пухові утеплювачі у виробках, які застосовуються у сухому кліматі при низьких температурах. Теплопровідність пуху залежить від його щільності. Єдиним недоліком пухових виробів є те, що вони накопичують у собі вологу. Якщо їх періодично не просувати, то вони втрачають свої теплоізоляційні властивості. Тому вони найменше придатні для багатоденних зимових маршрутів.

Ватин — теплоізоляційний матеріал, виготовлений з бавовни, вовни і бавовняного волокна в різних пропорціях, з відходів натуральних волокон текстильного виробництва, штучних і синтетичних ниток. Залежно від вихідного матеріалу ватин буває трикотажним, голкопрошивним та збивним. Трикотажний ватин виготовляється з бавовняної пряжі. Голкопрошивний ватин роблять з волокнистого шару певної товщини шляхом його прошивання бавовняною ниткою на в'язально-прошивній машині. Збивний ватин отримують, збиваючи напівшерстяну вату-прочіс з сумішшю пачосів вовни, бавовни низьких сортів і штапельних волокон бавовняної тканини. Для виробництва спальних мішків використовують різні сорти тканинопрошивного ватину.

Бавовна — це волокна, що покривають насіння рослин бавовнику. Основною речовиною, з якої складається бавовняне волокно, є целюлоза (94–96%). Бавовняне волокно виглядає як плоска стрічка-спіраль з каналом, заповненим всередині повітрям. Воно має високу гігро-

скопичність (8–12%), тому бавовняні тканини характеризуються добрими гігієнічними властивостями. Відмітною особливістю бавовняного волокна є підвищена міцність на розрив у мокрому стані на 15–17%, що пояснюється збільшенням площі поперечного перерізу волокна удвічі в результаті його набухання у воді. Бавовна має високу термостійкість (волокна при нагріванні до 140 °С не руйнуються), високу стійкість до дії лугів, що використовується при обробці бавовняних тканин. Через малу пружність у бавовняного волокна високе зминання, велика усадка, низька стійкість до впливу кислоти. Бавовняний пух у вигляді вати застосовували як утеплювач у виробництві спальних мішків.

Наприкінці ХХ ст. першим синтетичним утеплювачем, який широко використовувався у виробництві спальних мішків, став синтепон. Це синтетичний нетканый матеріал, найвідоміший з нині існуючих синтетичних утеплювальних матеріалів і найбільше поширений. Він утворюється з поліефірних волокон, які скріплені між собою за допомогою клею, температури або ефекту валяння (голкопробивний метод) [6; 7]. Випускається синтепон у вигляді полотен, вироблених з волокон лавсану (арт. 934523). Лавсан — поліефірне волокно, що має поперечний зріз округлої форми без порожнини всередині. У США це волокно називають дакроном, в Японії — поліестром, в Англії і Канаді — териленом. Використовується також синтепон з волокон майлару. Майлар — вид поліефірного волокна, схожий з лавсаном за хімічним складом і будовою. Полотна синтепону також можуть виготовлятися з суміші нітронових і віскозних волокон (арт. 934519), лавсанових і віскозних волокон (арт. 934541), нітрону (арт. 934507). Поверхнева щільність таких полотен представлена широким діапазоном значень від 150 до 450 г/м². Синтепон, ви-

роблений підприємствами країн СНД, має різну товщину і питому вагу. У промисловості, крім звичного найменування «синтепон», він має назви «полотно голкопробивне для швейної промисловості», «утеплювач об'ємний», «синтепон голкопробивний».

Сьогодні синтепон застосовується не тільки при виготовленні спальних мішків, а й при шитті різноманітного одягу. Незважаючи на малу вагу і добрі теплоізоляційні властивості, цей матеріал погано переносить прання. Навіть кращі сорти синтепону після 12–15 прань повністю втрачають свої теплові властивості.

Синтепон — досить легкий матеріал: синтепоновий спальний мішок має вагу від 1000 до 2300 г. Він також малогігроскопічний і швидко сохне. Якість синтепону як утеплювача буває різною. Прагнучи заощадити, виробники використовують найдешевшу сировину, у результаті отримані волокна не володіють необхідною пружністю, ламаються, матеріал втрачає об'ємні властивості, стає плоским і перестає гріти. Найбільш прийнятний для виготовлення спальних мішків синтепон об'ємний, зі щільністю від 200 г/м². Одношарові та двошарові мішки з синтепону використовуються при температурі повітря не нижче 0 °С. У тришаровому мішку допустимо почувати при температурі нижче -10 °С. Для більш суворих кліматичних умов розроблені синтепонові мішки, що складаються один в одній (тобто один двошаровий мішок складається в іншій двошаровий або тришаровий мішок). За рахунок повітряного прошарку, що виникає між ними, досягається додаткова теплоізоляція. Температура комфорту для таких мішків дорівнює приблизно -20 °С. Але такі спальні мішки досить великі й використовуються як базові [4; 5].

Для додання синтепону більшої пружності його «зрощу-

ють» латексним клеєм, у просторіччі ПВА. Технологічно досягнута таким чином пружність має тимчасовий характер. Перше ж прання, навіть при температурі близько 30–40 °С, вимиває емульсію: синтепон «розсіпається».

Деякі види синтепону можуть виділяти шкідливі речовини, застосування яких обґрунтовано клейовим (емульсійним) з'єднанням волокон або використанням волокон з вторсировини.

У 90-х роках у нашій країні було розроблено багато нетканых матеріалів, подібних синтепону. Серед них синтелон, нітрон та ін. [6].

Існують також інші синтепонові полотна, наприклад, так звані неткані голкопробивні синтетичні полотна. Під цією назвою можуть бути представлені різні матеріали, що нагадують за зовнішнім виглядом синтепонові або ватинові. Вони виготовляються з поліефірних волокон з різними домішками або із суміші різних синтетичних (поліамід, поліефір, віскоза) і натуральних (вовна, льон) волокон.

Файбертек — це об'ємний матеріал з композиції тонких порожнистих поліефірних волокон з елементами об'ємного термоскріплення, спеціально оброблених силіконом. Завдяки цьому слизькі силіконізовані волокна рухаються незалежно один від одного, і, в результаті, утеплювач не збивається, не злежується і зберігає форму навіть після намочання, вирізняється стійкістю до деструктивних явищ. Для досягнення необхідної міцності та стабільності поверхню матеріалу армують поліпропіленовим волокном і механічно прошивають. Файбертек гіпоалергенний і нетоксичний (під час виробництва не використовують клеї та полімерні емульсії). Крім того, спеціальна антибактеріальна обробка волокон на основі натуральних компонентів надійно захищає вироби від бактерій,

кліщів та інших сапрофітів. При цьому зазначена обробка зберігає свої властивості навіть після неодноразового прання [7].

Теплин — об'ємне клейове полотно, виготовлене з поліефірних волокон з додаванням зв'язувальних матеріалів, латексів. Це тонкий нетканый матеріал з поверхневою щільністю 100 г/м².

Шервісин — полотно, вироблене із суміші поліефірних і вовняних волокон з додаванням сполучних матеріалів, латексів. Поверхнева щільність шервісину становить 120 г/м².

Мікроволокна тінсулейту (Thinsulate) відомої компанії 3M (Minnesota Mining Manufacturing) — це нетканый утеплювач, що утворюється з супертонких волокон, у 50–70 разів тонших, ніж людська волосина, зовні схожих на пух. Відмінні теплоізоляційні властивості даного матеріалу забезпечуються за рахунок комбінації в його складі тонких (2–10 мкм) волокон, що наближає структуру тінсулейту до структури натуральної пухи. Утеплювач виробляється для виготовлення верхнього одягу, лижних костюмів, постільних речей і спальних мішків.

У виробництві спальних мішків використовується Thinsulate Lite Loft – найлегший, він складається із суміші термічно зчеплених волокон, тонких, пружних, стійких до зносу. Спальний мішок з тінсулейту витримує велику кількість прань, зберігає свої пружні властивості і первинний об'єм навіть після зберігання в утрамбованому вигляді. Недоліки проявляються у вологих умовах: подібно пуху, він «злипається», набирає воду, не вбираючи її. Тінсулейт потребує дуже дбайливого поводження при високих температурах. Вже при температурі +50 °С один з компонентів (полеолефіл), який входить до складу утеплювача, починає плавитися.

Макроволокна, відомі під маркуваннями Hollofil, Hollofil® II, Hollofil® 808 Quallofil®, виробляються фірмою DuPont

і являють собою лавсанове волокно. Вони розрізняються кількістю порожнин і каналів всередині волокон. Завдяки тому, що в кожному волокні є отвори, які утримують повітря, матеріал має малу теплопровідність. Мішки з утеплювачем з даних макроволокон м'які на дотик та комфортні в експлуатації, вони допускають прання машинним способом і не викликають алергічних реакцій.

Відома торгова марка синтетичного нетканого полотна Холофайбер (з англ. hollon – порожній; fiber – волокно) нараховує кілька десятків різновидів, які відрізняються волокнистим складом (з поліефірних, поліпропіленових волокон, їх суміші тощо); способом виробництва – термічним (каландрування, термофіксація), механічним (голкопробивання, зшивання), хімічним (просочення полімерним розчином); призначенням (утеплювач, наповнювач). Холофайбер для утеплювання є найпопулярнішим синтетичним нетканым матеріалом, що складається із суцільно або фрагментарно порожніх поліефірних волокон (100 %), скручених у формі спіралі або пружини, які утворюють повітряні прошарки, а подекуди «повітряні подушки», які дозволяють теплу залишатися всередині одягу.

Одночасно порожниста структура та розташування волокон забезпечують відмінну й особливу характеристику — швидке відведення вологи у верхні шари одягу, майже не поглинаючи її, що суттєво впливає на теплозахисні показники. Даний наповнювач характеризується великою міцністю, не вбирає сторонні запахи, його можна прати, не горить, неалергічний, нетоксичний. У ньому не заводяться пилові кліщі та інші численні комахи, що безпосередньо впливають на здоров'я людини [7].

Найбільш близьким до синтепону за своїм зовнішнім виглядом, але значно більш міцним є матеріал Thermoloft фір-

ми DuPont. Основа цього матеріалу — пустотілі волокна. Повітря, що міститься у цих мікроскопічних каналах волокон, значно покращує теплоізоляційні властивості матеріалу. Вироби з термолоту перуться без деформацій, зберігають свої властивості при намоканні. Компанія DuPont випустила на ринок нові синтетичні утеплювачі Thermolite Micro і Thermolite Plus. Їх максимальна морозостійкість — до -24 °С.

Сьогодні існує ще багато інших видів утеплювачів, але головні вимоги до них — підтримання теплового балансу та забезпечення температурного гомеостазу, що є необхідною умовою нормальної життєдіяльності людини, не містити токсичних домішок, що виділяються в навколишнє середовище; не мати фізичних і хімічних властивостей, які несприятливо впливають на шкіру і людський організм у цілому.

Висновок

1. При виборі спального мішка, у тому числі армійського, потрібно визначитися, як і за яких погодних умов планується його використання, враховуючи вагу і температурні характеристики виробу.

2. За результатами порівняльного аналізу властивостей існуючих утеплювачів із синтетичних і натуральних волокон встановлено, що утеплювальні — матеріали нового покоління — майже за всіма показниками споживчих властивостей відповідають таким вимогам: мала об'ємна маса; стабільність товщини в процесі експлуатації; стійкість до механічних впливів; висока вологопровідність та утеплювальна здатність; екологічність і безпечність; доступність та спрощеність догляду за виробом; економічність.

ЛІТЕРАТУРА

1. Цесельська Т. В. Розробка аварійно-рятувального спеціального одягу працівників нафтопереробних підприємств : дис. ... канд. техн. наук : 05.18.19 «Технологія матеріалів, швей-

них і трикотажних виробів» / Т. В. Цесельська. – К., 2012. – 167 с.

2. Ермилова И. А. Товароведение текстильных товаров : учеб. пособие для вузов / И. А. Ермилова. – СПб. : ГИОРД, 2007. – 416 с.

3. Колесников П. А. Теплозащитные свойства одежды / П. А. Колесников. – М. : Легкая индустрия, 1965. – 346 с.

4. Кукин Г. Н. Текстильное материаловедение / Г. Н. Кукин, А. Н. Соло-

вьев, А. И. Кобляков. – М. : Легпромиздат, 1989. – 352 с.

5. Кричевский Г. Е. Химическая технология текстильных материалов / Г. Е. Кричевский, М. В. Корчагин, А. В. Сенахов. – М. : Легпромбытиздат, 1985. – 640 с.

6. Бузов Б.А. Материалы для одежды / Б.А.Бузов, Г.П. Румянцева. – М. : Изд. центр «Академия», 2010. – 160 с.

7. К вопросу о совершенствовании методов испытаний и приборов для производства нетканых материалов / Ю. Я. Тюменев, Г. К. Мухамеджанов, О. Г. Мухамеджанова, Ю. В. Назарова // Вісник Київського національного університету технологій та дизайну. – 2010. – № 5, Т. 2. – С.132–136.

Надійшла 16.11.2016

Рецензент д-р. мед. наук,
проф. М. А. Каштальян

УДК 613.7

О. М. Іванько, І. В. Огороднійчук, В. В. Бабієнко,
Р. Д. Кальчук

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА УТЕПЛЮВАЧІВ ДЛЯ ВИГОТОВЛЕННЯ СПАЛЬНИХ МІШКІВ

У статті надана порівняльна характеристика існуючих утеплювачів із натуральних і синтетичних волокон, які використовуються при виготовленні спальних мішків, у тому числі армійських. Встановлені головні вимоги до них: підтримувати тепловий баланс та забезпечувати температурний гомеостаз, не містити токсичних домішок, що виділяються в навколишнє середовище та несприятливо впливають на шкіру людини, можливість прання, стійкість до механічного впливу.

Ключові слова: спальний мішок, утеплювач, ватин, пух, вовна, синтепон, холофайбер.

UDC 613.7

О. М. Ivanko, I. V. Ogorodniychuk, V. V. Babiyenko,
R. D. Kalchuk

THE COMPARATIVE DESCRIPTION OF WARMING FOR MAKING SLEEPING-BAGS

Article gives comparative description of the available warmings from the natural and synthetic fibres which are used for making sleeping-bags, including army. There are set main requirements to them: to support a thermal balance-sheet and secure temperature hemostasis, to contain no toxic admixtures, discharging in the surrounding environment, and unfavorably affect on a man skin, washing possibility, firmness to the mechanical influencing.

Key words: sleeping-bag, warming, sheet wadding, fuzz, wool, synthetic materials.

*Передплачуйте
і читайте
журнал*



ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

У випусках журналу:

Передплата приймається
у будь-якому передплатному
пункті

Передплатний індекс 08205

- ◆ Фундаментальні проблеми медицини та біології
- ◆ Нові медико-біологічні технології
- ◆ Оригінальні дослідження
- ◆ Огляди
- ◆ Інформація, хроніка, ювілеї

УДК 615.036:575.174.015.3

Г. О. Полуденко,
П. Б. Антоненко, *д-р мед. наук, проф.*,
В. Й. Кресюн, *д-р мед. наук, проф.*

ФАРМАКОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ СУЧАСНОЇ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ

Одеський національний медичний університет

Фармакогенетика — це наука, що вивчає роль генетичних факторів у формуванні фармакологічної відповіді організму людини на лікарський препарат [1]. Відомо, що під генетичним контролем, який опосередковується функцією різних білків, знаходяться фармакокінетичні та фармакодинамічні процеси. Фармакогенетика відіграє важливу роль в ідентифікації пацієнтів з різними реакціями на препарат, що дозволяє уникати небажаних ефектів й оптимізувати дозу препарату. Генетичні особливості геному людини, які модулюють фармакологічну відповідь, являють собою однонуклеотидні поліморфізми в генах (SNP — single nucleotide polymorphism), що кодують білки, які, у свою чергу, беруть участь у фармакокінетичних і фармакодинамічних процесах лікарських препаратів [2].

SNP можуть впливати на такі процеси:

— фармакокінетику — це або ферменти процесів біотрансформації (CYP-450, N-ацетилтрансфераза тощо), або транспортери лікарських сполук (P-глікопротеїн тощо);

— фармакодинаміку — це або молекули-мішені лікарських сполук (рецептори, фермен-

ти тощо), або білки, що визначають небажані реакції (HLA — гени головного комплексу гістосумісності), або пов'язані з патогенезом захворювання (NOS, що кодує NO-синтетазу) [3].

Генотип визначають за допомогою полімеразної ланцюгової реакції у біоматеріалі людини (кров, зіскрібок букального епітелію) шляхом виявлення наявності/відсутності SNP в окремих генах. Ця процедура дістала назву генотипування пацієнта. Перед тим як фармакогенетичний тест буде впроваджено до клінічної практики, він має відповідати кільком критеріям:

— повинний бути доведеним зв'язок між генетичним поліморфізмом і небажаною фармакологічною дією (розвитком небажаної реакції, зниженням терапевтичного ефекту);

— тест має характеризуватися високою специфічністю, чутливістю і відтворюваністю результатів;

— наявність переваг використання результатів фармакогенетичного тестування для лікування порівняно з традиційною терапією (вища ефективність, більша безпека, дешевше лікування);

— має бути розроблений алгоритм зміни терапії залежно

від результатів фармакогенетичного тестування (корекція дози, заміна препарату).

Кількість фармакогенетичних тестів протягом останніх десятиріч стрімко збільшується. Внесенням фармакогенетичних даних до інструкції для використання лікарських засобів (їх маркування) в США займається організація Food Drug Administration (FDA). Інформацію цієї організації можна знайти за адресою: <http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>, де є можливість ознайомитися з фармакогенетичним маркуванням 165 лікарських засобів (ЛЗ). Інформація стосується:

— застережень щодо застосування ЛЗ (80 ЛЗ);

— показань до застосування (53 ЛЗ);

— розвитку побічних ефектів (50 ЛЗ);

— корекції дози і шляху введення препаратів (42 ЛЗ);

— взаємодії ЛЗ (21 ЛЗ).

В Європі Королівською асоціацією Нідерландів було створено Фармакогенетичну робочу групу (Pharmacogenetic Working Group, DPWG), метою якої є розвиток фармакогенетично зумовлених терапевтичних

рекомендацій, які базуються на систематичному огляді літератури, допомозі лікарям і фармацевтам в інтеграції рекомендацій у комп'ютеризовані системи для призначення ЛЗ, їх поширення і автоматизованого відстеження. На сайті <https://www.pharmgkb.org> наведено результати роботи DPWG та інших дослідницьких груп щодо 68 ЛЗ [4].

Лікарські засоби, для яких було встановлено фармакогенетичне маркування, належали до таких груп:

— антидепресанти — трициклічні антидепресанти (6 ЛЗ), селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (6 ЛЗ), інші групи (2 ЛЗ);

— антипсихотичні засоби (7 ЛЗ);

— антиконвульсанти (3);

— наркотичні аналгетики (3);

— протипухлинні/імуносупресанти — фторпіримідини (3 ЛЗ), антрацикліни (2 ЛЗ), інші препарати (7 ЛЗ);

— інгібітори протонної помпи (5 ЛЗ);

— антикоагулянти (3 ЛЗ), антиагрегант (1 ЛЗ);

— противірусні препарати (4 ЛЗ);

— пероральні антидіабетичні засоби — похідні сульфанілсечовини (4 ЛЗ).

Більша частина фармакогенетичних тестів стосується генів, що кодують активність ферментативних систем печінки:

CYP2C9 — 8 (з них 4 не потребують змін дозування ЛЗ);

CYP2C19 — 16 (з них 1 не потребує змін дозування ЛЗ);

CYP2D6 — 28;

UGT (uridine diphosphate glucuronosyltransferase) — 4;

DPYD (dihydropyrimidine dehydrogenase) — 3;

TPMT (thiopurine-S-methyltransferase) — 3;

CYP3A5 — 1.

Також кілька тестів визначають імовірність розвитку побічного або терапевтичного ефектів: *HLA-A*; *HLA-B* — 5;

IFNL3 (ген, що модулює активність інтерферону) — 2.

Відомо, що алелі — це різні форми одного й того ж гена, розташовані в однакових ділянках (локусах) гомологічних хромосом і визначають альтернативні варіанти розвитку однієї і тієї ж ознаки. Якщо поліморфізм (мутація) відсутній в обох алелях, то такий індивід належить до швидких метаболізаторів. Для таких пацієнтів зазвичай застосовуються стандартні режими дозування [2].

Якщо заміна стосується лише одного з двох алелів, то мова йде про помірний метаболізатор; якщо обидва алеля мають поліморфізм, то йдеться про генотип повільного метаболізатора. У таких індивідів відзначається синтез ферменту зі зниженою активністю. У свою чергу, це може призводити до такого:

1) кумуляції ЛЗ, посилення фармакологічного ефекту із розвитком симптомів передозування. Тому для повільних метаболізаторів стандартні дози ЛЗ мають бути знижені або замінені на ЛЗ, які метаболізуються іншою ферментною системою;

2) зниження ефекту спостерігається у тому випадку, якщо ЛЗ є проліками і зниження ферментної активності призводить до зменшення утворення активного метаболіту (клопідогрел, кодеїн, трамадол). У цьому разі проводять заміну ЛЗ.

Також трапляються й ультрашвидкі метаболізатори за наявності дуплікацій або мультиплікацій нормальних алелів, або присутності поліморфного маркера, що приводить до значного прискорення метаболізму ЛЗ та низької концентрації ЛЗ в крові. У такому випадку необхідно значно збільшувати дозу ЛЗ або замінити іншим препаратом, метаболізм якого забезпечують альтернативні ферментні системи [3; 4].

Відомо, що існують значні міжетнічні відмінності щодо питомої ваги окремих груп метаболізаторів (надшвидких / швидких / помірних / повільних), що буде визначати розбіжності у ефективності та безпечності окремих ЛЗ. Тому доціль-

ним є проведення національних досліджень поліморфізму окремих генів, які контролюють процеси біотрансформації ліків. Так, у 2014 р. було проведено порівняння поліморфізму генів біотрансформації *CYP2C19* і *2C9* південно-західного регіону України (на прикладі Одеської області) щодо аналогічних показників інших країн. Було встановлено, що згідно з генотипом *CYP2C19* 79 % індивідів мали генотип швидких метаболізаторів, 20 % — помірних і 1 % — повільних метаболізаторів [5]. В європейських країнах поширеність швидких метаболізаторів становить 68,2–76,6 %, в Азії (наприклад, у Південній Корей) — близько 40 %. Відповідно до генотипу *CYP2C9*, у південно-західному регіоні України близько 76 % індивідів були носіями генотипу швидких метаболізаторів, 11 % — помірних метаболізаторів, 2 % — повільних метаболізаторів. Для європейських країн відповідні показники становили 62–86, 29–34 і 2–5 % відповідно; в Азії (Іран) — 41, 47 і 11 % відповідно. Отже, отримані результати свідчать про близькість частоти швидких метаболізаторів у південно-західного регіону України з європейськими країнами, а також значні відмінності з країнами Азії.

Згідно з рекомендаціями DPWG, під час застосування трициклічних антидепресантів (ТЦА) слід таким чином враховувати генотип пацієнта [6] (рис. 1):

1) у надшвидких метаболізаторів (гени *CYP2C19*, *CYP2D6* — виявляються у 5–30 і 2 % індивідів відповідно) і у повільних метаболізаторів (ген *CYP2D6*, 5–10 %) рекомендується замінити ТЦА на антидепресант, який не метаболізується ферментами *CYP2C19*, *CYP2D6*;

2) у повільних метаболізаторів (ген *CYP2C19*, 2–15 %) і у помірних метаболізаторів (ген *CYP2D6*, 2–11 %) рекомендується зменшити дозу ЛЗ на 50 і 25 % відповідно;

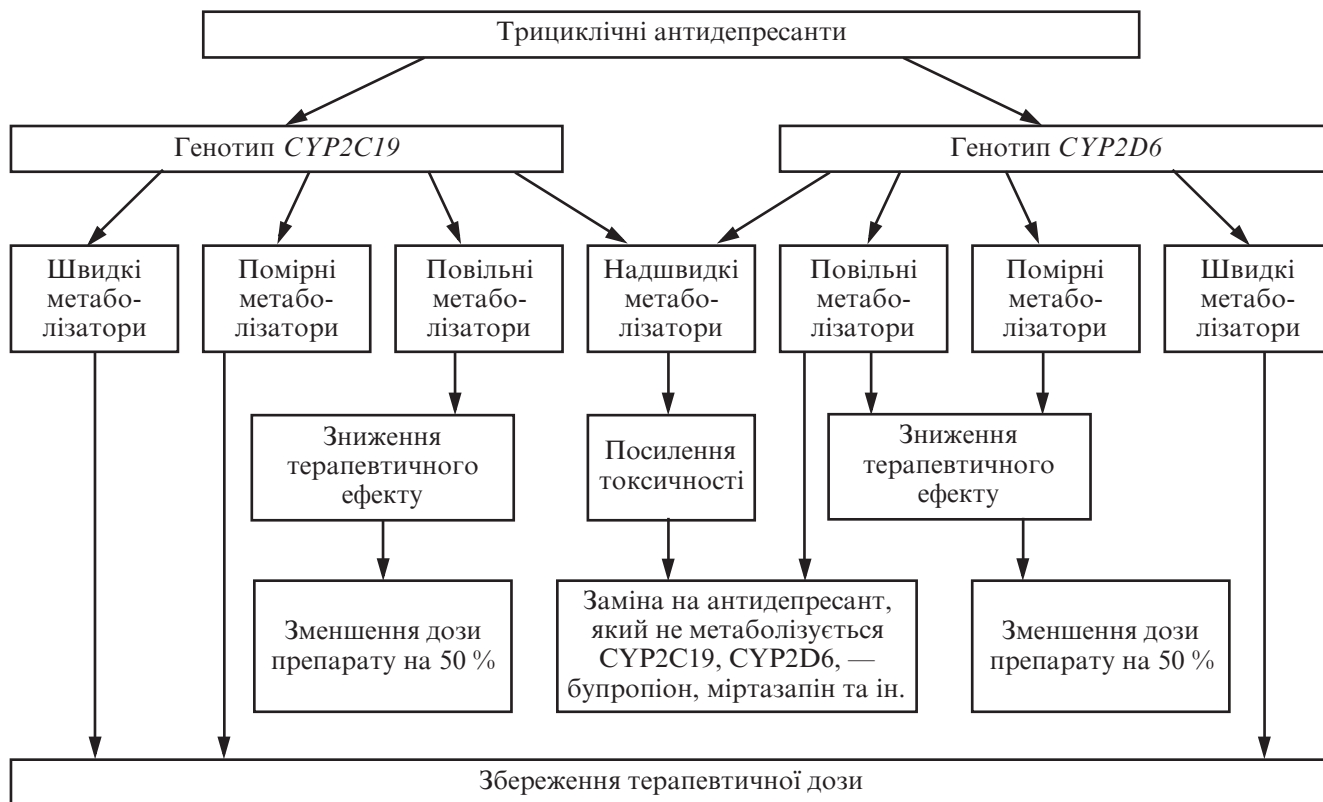


Рис. 1. Значення поліморфізму генів *CYP2C19* і *CYP2D6* для призначення трициклічних антидепресантів

3) у пацієнтів з іншими варіантами генотипу *CYP2C19* (53–95 %), *CYP2D6* (77–92 %) доза препарату не потребує корекції.

Застосування селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну потребує обережності у носіїв генотипу повільного метаболізатора (*CYP2D6*) — зменшення дози, титрування дози або заміна препарату, наприклад, на міртазапін і моклобемід [7]. Це стосується флуфоксаміну, пароксетину, сертраліну. Призначення циталопраму і есциталопраму також потребує визначення генотипу *CYP2C19* з відповідною корекцією дози аналогічно ТЦА. Застосування міртазапіну, моклобеміду не потребує змін схеми дозування згідно з генотипом *CYP2D6*.

Під час використання антипсихотиків, таких як докsepін, рисперидон і зуклопентиксол, рекомендується проводити генотипування відповідно до гена *CYP2D6*. За наявності генотипу надшвидких або повільних ме-

таболізаторів рекомендується заміна антипсихотика на інший препарат (наприклад, оланзепін, клозепін, флупентиксол) або корекція дози. За наявності інших генотипів дозу препаратів можна не змінювати. До рекомендацій з генотипування докsepіну слід доповнити визначенням поліморфізму *CYP2C19* аналогічно до ТЦА. Тим же часом поліморфізм *CYP2D6* не впливає на дозування флупентиксолу й атипічних антипсихотиків (оланзепін, клозепін).

Генотипування хворих під час призначення деяких наркотичних анагетиків (кодеїн, оксикодон, трамадол) виявило протилежну закономірність. Так, у надшвидких метаболізаторів ефект ЛЗ значно посилюється у зв'язку з більш інтенсивним утворенням морфіну з кодеїну (ген *CYP2D6*). І навпаки, у повільних метаболізаторів у зв'язку з уповільненим утворенням морфіну анагетичний ефект більш слабкий, ніж у швидких і помірних метаболіза-

торів. В обох випадках рекомендується замінити вказані наркотичні анагетики на інші ЛЗ з тієї ж групи, які метаболізуються альтернативним ферментом. Аналогічна закономірність відзначається і під час призначення препарату клопідогрелу, який є проліками. У носіїв генотипу повільних і помірних метаболізаторів *CYP2C19* (20–50 % популяції) активація клопідогрелу уповільнена, тому ефект недостатній і потребує замінити клопідогрел на прасугрел або тикагрелор. У надшвидких метаболізаторів клопідогрелу (5–30 %), навпаки, активація клопідогрелу посилена, що підвищує ризик розвитку кровотечі.

Важливим також є поліморфізм низки генів біотрансформації, що впливає на ефективність і токсичність протипухлинних/імуносупресивних препаратів. Так, поліморфізм гена *DPYD* (*dihydropyrimidine dehydrogenase*) має значення під час застосування фторпіримідинів (капецитабін, фторурацил, тегафур)

[8]. У носіїв генотипу помірних і повільних метаболізаторів збільшується концентрація ЛЗ, що підвищує ймовірність розвитку інтоксикації. І якщо в першому випадку рекомендується знизити початкову дозу препарату на 50 %, то у другому — змінити на протипухлинні препарати з інших груп.

Для протипухлинних та імуносупресивних препаратів — антагоністів пуринів (меркаптопурин, азатиоприн, тіогуанін) необхідно враховувати поліморфізм гена ферменту *TPMT* (*thiopurine S-methyltransferase*) [9]. Так, у повільних і помірних метаболізаторів збільшення концентрації ЛЗ призводить до зростання ризику розвитку гематологічної та шлунково-кишкового тракту токсичності. Для вказаних категорій хворих необхідно зменшити дозу ЛЗ на 30–50 % або замінити антагоністи пуринів на препарати інших груп.

Наявність мутантних алелів генів *RARG* і *UGT1A5* (uridine diphosphate glucoronosyl transferase) у дітей збільшує ризик кардіотоксичності у разі призначення протипухлинних препаратів — похідних антрациклінів (даунорубіцину, доксорубіцину). У даному випадку необхідно замінити антрацикліни на інші протипухлинні препарати. Присутність мутантних алелів гена *CYP2D6* призводить до зниження терапевтичної дії тамоксифену і збільшення ризику розвитку раку молочної залози.

Практично всі інгібітори протонної помпи (крім рабепразолу) у пацієнтів, які мають генотип надшвидких метаболізаторів відповідно до гена *CYP2C19*, потребують збільшення дози на 100–200 %. У метаболізмі гіпоглікемічних препаратів — похідних сульфанілсечовини важливу роль відіграє фермент *CYP2C9*, однак яких-небудь рекомендацій з корекції доз, що використовуються, досі не прийнято. Ефективність лікування вірусного гепатиту С залежить від поліморфізму гена біотрансфор-

мації ксенобіотика *глутаміон-S-трансферази* і гена, що кодує інтерферон-альфа (*IFNL3*) [10; 11].

Поліморфізм генів гістосумісності людини *HLA-A* і *-B* впливає на ймовірність розвитку шкірних уражень при призначенні фенітоїну, карбамазепіну, алопуринолу, для запобігання яким слід замінити вказані препарати на інші ЛЗ [12].

Одним із перших ЛЗ, який став предметом вивчення фармакогенетики, був антикоагулянт варфарин. У табл. 1 наведено приклади розрахунку дози варфарину, виходячи з генотипу *CYP2C9* і *VKORC1*. Наявність дефектних алелів гена *CYP2C9* зменшує рекомендовану дозу препарату в 3–10 разів (з 5–7 до 0,5–2 мг/кг); наявність мутантних алелів гена *VKORC1* зменшує дозу в 2–6 разів. Під час використання інших препаратів — похідних кумарину (аценокумарол, фенпрокумон) рекомендується регулярно перевіряти показник INR (international normalized ratio) з метою запобігання розвитку побічних ефектів кумаринів — кровотечі.

Згідно з результатами наукової роботи співробітників Одеського національного медичного університету було встановлено, що визначення поліморфізму генів *NAT2*, *CYP2C9* у хворих на туберкульоз легень допомагає у прогнозі ефективності та безпечності фармакотерапії, а також появи мультирезистентних штамів *M. tuberculosis* [5; 13]. Визначення генотипу *CYP2E1* у хворих на туберкульоз легень і вірусний гепатит С дозволяє виокремити групу хворих з високими ризиком ток-

сичного ураження печінки і низької ефективності протівірусної терапії, що таким чином дозволяє збільшити безпечність лікування. Також було доведено значення поліморфізму гена *глутаміон-S-трансферази* у розвитку побічних ефектів протитуберкульозної терапії [14; 15].

Під час підготовки статті автори переглянули існуючі протоколи лікування МОЗ України для депресивних станів, виразкової хвороби шлунка, туберкульозу [16–18]. І лише в протоколі лікування депресивних станів (наказ МОЗ України № 1003 від 25.12.2014 р.) вказується характер зміни концентрації антидепресантів унаслідок пригнічення ферментних систем печінки. Причому інформація стосується не лише антидепресантів, але й інших ЛЗ.

Незважаючи на сучасні досягнення, у клінічній фармакогенетиці існує чимало труднощів [4]. Досі не вистачає даних, що підтверджують доцільність рутинного фармакогенетичного скринінгу. Так, у багатьох опублікованих дослідженнях питання фармакогенетики були другорядними, тому значна кількість робіт базується на недостатній кількості зразків. По-друге, кінцевою крапкою в оцінці генетичного поліморфізму були фармакокінетичні дані, отримані за умов введення одного препарату у здорових людей, що не є репрезентативним для повсякденної клінічної практики. Водночас поступово збільшується кількість досліджень, де фармакогенетичні питання є першочерговими.

Таблиця 1

Добова доза варфарину (мг/кг), необхідна для досягнення терапевтичного рівня INR (згідно з FDA, США)

Генотип <i>VKORC1</i>	Генотип <i>CYP2C9</i>					
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3
<i>GG</i>	5–7	5–7	3–4	3–4	3–4	0,5–2
<i>GA</i>	5–7	3–4	3–4	3–4	0,5–2	0,5–2
<i>AA</i>	3–4	3–4	0,5–2	0,5–2	0,5–2	0,5–2

Рекомендації з корекції дози в основному стосуються тих пацієнтів, у яких генотип відомий. Сьогодні таких хворих мало, це переважно пацієнти, які пройшли генотипування після незрозумілих небажаних ефектів або відсутності терапевтичної дії. Однак разом зі зменшенням вартості фармакогенетичного тестування і збільшенням кількості лабораторій з можливістю генотипування, кількість таких пацієнтів буде зростати.

Рекомендації DPWG стосуються, головним чином, комбінації одного генетичного поліморфізму з одним ЛЗ. Проте дуже часто спостерігається поєднання кількох генетичних варіацій, що значно знижує цінність визначення одиночного генетичного поліморфізму. Наприклад, ізольований поліморфізм генів *CYP2C9* і *VKORC1* може пояснити варіативність дози варфарину у 18 і 37 % випадків відповідно, а одночасне визначення поліморфізму обох генів дозволяє пояснити до 50 % випадків зміни дози варфарину [4]. Таким чином, у майбутньому необхідно провести вивчення комбінацій рідкісних генотипів на більшій кількості людей.

Ще однією проблемою є взаємодія ген-ЛЗ і ЛЗ-ЛЗ. Досі дослідження стосувалися лише взаємодії між самими ЛЗ. Однак з урахуванням даних фармакогенетики цей підхід может стати невірним. Наприклад, взаємодія між інгібітором *CYP2C9* і ЛЗ, що є субстратом *CYP2C9*, у помірних метаболізаторів, згідно із *CYP2C9*, може потребувати диференційованого підходу, порівняно з повільними метаболізаторами. Тому комбінації ген-ЛЗ і ЛЗ-ЛЗ можуть мати величезне значення для виписування і застосування ліків. Роботи у цьому напрямку вже почали з'являтися у літературі.

Тим не менш, фармакогенетичні дослідження є фундаментом для подальшого запровадження індивідуальної фармакотерапії хворих з урахуванням

їх генетичного паспорта, що, у свою чергу, сприятиме збільшенню ефективності та зменшенню токсичності лікарських препаратів.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Фармакологія* : підручник для студентів мед. факультетів вищ. мед. навч. закладів / І. С. Чекман, Н. О. Горчакова, В. Ф. Мамчур [та ін.] ; за ред. І. С. Чекмана. – Вид. 3-тє, випр. та доопр. – Вінниця : Нова книга, 2016. – 783 с.

2. *Кресюн В. И.* Фармакогенетические основы взаимодействия организма и лекарств / В. И. Кресюн, Ю. И. Бажора. – Одесса : Одес. гос. мед. ун-т, 2007. – 164 с.

3. *Сычев Д. А.* Фармакогенетическое тестирование по *CYP2D6* и *CYP2C19*: значение для персонализации применения лекарственных средств в клинической практике / Д. А. Сычев, Н. А. Миронова // *Лаборатория*. – 2012. – № 11. – С. 11–14.

4. *Pharmacogenetics: From Bench to Byte — an Update of Guidelines* / J. J. Swen, M. Nijenhuis, A. de Boer [et al.] // *Clinical pharmacology & Therapeutics*. – 2011. – Vol. 89, N 5. – P. 662–673.

5. *Антоненко П. Б.* Вплив поліморфізму процесів біотрансформації ліків на ефективність протитуберкульозної хіміотерапії у людини : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : спец. 14.01.28 «Клінічна фармакологія» / П. Б. Антоненко. – Одеса, 2015. – 38 с.

6. *Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants* / J. K. Hicks, J. J. Swen, C. F. Thorn [et al.] // *Clinical pharmacology and therapeutics*. – 2013. – Vol. 93, N 5. – P. 402–408.

7. *Clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of selective serotonin reuptake inhibitors* / J. K. Hicks, J. R. Bishop, K. Sangkuhl [et al.] // *Clinical pharmacology and therapeutics*. – 2015. – Vol. 98, N 2. – P. 127–134.

8. *Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for Dihydropyrimidine dehydrogenase genotype and fluoropyrimidine dosing* / K. E. Caudle, C. F. Thorn, T. E. Klein [et al.] // *Clinical pharmacology and therapeutics*. – 2013. – Vol. 94, N 6. – P. 640–645.

9. *Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for thiopurine methyltransferase genotype and thiopurine dosing: 2013 update* / M. V. Relling, E. E. Gardner, W. J. Sandborn [et al.] // *Clinical pharmacology and therapeutics*. – 2013. – Vol. 93, N 4. – P. 324–325.

10. *Clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) guidelines for IFNL3 (IL28B) genotype and PEG*

interferon- α -based regimens / A. J. Muir, L. Gong, S. G. Johnson [et al.] // *Clinical pharmacology and therapeutics*. – 2014. – Vol. 95, N 2. – P. 141–146.

11. *Остапчук Е. В.* Влияние полиморфизмов генов метаболизма ксенобиотиков *GSTM1*, *GSTT1* и *GSTP1* на эффективность лечения больных хроническим гепатитом С / Е. В. Остапчук, В. В. Годован // *Казанский медицинский журнал*. – 2014. – № 2 (95). – С. 202–208.

12. *Clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) guidelines for CYP2C9 and HLA-B genotype and phenytoin dosing* / K. E. Caudle, A. E. Rettie, M. Whirl-Carrillo [et al.] // *Clinical pharmacology and therapeutics*. – 2014. – Vol. 96, N 5. – P. 542–548.

13. *Human pharmacogenetic peculiarities affecting the action of anti-tuberculosis medicines* / P. B. Antonenko, V. I. Kresyun, G. V. Zaychenko, V. V. Godovan // *Клінічна фармація*. – 2016. – Т. 20, № 1. – С. 6–11.

14. *Бажора Ю. І.* Зв'язок поліморфізмів генів *GST* та *NAT2* з типом перебігу туберкульозного процесу / Ю. І. Бажора, О. О. Сметюк // *Інтегративна антропологія*. – 2011. – № 2 (18). – С. 7–10.

15. *Бажора Ю. І.* порушення видільної функції нирок у хворих на легеневої туберкульоз при різних генотипах *GSTM1*, *GSTT1* та *NAT2* / Ю. І. Бажора, О. О. Сметюк, В. Й. Кресюн // *Одеський медичний журнал*. – 2011. – № 5. – С. 38–42.

16. *Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки у дорослих* : Наказ МОЗ України № 613 від 03.09.2014 р. // *Ліки України*. – 2014. – № 3. – С. 4–15.

17. *Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Депресія (легкий, помірний, тяжкий депресивні епізоди без соматичного синдрому або з соматичним синдромом, рекурентний депресивний розлад, дистимія)* [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 1003 від 25.12.2014 р. // Міністерство охорони здоров'я України : офіційний веб-сайт. – Режим доступу : http://www.moz.gov.ua/portal/dn_20141225_1003.html

18. *Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим. Туберкульоз* [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р. // Міністерство охорони здоров'я України : офіційний веб-сайт. – Режим доступу : http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20140904_0620.html

Надійшла 8.11.2016

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Ю. І. Бажора

УДК 615.036:575.174.015.3

Г. О. Полуденко, П. Б. Антоненко, В. Й. Кресюн

ФАРМАКОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ СУЧАСНОЇ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ

Робота присвячена обговоренню досягнень і складнощів фармакогенетики в сучасній медицині. Наведено дані, представлені DPWG (ЄС) і FDA (США), щодо інформативності фармакогенетичного тестування під час фармакотерапії. Більша частина даних стосується психотропних препаратів (антидепресантів, антипсихотичних засобів, наркотичних аналгетиків), антиконвульсантів, протипухлинних засобів. Застосування фармакогенетичного тестування забезпечує індивідуальну терапію хворого, що, у свою чергу, має підвищити ефективність і безпечність фармакотерапії різних захворювань.

Ключові слова: фармакогенетика, поліморфізм, лікарські засоби, терапія.

УДК 615.036:575.174.015.3

Н. О. Poludenko, P. B. Antonenko, V. I. Kresyun

PHARMACOGENETICS ASPECTS OF MODERN PHARMACOTHERAPY

Present review is dedicated to achievements and challenges of pharmacogenetics in modern medicine. Here one can find the data that is given Pharmacogenetic Working Group (EU) and FDA (USA) regarding to the value of pharmacogenetics tests during pharmacotherapy. The vast majority of information concerns psychotropic agents (antidepressants, antipsychotics, and narcotic analgesics), anticonvulsants, and anticancer medicines. Application of pharmacogenetics testing provides individual therapy of a patient that in turn will improve safety and increase the efficiency of pharmacotherapy of different diseases.

Key words: pharmacogenetics, polymorphism, medical agents, therapy.

УДК 616.853.9:616.8-002.18

О. А. Кашенко, канд. мед. наук, доц.,

О. В. Денисенко,

О. В. Онуфрієнко, канд. біол. наук,

О. А. Шандра, д-р мед. наук, проф.

РОЛЬ НЕЙРОІМУННИХ МЕХАНІЗМІВ І ЗАПАЛЕННЯ В ПАТОГЕНЕЗІ ЕПІЛЕПСІЇ

Одеський національний медичний університет

Дослідженню впливу імунної системи на функції центральної нервової системи (ЦНС) у нормі та в умовах патології останнім десятиліттям приділяється значна увага дослідників різних напрямків. Однією з моделей для з'ясування механізмів цієї взаємодії є такий типовий патологічний процес, як запалення, що бере участь у механізмах розвитку та прогресування нейродегенеративних захворювань [1]. Отримано переконливі докази того, що хронічний запальний процес в мозку відіграє ключову роль у патогенезі гострих і хронічних нейродегенеративних захворювань, таких як ішемічний інсульт і хвороба Альцгеймера [2]. Протягом останнього десятиліття дані експериментальних і клінічних досліджень свідчать про важливу роль запалення в молекулярних механізмах епілеп-

сії, зокрема в механізмах генерації судомної активності й епілептогенезі [3]. Останній, за визначенням Г. М. Крижановського, є яскравим прикладом дизрегуляційної патології, а епілепсія — дизрегуляційною хворобою. В основі патогенезу епілепсії лежить епілептична система, яка змінює активність не тільки моторної, а й імунної, ендокринної та інших інтеграційних систем [4].

Уперше припущення про роль запалення в генерації судомної активності було висловлено задовго до отримання прямих даних щодо ролі медіаторів запалення в епілепсії та емпірично запропонована протизапальна терапія, зокрема, за допомогою адренкортикотропного гормону (АКТГ), стероїдів, імуноглобулінів за умов епілепсії у дітей, рефрактерної до загальноприйнятих протиепілептич-

них препаратів (наприклад, інфантильні спазми, спайк-хвильова епілепсія сну, епілепсія при енцефаліті Расмуссена) [5].

Найбільш досліджені в зразках епілептогенної тканини мозку, видаленої від хворих на скроневу епілепсію, такі медіатори запалення, як цитокіни, хемокіни, простагландини, система комплементу, які продукуються не тільки клітинами глії, а й нейронами, а також ендотелієм судин гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ) [6]. Певний внесок у розвиток «нейрозапалення» при епілепсії вносять також лейкоцити [7]. Показано, що зазначені медіатори запалення є не тільки ефекторними молекулами імунної системи, що працюють як аутокринні та паракринні регулятори і зумовлюють локальний запальний процес й залучення в нього периферичних імунокомпетент-

них клітин, а й виконують роль «нейромодуляторів» [8]. Сприйняття їх сигналів здійснюється спеціалізованими рецепторами, виявленими на мембранах нейронів, що забезпечує модулювання функцій нейронів, у тому числі їх збудливості. Разом з тим, залишається дискусійним питання про те, чи є запалення в мозку причиною або наслідком судом і чи пов'язана загибель нейронів з нейрозапаленням?

Мета цього огляду полягає в узагальненні наявних даних літератури останніх років про роль запалення в механізмах епілепсії, а також представлення теоретичних та експериментальних передумов застосування цих даних для розроблення стратегії патогенетичної терапії та профілактики епілепсії.

Загальна характеристика імунітету і запалення в ЦНС

Головний мозок у результаті наявності ГЕБ, відсутності класичної лімфатичної системи й обмеженої проникності в його паренхіму периферичних імункомпетентних клітин традиційно розглядався як імунoprивілейований орган. Проте у ЦНС на дію різних патогенів, автоантигенів або ушкодження тканин мозку різної етіології з високою готовністю організуються неспецифічні та специфічні елементи імунної відповіді. Астроцити, мікроглія, нейрони, клітини ендотелію ГЕБ, а також клітини крові, які проникають у паренхіму мозку, продукують прозапальні та проти-запальні молекули [9]. Структури ГЕБ відіграють ключову роль у регуляції та забезпеченні взаємодії між клітинними елементами мозку і периферійними імункомпетентними клітинами [10]. Запуск такої універсальної захисної програми, як запалення в мозку, здійснюється у відповідь на ішемічний інсульт, травматичне ушкодження мозку і протягом хронічних нейродегенеративних захворювань. За цих умов відзначається

потужна активація елементів мікроглії і астроцитів у ділянках мозку, залучених до патологічного процесу, і зазначені клітини є основними джерелами продукції медіаторів запалення.

Серед численних медіаторів запалення особливу роль у ході регуляції імунологічних взаємодій відіграють цитокіни, невеликі за розміром молекули, які не є комплементарними до антигенів [11]. Перші цитокіни (лімфокіни) відкриті в 1957 р. Було встановлено, що не тільки цитокіни, стимульовані антигенами, але і лімфоцити, піддані дії мітогенами, виділяють лімфокіни та глікопротеїдні медіатори лейкоцит-лейкоцитарних взаємодій, які з 1979 р. дістали назву «інтерлейкіни» (ІЛ). Сьогодні відомо близько 40 цитокінів, до яких, крім ІЛ, належать інтерферони, фактори некрозу пухлин (TNFs) і фактори росту, наприклад, трансформуючий фактор росту (TGF- β). Вони синтезуються багатьма клітинами, у тому числі нейронами і гліальними клітинами в ЦНС, а також імункомпетентними й ендотеліальними клітинами. Цитокіни здатні активувати продукцію один одного за каскадним принципом. Хемокіни є специфічним класом цитокінів, що діють як хемоатрактанти, спрямовуючи міграцію лейкоцитів крові через ендотеліальний бар'єр у локальні зони інфекції або травми, регулюють міграцію стовбурових клітин і мікроглії, активують ангиогенез, нейрогенез і синаптогенез [12]. Стимулюється вивільнення хемокінів під впливом запального цитокіну ІЛ-1 β .

Показані важливі механізми, що регулюють силу цитокінової відповіді клітин-мішеней. Прикладом може служити продукція білків-антагоністів ІЛ-1 рецепторів (ІЛ-1R1), білків, що пригнічують цитокін-індуковану трансдукцію (наприклад, супресія цитокінових сигнальних білків) або транскрипцію [13]. Інший приклад регуляції

— це збільшення синтезу медіаторів з протизапальною активністю, таких як ІЛ-10 і TGF- β , яке розвивається у відповідь на збільшення синтезу прозапальних цитокінів і приводить до пригнічення запалення [11].

Обмеженню нейрозапалення сприяє також істотне збільшення синтезу глюкокортикоїдів, кортикотропін-релізінг гормону і АКТГ під впливом прозапальних цитокінів [14]. Відомо, що глюкокортикоїди викликають імуносупресію шляхом гальмування міграції лейкоцитів із судинного русла і диференціації Т-хелперів. Крім того, показано опосередковане глюкокортикоїдними рецепторами зниження синтезу нуклеарного фактора — κ - β (NF κ - β) і активності активатора протеїну 1, що також призводить до гальмування імунної відповіді [15]. Показано також, що активація блукаючого нерва може викликати гальмування продукції прозапальних цитокінів макрофагами [16]. Таким чином, у системі регуляції синтезу прозапальних/запальних цитокінів закладений механізм негативного зворотного зв'язку, який не допускає надмірного накопичення і дозволяє регулювати їх вміст залежно від реальної потреби в даний момент. Цитокіни відіграють велику роль у розвитку гострого і хронічного запалення, у генезі гарячки, регуляції гемостазу, характеризуються гормоноподібними ефектами, психотропною активністю, здатні впливати на сон, пам'ять, поведінку, брати участь у розвитку стресу [11; 13; 14; 17].

Запалення, імунна система і епілепсія

Вміст цитокінів у мозку людини і тварин у фізіологічних умовах експресується на вельми низькому рівні, але при запаленні їх синтез різко збільшується [11]. Численні імуногістохімічні експериментальні дослідження переконливо продемонстрували, що моделювання як гострих, так і хронічних судом у тва-

рин також викликає різке збільшення рівня цитокінів у структурах мозку, залучених до процесу генерації та поширення епілептиформної активності (ЕпА). Наприклад, судоми, викликані за допомогою хемоконвульсантів або електричної стимуляції, індукували запальну цитокінову відповідь мікроглії і астроцитів, що виявляється збільшенням рівня прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6 і TNF- α), які є найбільш важливими тригерами подальшого залучення в процес нейронів, ендотеліальних клітин, структур ГЕБ за каскадним принципом (активація ЦОГ-2, NF κ - β), системи комплементу, хемокінів, білків гострої фази [18].

М. Marozo et al. (2010) вважають, що основним пусковим механізмом індукції нейрозапалення і зниження судомного порога нейронів є вивільнення нейронами, клітинами мікроглії і астроцитами білка, що дістав назву high-mobility-group box — білок високомобільної групи (HMGB1), індуковане проконвульсивними впливами. Це білок «сторожової системи», який вивільнюється з некротичних або ушкоджених клітин, або за умов іншого потужного стресорного впливу, що виконує сигнальну роль та передає сигнал про «небезпеку» для мікрооточення. Гіперпродукція HMGB1 регулює транскрипцію різних прозапальних цитокінів, особливо ІЛ. Механізм активації нейронів і астроцитів під впливом HMGB1 опосередковується Toll-like рецептром 4 (TLR 4), взаємодія з яким є тригером неспецифічних імунних відповідей мозкової тканини і супровідних проявів запалення (звільнення молекул клітинної адгезії у клітинах ендотелію ГЕБ — Р-селектину, Е-селектину, інтегринів і адресинів) [19].

У трансгенних мишей з порушенням біосинтезу ІЛ-1 β або експресії TLR 4, що індукує синтез цитокінів, знижена чутливість до судомних впливів. Ек-

спериментальна травмація лейкоцитів у паренхіму мозку також описана на різних моделях епілепсії [7; 8]. Дослідження патерну експресії цитокінових рецепторів за умов модельованих судом виявило значне збільшення рецепторів ІЛ-1R1, які опосередковують ефекти ІЛ-1 β , не тільки в нейронах і астроцитах [6; 12], а й в ендотелії мікросудинного русла і периваскулярних астроцитах [18; 20].

Це поєднувалося з екстравазацією білків крові і плазми (таким як альбумін, тромбін, плазміноген) до тканини мозку, що свідчить про порушення цілісності ГЕБ [9]. Механізм підвищення проникності ГЕБ під впливом цитокінів зумовлений не тільки збільшенням міжендотеліальних щілин, а й гіперпродукцією NO і активацією матриксних металопротеїназ в ендотелії капілярів [10]. Посилена екстравазація білків і їх захоплення астроцитами призводить до подальшого порушення буферної здатності гліальних клітин захоплювати позаклітинну збудливу амінокислоту глутамат і нейтралізувати надлишок позаклітинного калію [21]. Таким чином, підвищена проникність і дисфункція ГЕБ також сприяють розвитку гіперзбудливості нейронів, що корелює зі зростанням частоти розвитку спонтанної судомної активності [22].

За умов розвитку експериментальних моделей епілепсії, що розвивається (так звані постстатусні моделі), виявлені зміни, які свідчать про персистенцію запального процесу протягом тривалого часу після перенесеного епілептичного статусу (ЕС) або тривалих фебрильних судом [3; 23]. На підставі цих даних, а також результатів дослідження за допомогою магнітно-резонансної томографії та цитокінового профілю в мозку щурят після фебрильного ЕС [24] було висловлено припущення про те, що запальний процес, можливо, передують початку епілепсії і відіграє, ймовірно, етіопатогенетичну роль у роз-

витку спонтанних судом [18], а його інтенсивність і вираженість є одним із факторів, який детермінує ймовірність розвитку спонтанної судомної активності в умовах постстатусних моделей [21; 23].

Результати досліджень на моделях трансгенних мишей з надмірною експресією прозапальних цитокінів TNF- α або ІЛ-6 також підтверджують ідею про те, що хронічне запалення в структурах мозку дійсно є передумовою для розвитку спонтанних судом [13; 14; 25]. Системне або внутрішньомозкове введення гризунам індуктора запалення, що імітує бактеріальне запалення — ліпополісахариду (ЛПС) викликало системне і нейрональне запалення, що супроводжується довготривалим підвищенням нейрональної збудливості [26].

Деякі порушення системи вродженого і набутого імунітету відзначені також при епілепсії у пацієнтів. Так наприклад, С. А. Громов і співавт. (2003) виявили пригнічення гуморальної та клітинної ланок імунітету протягом доклінічної стадії епілепсії, що проявлялося у відносному і абсолютному зниженні вмісту CD8⁺. Протягом клінічної стадії епілепсії також виявлена недостатність Т-клітинного імунітету. Як і в доклінічній стадії відзначався дефіцит Т-хелперів (CD4⁺) і зниження кількості Т-супресорів/кілерів (CD8⁺-лімфоцитів) [27]. Порушення імунної системи особливо виражені у пацієнтів з фармакорезистентною епілепсією, для яких характерними були зменшення кількості натуральних кілерів, зміна функцій Т- і В-лімфоцитів, низькі показники CD3⁺, CD4⁺ та CD8⁺-лімфоцитів. Крім того, показники фагоцитозу, вміст В-лімфоцитів, імунорегуляторний індекс (CD4⁺/CD8⁺) були нижчими, ніж у пацієнтів з контрольованими формами епілепсії [28].

Аналіз ділянок мозку, видалених під час нейрохірургічного втручання у пацієнтів з фар-

макорезистентною скроневою епілепсією, виявив у нейронах і клітинах глії виражену дизрегуляцію ІЛ-1 β і HMGB1 та їх рецепторів — ІЛ-1R1 і TLR 4, що передбачає активацію зазначених сигнальних шляхів [13; 20]. Крім того, була виявлена також активація системи комплементу і ЦОГ-2 у клітинах мозкової тканини [21]. Ці дані підтверджені Т. Ravizza et al. (2006), які виявили позитивний кореляційний зв'язок між кількістю ІЛ-1 β позитивних мозкових клітин і частотою судом, які передують видаленню епілептогенних ділянок мозку у пацієнтів [29].

Таким чином, у цілому наведені дані свідчать про те, що розвиток запального процесу в мозку тварин, індукованого ЕС, триває протягом епілептогенезу і разом з результатами досліджень ділянок мозку у пацієнтів з фармакорезистентною епілепсією вказує на те, що феномен нейрозапалення продовжує існувати в мозковій тканині за умов хронічної епілепсії. Накопичені у цій галузі дані підтверджують ідею про те, що нейрозапалення є одним з істотних патогенетичних механізмів епілептогенного процесу і, можливо, його біомаркером [2; 3; 8; 18].

З одного боку, виникає питання: чи може запалення мозку *per se* посилювати гіперзбудливість нейронів та індукувати судомну активність? Відомі, щонайменше, три групи даних результатів досліджень на різних моделях епілепсії у гризунів, які передбачають, що нейрозапалення сприяє розвитку гіперзбудливості нейронів і судомної активності [8].

По-перше, переконливо доведено активуючий вплив ІЛ-1 β , TNF, ІЛ-6, простагландину E2 і системи комплементу в генерації судом і посилення їх інтенсивності [13–15]. Прикладом можуть бути дані, виявлені у дослідженнях в нашій лабораторії про те, що одноразове введення TNF- α викликало зростання інтенсивності судом в

умовах моделі електростимуляційного кіндлінгу [30; 31].

З другого боку, у мозку і плазмі кіндлінгових тварин показано значне збільшення продукції ендogenous TNF- α . У дослідях на генетичній моделі абсансної епілепсії у щурів лінії WAG/Rij було виявлено, що під впливом ІЛ-1 β або TNF- α відзначалося істотне зростання кількості спайк-хвильових комплексів [32]. Таким чином виявляється, що за умов взаємодії процесів запалення й епілептогенезу відзначається формування своєрідного «хибного», або «зачарованого», кола, коли судомна активність спочатку індукує продукцію медіаторів запалення, а вони, у свою чергу, посилюють інтенсивність і вираженість судомного процесу. Таким чином підтверджується відоме висловлювання видатного невролога У. Говерса (1881), яке стало класичним: «судоми породжують судоми».

По-друге, однією з найчастіших причин, що викликають судоми у дітей, є гарячка (так звані фебрильні судоми), яка розвивається в умовах системного запального процесу з утворенням медіаторів запалення, у тому числі цитокінів і простагландинів [33]. В експериментальних дослідженнях показано посилене вивільнення цитокінів у структурах мозку в умовах гарячки, наприклад ІЛ-1 β в гіпокампі [13]. Рівень ендogenous цитокінів, особливо ІЛ-1 β в цереброспінальній рідині, значно підвищувався у дітей протягом фебрильних судом, а також в умовах моделей фебрильних судом у тварин [13; 33].

Ще одним доказом можливості розвитку за подібним сценарієм є те, що системне введення індуктора запалення — ЛПС викликає зниження судомного порога, яке реєструється протягом тривалого часу, а також зростання генерації кількості спайк-хвильових комплексів в умовах генетичної моделі абсансних судом [26]. Показана участь цитокінів — ІЛ-1 β , TNF- α і ак-

тивація ЦОГ-2 у механізмах ЛПС-індукованого зниження судомного порога. Цікаві дані про істотне підвищення збудливості гіпокампа і порушення експресії рецепторів глутамату в мозку дорослих щурів, яким у ранньому післяпологовому періоді вводили ЛПС [26]. Висловлено припущення про те, що механізм гіперактивації нейронів і посилення судом під впливом ЛПС опосередковується активацією TLR.

Передбачається такий можливий механізм: ЛПС відтворює ефект ендogenous “danger signal”, що продукуються ушкодженими нейронами або підданими іншому стресорному впливу нейронами у формі білка HMGB1 [19]. Останній взаємодіє з TLR 4 та індукує судоми, які, у свою чергу, запускають подальшу продукцію HMGB1 астроцитами і мікроглією, забезпечуючи формування позитивного зворотного зв'язку між судомами і запаленням. Можливо, даний шлях активації нейронів відіграє критичну роль у механізмі формування повторних судом [20; 23]. Як свідчать наведені дані, між механізмами генерації судом і розвитком запалення існує тісний патогенетичний взаємозв'язок, ключову роль в якому відіграють медіатори запалення. Деякі з цих механізмів залучені до появи і повторного розвитку судом, тимчасом як інші — у розвиток епілептогенезу і є потенційними молекулярними мішенями для терапії епілепсії [5; 21; 25].

Можливі два основних сигнальних механізми індукції нейрональної гіперзбудливості під впливом цитокінів. По-перше, як зазначалося вище, ІЛ-1 β та HMGB1, зв'язуючись відповідно з ІЛ-1R1- і TLR 4-рецепторами, активують сигнальні шляхи, які конвергують з такими для TNF і активують транскрипційний фактор NF κ B, який регулює синтез хемокинів, цитокінів, ферментів, наприклад ЦОГ-2 і рецепторів (TLRs, ІЛ-1R1, TNF p55- і p75-рецептори). Цей

транскрипційний шлях моделює експресію генів, залучених до нейрогенезу, загибелі нейронів, а також у молекулярні механізми синаптичної реорганізації та пластичності, які супроводжують процес епілептогенезу в умовах експериментальних моделей [13; 15; 19].

Крім опосередкованого NF κ B шляху передачі сигналів прозапальних цитокінів, активація і зміна експресії генів може відбуватися за допомогою швидкого, нетранскрипційного напрямку шляхом активації двох систем кіназ, названих: *ceramide-mediated activation of the tyrosine kinase (Src)* і мітоген-активовані протеїнкінази (МАРК, РКА, РКС) [11]. Результуючим наслідком активації зазначених двох кіназ є фосфорилювання потенціал-залежних і рецепторкероаних іонних каналів (Ca²⁺, Na⁺ і K⁺) з подальшим значним тропним впливом на нейрональну збудливість і судомний поріг [18]. Оскільки фосфор-активована тирозинкіназа Src є основним модулятором активності іонних каналів, то пригнічення цієї системи шляхом впливу на біосинтез кераміду або зниження рівня активності Src може призупинити або уповільнити розвиток цитокін-індукованої гіперзбудливості [8]. Цікаво, що другою після гіпоталамуса структурою мозку з найбільшою кількістю ІЛ-1R1 є гіпокамп і, відповідно, опосередковані ними сигнали можуть значно впливати на нейромедіатори збудливості та судомний поріг.

Додатковий внесок до вказаних механізмів гіперзбудливості може робити також цитокін-індукована гіперпродукція астроцитами глутамату, пригнічення зворотного захоплення глією глутамату, а також зміни кількості та чутливості глутаматних і ГАМК-ергічних рецепторів. З'ясувалося, що система простагландинів також може бути молекулярною мішенню для зменшення гіперзбудливості нейронів, індукованої за-

паленням. Наприклад, A. Friedman et al. (2011) показали, що PGE2 викликає активацію нейронів і зростання збуджувальних постсинаптичних потенціалів у CA1 нейронах гіпокампа, можливо, шляхом зменшення калієвих струмів [34].

Таким чином, існуючі дані експериментальних досліджень підтримують можливість існування двох основних сценаріїв взаємовпливу епілепсії та запалення.

Попереднє нейрозапалення, яке йде «рука об руку» з черепно-мозковою травмою, інфекцією або інсультами, що відіграють основну етіологічну роль у розвитку набутої (неідиоматичної) епілепсії, викликає зниження судомних порогів нейронів, погіршує наслідки судомних нападів і сприяє розвитку коморбідних порушень когнітивних процесів, депресії та ін. Судоми індукують нейрозапалення, яке, у свою чергу, сприяє розвитку і прискоренню подальших повторних судом. Очевидно, що в патогенезі зазначених змін велике значення мають «зачаровані кола» (*circulus vitiosus*). Одне з них представлено на рис. 1 [38].

Епілепсія і протизапальна терапія

Виникає просте питання: якщо протизапальні цитокіни та імунні механізми запалення відіграють важливу патогенетичну роль на різних стадіях епілеп-

тогенезу, генерації ЕпА і розвитку епілепсії, то, отже, протизапальна й імунomodуюча терапія повинні бути ефективними в лікуванні окремих або всіх форм епілепсії?

Історично, кортикостероїди були вперше використані за умов епілепсії у дітей. Перші дані про застосування протизапальної терапії при лікуванні судом і/або епілепсії належать до використання АКТГ, глюкокортикоїдів, а також плазмафорезу й імунглобулінів у пацієнтів з імовірно автоімунним лімбічним енцефалітом, а також при енцефаліті Расмуссена [5; 14]. Механізм дії зазначених терапевтичних впливів зумовлений пригнічуванням запалення і депресуючим впливом на імунну реактивність, а також прямим інгібуючим впливом на збудливість ЦНС і можливим гальмуванням синтезу ендогенних проконвульсивних факторів [8]. Здатність глюкокортикоїдів пригнічувати імунну реактивність аргументована давно і цілком переконливо. Серед іншого, вони мають виражений вплив на синтез і міграцію лімфоїдних клітин, продукцію цитокінів та антитіл [14]. Як стандартна терапія різні форми стероїдних препаратів застосовуються за умов фармакорезистентних форм епілепсії у дітей. Прикладом може бути застосування АКТГ для лікування інфантильних спазмів (синдром

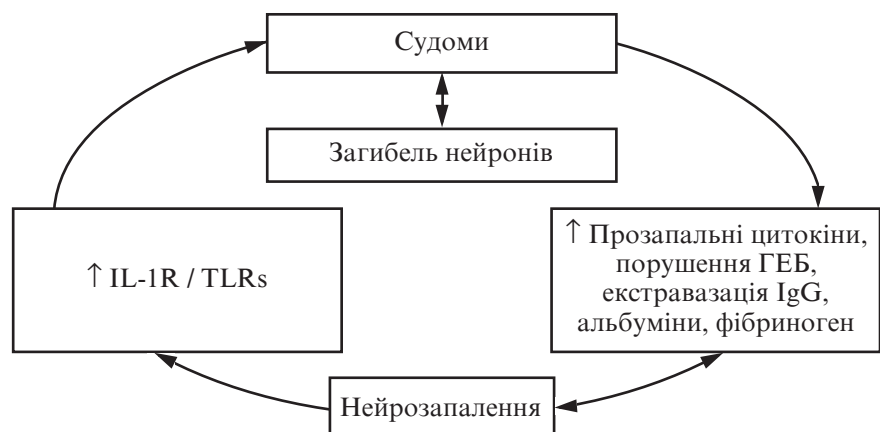


Рис. 1. «Зачароване коло» у патогенезі епілепсії (модифіковано A. Vezzani et al., 2015; S. Auvin et al., 2016)

Веста), які належать до тяжких форм епілепсії у дітей, резистентної до загальноприйнятих протисудомних препаратів. Терапевтичний ефект АКТГ за умов цієї форми епілепсії спочатку був результатом емпіричного застосування АКТГ, який у подальшому підтверджено протягом рандомізованих контрольованих клінічних досліджень і сьогодні залишається основним препаратом при цих станах [5].

Висловлюють припущення про те, що механізм гальмування спазмів під впливом АКТГ зумовлений опосередковано активацією меланокортинових рецепторів, його супресивним ефектом на утворення ендогенних проконвульсантів, а також прямим впливом на нейрональну збудливість у корі мозку швидше, ніж стероїд-опосередкованим модулюючим впливом на імунологічну реактивність [6].

Проте з урахуванням неzapеченого факту, що кортикостероїди беруть участь у здійсненні таких ключових ланок у роботі імунної системи, як імуносPECIFICність, толерантність й антигенна конкуренція, а також продукція антитіл і цитокінів, не можна виключити роль імунологічних змін в механізмах протисудомних ефектів АКТГ за умов інфантильних спазмів. Були проведені дослідження, присвячені застосуванню АКТГ, стероїдів та імуноглобуліну за умов таких резистентних до клінічної протисудомної терапії катастрофічних форм епілепсії у дітей, як синдроми Леннокса — Гасто, Ландау — Клефнера, міоклоніко-астатична і тяжка парціальна епілепсія [5]. Однак зазначені форми епілепсії вирізняються надзвичайною гетерогенністю за етіологією, тяжкістю і варіабельністю перебігу та результатами, що робить вельми проблематичним оцінку ефективності терапії гормонами й імуноглобуліном.

Дані експериментальних і клінічних спостережень про участь

IL-1 β в імуноопосередкованих механізмах епілептогенезу були підставою для розробки нових протизапальних сполук — потенційних кандидатів як нові протиепілептичні препарати. Однією з найбільш досліджених і обіцяючих груп сполук є інгібітори інтерлейкін-перетворювального ферменту (ІПФ)/каспаза-1, протеаза, що каталізує перетворення неактивного прекурсора про-IL-1 β . Показано, що цей інгібітор викликає зменшення вивільнення IL-1 β у зрізах гіпокампа і зниження судомної активності, викликані каїновою кислотою та в умовах швидкого електростимуляційного кіндлінгу [35]. Зазначені ефекти інгібітора відзначалися в умовах істотного зниження продукції IL-1 β астроцитами гіпокампа, які відіграють важливу прозапальну роль в епілептогенезі. Підтвердженням патогенетичної значущості вказаного механізму є результати досліджень у нокаут-мишей з відсутністю гена IL-1 β , резистентних до індукції судомної активності, у яких були відсутні ці ефекти інгібітора [35].

Системне введення інгібітора VX-756, прототипу ІПФ/каспази-1, спричинило збільшення латентного періоду і вираженості електрографічних судомних розрядів, викликаних інтрагіпокампальним введенням каїнової кислоти. Спочатку застосування сполуки VX-756 передбачалося для лікування запальних і автоімунних захворювань, однак виявлена в подальшому достатня його проникність крізь ГЕБ були підставою для дослідження його як протиепілептичного препарату. Показано, що за умов моделей гострої та хронічної епілепсії VX-756 збільшувала час розвитку судом і зменшувала їх довготривалість, що супроводжувалося зниженням рівня IL-1 β у гіпокампальних астроцитах і мікроглії [5]. Наведені клінічні дослідження (II фаза) у пацієнтів з фармакорезистентною епілепсією продемонстрували його

добру переносимість та безпеку [5].

Іншим класом нових протисудомних сполук є антагоністи TLR-рецепторів, включаючи TLR 3 антагоніст — ресвератрол. Проводяться дослідження щодо з'ясування протисудомних властивостей селективних і неселективних інгібіторів ЦОГ-2, результати яких підсумовані в оглядах [36]. Ще одним напрямом є дослідження ефектів інгібіторів активації мікроглії, використовуючи, наприклад, Міпозас, який викликає відповідне зниження продукції прозапальних цитокінів і підвищення судомних порогів [37]. Слід зазначити, що існуючі протизапальні засоби, як правило, впливають на одну або кілька суттєвих ланок патогенезу запалення. Разом із тим, багатфакторність механізмів індукції запалення є суттєвим обмежувальним фактором у розробці ефективного протизапального засоба, який би також володів протисудомною дією.

У цілому, наведені в огляді дані результатів експериментальних досліджень свідчать про те, що такі фундаментальні процеси, як запалення та імунітет, є невід'ємною складовою епілептогенезу і відіграють істотну роль у патогенезі епілепсії, що відкриває нові підходи у розробці методів і засобів терапії епілепсії, заснованої на таргетному впливі на медіатори запалення. В огляді представлені теоретичні й експериментальні передумови та обґрунтування твердження, що такий підхід може бути досить ефективним.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кузнецова Л. В. Некоторые нейроиммунные механизмы в патогенезе эпилепсии / Л. В. Кузнецова, Л. А. Ветрилэ, М. Н. Карпова // Патогенез. — 2014. — Т. 12, № 2. — С. 11–21.
2. Маркеры воспаления при болезни Альцгеймера и сосудистой деменции / Л. В. Андросова, Н. М. Михайлова, С. А. Зозуля [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2013. — № 2. — С. 49–53.

3. *Механизмы развития эпилепсии височной доли: клинические и экспериментальные исследования* / О. П. Балыкова, Н. П. Шиханов, В. С. Иноземцева [и др.] // *Неврологический вестник*. – 2010. – Т. 34, Вып. 1/2. – С. 60–68.
4. *Крыжановский Г. Н. Основы общей патофизиологии: монография* / Г. Н. Крыжановский. – М.: МИА, 2011. – 253 с.
5. *Targeting inflammation as a therapeutic strategy for drug-resistant epilepsies. An update of new immune-modulating approaches* / G. Vitaliti, P. Pavone, F. Mahmood [et al.] // *Human Vaccines Immunother.* – 2014. – Vol. 10 (4). – P. 868–875.
6. *Vezzani A. Immunity and inflammation in Epilepsy* / A. Vezzani, E. Aronica // *Gold spring harbor perspectives in medicine*. – 2012. – P. 26–49.
7. *Ransohoff R. M. Three or more routes for leukocyte migration into the central nervous system* / R. M. Ransohoff, P. Kivisakk, G. Kidd // *Nature Reviews Immunology*. – 2003. – Vol. 3. – P. 569–581.
8. *The role of inflammation in epilepsy* / A. Vezzani, J. French, T. Bartfai [et al.] // *Nat. Rev. Neurol.* – 2011. – Vol. 7 (1). – P. 31–40.
9. *Блинов Д. В. Современные представления о роли нарушений резистентности гематоэнцефалического барьера в патогенезе заболеваний ЦНС. Функции и механизмы повреждения гематоэнцефалического барьера* / Д. В. Блинов // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. – 2014. – Т. 6, № 1 – С. 70–84.
10. *Banks W. A. The blood-brain barrier and immune function and dysfunction* / W. A. Banks, M. A. Erickson // *Neurobiol. Dis.* – 2010. – Vol. 37(1). – P. 26–32.
11. *Dembic Z. The Cytokines of the Immune System. The Role of Cytokines in Disease Related to Immune Response* / Z. Dembic. – Elsevier, 2015. – 315 p.
12. *Griffith J. W. Chemokines and Chemokine Receptors: Positioning Cells for Host Defense and Immunity* / J. W. Griffith, C. L. Sokol, A. D. Luster // *Annual Review of Immunology*. – 2014. – Vol. 32. – P. 659–702.
13. *Interleukin-1 system in CNS stress: seizures, fever, and neurotrauma* / T. Bartfai, M. Sanchez-Alavez, S. Andell-Jonsson [et al.] // *Ann N. Y. Acad. Sci.* – 2007. – Vol. 111 (3). – P. 173–177.
14. *Corticotropin-releasing hormone regulates IL-6 expression during inflammation* / M. Venihaki, P. Dikkes, A. Carrigan [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2001. – Vol. 108 (8). – P. 1159–1166.
15. *Lawrence T. The Nuclear Factor NF-κB Pathway in Inflammation* / T. Lawrence // *Cold Spring Harb Perspect Biol.* – 2009. – Vol. 1 (6). – P. 1641–1651.
16. *Zanden E. The vagus nerve as a modulator of inflammation* / E. Zanden. – The Netherlands : Amsterdam, 2011. – 165 p.
17. *Арушанян Э. Б. Взаимосвязь психоэмоционального состояния и иммунной системы* / Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер // *Успехи физиологических наук*. – 2004. – Т. 35, № 4. – С. 49–64.
18. *Vezzani A. Epilepsy and inflammation in the Brain: overview and Pathophysiology* / A. Vezzani. – *Epilepsy Currents*. – 2014. – Vol. 14 (1). – P. 3–7.
19. *Toll-like receptor 4 and high-mobility group box-1 are involved in ictogenesis and can be targeted to reduce seizures* / M. Maroso, S. Balosso, T. Ravizza [et al.] // *Nature Medicine*. – 2010. – Vol. 16. – P. 413–419.
20. *The role of cytokines in seizures: interleukin (IL)-1β, IL-1Ra, IL-8, and IL-10* / Y. Youn, K. Sung, G. Lee [et al.] // *Kor. J. Ped.* – 2013. – Vol. 56 (7). – P. 271–274.
21. *Marchi N. Inflammatory pathways of seizure disorders. Review* / N. Marchi, T. Granata, D. Janigro // *Trends Neurosci.* – 2014. – Vol. 37 (2). – P. 55–65.
22. *Blood-brain barrier dysfunction and epilepsy: Pathophysiologic role and therapeutic approaches. Critical review and invited commentary* / N. Marchi, T. Granata, C. Ghosh [et al.] // *Epilepsia*. – 2012. – P. 1877–1886.
23. *Vezzani A. Immunity and inflammation in status epilepticus and its sequelae: possibilities for therapeutic application* / A. Vezzani, R. Dingledine, A. Rossetti // *Expert Rev. Neurother.* – 2015. – Vol. 15 (9). – P. 1081–1092.
24. *A role for inflammation in status epilepticus is revealed by a review of current therapeutic approaches* / J. Danigro, P. Iffland, N. Marchi [et al.] // *Epilepsia*. – 2013. – Vol. 54. – Suppl 6. – P. 30–42.
25. *Fabene P. F. The emerging role for chemokines in epilepsy* / P. F. Fabene, P. Bramanti, G. J. Constantin // *Neuroimmunol.* – 2010. – Vol. 224 (1/2). – P. 22–27.
26. *Lipopolysaccharide induced increase in seizure activity in two animal models of absence epilepsy WAG/Rij and GAERS rats and Long Evans rats* / Z. Kovacs, A. Dobolyib, G. Juhaszd [et al.] // *Brain Research Bulletin*. – 2014. – Vol. 104. – P. 7–18.
27. *Громов С. А. Диагностика клинико-нейроиммунологических нарушений у больных эпилепсией с синдромом энцефалопатии, их иммунокоррекция и лечение: метод. рекомендации* / С. А. Громов, Л. В. Липатова. – СПб.: НИПНИ им. В. М. Бехтерева, 2010. – 27 с.
28. *Липатова Л. В. Нейроиммунные механизмы эпилепсии как ключ к патогенетическому лечению заболевания* / Л. В. Липатова // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. – 2010. – Т. 2, № 3 – С. 20–27.
29. *The Il-1beta system in epilepsy-associated malformations of cortical development* / T. Ravizza, K. Boer, S. Redeker [et al.] // *Neurobiol.* – 2006. – Vol. 24. – P. 128–14.
30. *The role of TNF-β in amigdala kindled rats* / A. Shandra, L. Godlevsky, R. Vastyanov [et al.] // *Neuroscience Research* – 2001. – Vol. 42. – P. 147–153.
31. *TNF-α in cerebral cortex and cerebellum is affected by amygdalar kindling but not by stimulation of cerebellum* / L. S. Godlevsky, A. A. Shandra, A. A. Oleinik [et al.] // *Pol. J. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 54. – P. 655–660.
32. *Cytokines and Absence Seizures in a Genetic Rat Model* / G. van Luijcklaar, S. Lyashenko, R. Vastyanov [et al.] // *Neurophysiology*. – 2012. – Vol. 43. – Issue 6. – P. 478–486.
33. *Camfield P. Febrile seizures and genetic epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+)* / P. Camfield, C. Camfield // *Epileptic Disord.* – 2015. – Vol. 17 (2). – P. 124–133.
34. *Friedman A. Molecular cascades that mediate the influence of inflammation on epilepsy* / A. Friedman, R. Dingledine // *Epilepsia*. – 2011. – Vol. 52 (3). – P. 33–39.
35. *ICE/caspase 1 inhibitors and IL-1β receptor antagonists as potential therapeutics in epilepsy* / A. Vezzani, S. Balosso, M. Maroso [et al.] // *Current Opinion in Investigational Drugs*. – 2010. – Vol. 11 (1). – P. 43–50.
36. *Lu S. The role and potential mechanism of resveratrol in the prevention and control of epilepsy. Review* / S. Lu, X. Wang // *Future Medicinal Chemistry*. – 2015. – Vol. 7, N 15. – P. 2005–2018.
37. *Minoxac Treatment Prevents Increased Seizure Susceptibility in a Mouse “Two-Hit” Model of Closed Skull Traumatic Brain Injury and Electroconvulsive Shock-Induced Seizures* / M. Chrzaszcz, C. Venkatesan, T. Dragisic [et al.] // *Journal of Neurotrauma*. – 2010. – Vol. 27 (7). – P. 1283–1295.
38. *Auvin S. Current understanding and neurobiology of epileptic encephalopathies* / S. Auvin, M. R. Cilio, A. Vezzani // *Neurobiology of disease*. – 2016. – Vol. 92. – P. 72–89.

Надійшла 18.10.2016

Рецензент д-р мед. наук.,
проф. П. С. Вастьянов

УДК 616.853.9:616.8-002.18

О. А. Кашченко, О. В. Денисенко, О. В. Онуфрієнко,
О. А. Шандра

РОЛЬ НЕЙРОІМУННИХ МЕХАНІЗМІВ І ЗАПАЛЕННЯ В ПАТОГЕНЕЗІ ЕПІЛЕПСІЇ

Огляд присвячений аналізу сучасних даних літератури щодо впливу імунної системи на функції ЦНС, зокрема за умов розвитку процесів запалення, які відіграють важливу роль у молекулярних механізмах генерації судомної активності. Показано, що медіатори запалення зумовлюють не тільки локальний запальний процес із залученням імуннокомпетентних клітин, а й виконують роль нейромодуляторів. Сприйняття їх сигналів здійснюється спеціалізованими рецепторами на мембранах нейронів, модулюючи таким чином усі функції нейронів, у тому числі їх збудливість. Автори аналізують наявні теоретичні та експериментальні дані останніх років про те, чи є запалення в мозку причиною або наслідком судом і чи пов'язана загибель нейронів з нейрозапаленням, а також обґрунтовують можливі підходи у розробці нових методів і засобів терапії епілепсії, заснованої на таргетному впливі на медіатори запалення.

Ключові слова: центральна нервова система, судомна активність, епілепсія, запалення, цитокіни.

UDC 616.853.9:616.8-002.18

O. A. Kashchenko, O. V. Denisenko, O. V. Onufrienko,
O. A. Shandra

ROLE OF IMMUNE MECHANISMS AND INFLAMMATION IN THE EPILEPSY PATHOGENESIS

Review is devoted to the analysis of modern literature data about of the influence of the immune system on CNS function, including the conditions of inflammatory processes that play an important role in the molecular mechanisms generate seizure activity. It is shown that inflammatory mediators not only cause local inflammation involving immune cells, but also act as "neuromodulators". The perception of their signals is performed by specialized receptors on the membranes of neurons, thereby modulating the function of all neurons, including their excitability. The authors analyze the available theoretical and experimental data of recent years about whether there is inflammation in the brain cause or effect of seizure and is associated the neuroinflammation with neuronal death and they base possible approaches in developing new methods of treatment of epilepsy based on a targeted impact on inflammatory mediators.

Key words: central nervous system, seizure activity, epilepsy, inflammation, cytokines.

*Передплатуйте
і читайте
журнал*



ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

У випусках журналу:

**Передплата приймається
у будь-якому передплатному
пункті**

Передплатний індекс 08205

- ◆ Фундаментальні проблеми медицини та біології
- ◆ Нові медико-біологічні технології
- ◆ Оригінальні дослідження
- ◆ Огляди
- ◆ Інформація, хроніка, ювілеї

УДК 612.5.014

Jan Szczurko, *PhD*,

ТЕОРИЯ, ОТКРЫВАЮЩАЯ НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

По поводу статьи В. Н. Запорожана, А. И. Пономаренко «Механизмы влияния слабого магнитного поля на экспрессию генома: основы физической эпигенетики»

Military University of Technology, Warsaw, Poland

Актуальность проблемы

Современные достижения магнитобиологии показывают безусловное значение магнитных полей, электромагнитных волн в регуляции функциональной активности живых организмов. Многие из этих факторов с успехом используются сегодня в медицинской практике. В этих случаях речь идет, прежде всего, о воздействии достаточно высокой интенсивности, в то время как действие низкоинтенсивных магнитных полей остается мало исследованным. К числу таких воздействий могут быть отнесены «магнитные бури», вызываемые вспышками на солнечной поверхности, колебания геомагнитного поля и многие другие.

Вместе с тем, в работах А. Л. Чижевского, а также других исследований показана связь между колебаниями солнечной активности и эпидемиями чумы, холеры, дифтерии, гриппа и прочих инфекций. В основе подобных закономерностей, по-

видимому, могут находиться как изменения иммунологической реактивности человека, так и некие первичные механизмы, способствующие распространению/повышению вирулентности возбудителей соответствующих заболеваний. Если первый аспект проблемы достаточно разработан — исследованы особенности реакций организма волонтеров при вспышках на солнце, а также в условиях «экранирования» солнечной активности во время солнечных затмений, то вторая часть — активное взаимодействие микроорганизмов и внешних слабых магнитных полей остается без ответа.

Предпосылки формулирования теории взаимодействия геомагнитного поля и деятельности биообъектов путем изменений экспрессии генов

Уже на протяжении более чем тридцати лет школой, возглавляемой академиком В. Н. Запорожаном, успешно разрабатываются вопросы действия

на организм человека электромагнитного излучения низкой интенсивности, а также постоянных и низкочастотных магнитных полей [1–17]. Так, начиная с конца восьмидесятих годов прошлого века, впервые в мировой практике проводились систематические исследования, направленные на выяснение характера эффектов электромагнитного излучения низкой интенсивности крайне высокочастотного (гигагерцового, КВЧ) диапазона. В процессе исследований отрабатывались вопросы оптимизации выявленных лечебных влияний подобного излучения, выполнялась оптимизация режимов и курсов их проведения, а также изучались механизмы развития наблюдаемых эффектов.

Результатом работ в данном направлении явилась стандартизация КВЧ-излучения для применения в клинической практике, формирование принципиально нового подхода в понимании механизма осуществления нетеплового эффекта низкоинтенсивных излучений мил-

лиметрового диапазона на организм человека. Данный аспект, а именно, информационное действие электромагнитного излучения, заслуживает особого внимания, поскольку в последующем произошла его теоретическая и экспериментальная интеграция с биоинформационными процессами, среди которых информационная роль, которую играет генетический код, занимает наиболее важное положение.

Авторами в предварительных исследованиях продемонстрирована роль электрического потенциала вирусных частиц в развитии иммунного ответа и репликации вирусов. На основании этих результатов были осуществлены инновационные разработки по повышению иммуногенности антигена путем модификации электрического заряда антигенных частиц. При этом было показано, что физические свойства циркулирующих вирусов и специфических противовирусных антител могут служить фактором прогноза эпидемической ситуации.

Несмотря на значительное число предпосылок, обозначивших необходимость и актуальность создания единой теории действия слабого электромагнитного поля на живой организм, авторам предстояло ответить на ряд вопросов. Среди прочих принципиально важным было выяснение того, насколько универсальными являются наблюдаемые эффекты влияния электромагнитного излучения (ЭМИ) низкой интенсивности. Проведенные экспериментальные и клинические исследования показали, что благоприятные по своему характеру влияния возникают на уровне регуляторных механизмов иммунной реактивности организма, контроля регенеративных, пролиферативных процессов, синтеза и высвобождения макромолекулярных соединений, а также впервые была показана возможность контроля патологически усиленного

биоэлектрогенеза в структурах мозга. Учитывая подобную универсальность, правильным было предположить, что в ее основе могут находиться некие общие закономерности, а именно: информационное влияние ЭМИ через механизмы регуляции деятельности генетического аппарата клетки.

Однако высокий консерватизм, эволюционно закрепленная защищенность ДНК от всякого рода внешних воздействий позволяли усомниться в отношении того, что именно носитель генетического кода способен воспринимать действие внешних полей. Кроме того, хорошо известно «одностороннее движение» в цепочке ДНК-РНК-белок, и всякое обратное направление развития информационного потока рассматривалось на уровне артефакта, которое, в конечном итоге, влечет за собой повреждение всей системы. Поэтому авторы в построении теории руководствовались конструктивными представлениями о существовании эпигенетических факторов, обуславливающих чувствительность живых структур к подобного рода факторам.

Некоторые представления о механизмах биотропного действия факторов электромагнитной среды

До последнего времени в поиске точки приложения геомагнитного поля, ЭМИ низкой интенсивности возможно было рассматривать несколько основных механизмов. Традиционно для этих целей привлекают три основные концепции, в частности, электромагнитную индукцию, систему, включающую магнетит, и химическую магниторецепцию.

Если речь идет о таком факторе, как постоянное электромагнитное поле (геомагнитное поле), объектом его действия могут быть движущиеся в клетке электрические заряды. Причем результатом подобного влияния может быть, прежде всего, из-

менение траектории движения заряженных частиц. В этом отношении следует ожидать, в первую очередь, значительного усложнения функция ионных каналов — движение ионов происходит не по прямой и поэтому возрастает сила трения иона о стенку канала. Учитывая первостепенное значение ионных каналов в контроле возбудимости нейронов, мышечной и железистой ткани, указанные структуры в первую очередь изменяют свою функцию в условиях действия внешних магнитных полей. Кроме того, вместе с изменением траектории движения ионов меняется и характер внутриклеточного перемещения по микроканальцам и микротубулам электролитов эндоплазматического ретикулума. Поэтому результатом относительно непродолжительной экспозиции (несколько часов) головного мозга экспериментального животного к действию бытового магнита индуктивностью 30–50 мТл являются отек и дегенерация нейронов. Можно полагать, таким образом, что механизмы индукции весьма существенны в спектре действия слабых магнитных полей на биообъекты.

Следует также заметить, что проблемы индуктивных изменений клеточной активности усложняются в связи с тем, что сами движущиеся (по новым траекториям) ионы являются источником локальных электромагнитных полей, которые могут выступать в качестве самостоятельного системообразующего фактора. Подобные локальные клеточные поля рассматриваются как факторы регуляции механизмов роста и развития многоклеточных организмов (начиная с зиготы), факторов, обеспечивающих дифференцировку стволовых клеток в ситуации, когда эти клетки помещены в «деформированное» в связи с заболеванием электромагнитное окружение.

Вторая гипотеза — гипотеза магнетита как механизма маг-

нитовосприимчивости состоит в том, что кристаллы магнитных минералов магнетита (Fe_3O_4) обеспечивают физическую основу для магнитовосприятия. Подобные соединения обнаруживаются во многих живых организмах, начиная с бактерий, в связи с чем некоторые из них демонстрируют способность перемещаться вдоль силовых линий магнитного поля.

Наконец, наиболее точной предпосылкой формулирования теории авторами был поиск ответа на вопрос: существуют ли магниточувствительные химические реакции? Да, известно, что некоторые химические реакции с участием свободных радикалов могут быть существенно модулированы под влиянием магнитного поля. Но реакции, которые лучше всего поняты, требуют полей гораздо более сильных, чем поле Земли. Активные области «спиновой химии» сейчас включают в себя исследования по выяснению того, могут ли поля геомагнитной силы давать такой же эффект, и если да, то каким образом. Как раз ответ на данный вопрос и представляет собой ключевой момент нового научного подхода, созданного авторами теории.

Речь идет об анализе и роли белков семейства криптохромов в формировании магниточувствительности.

Криптохромы

Участвуя в регуляции светозависимых процессов онтогенеза у растений, криптохромы также, по-видимому, осуществляют контроль над проявлением циркадных ритмов у высших эукариот. Светосборщиком (акцептором фотонов синей части спектра) выступает соединение фолиевой кислоты, обладающее коферментной активностью 5, 10-метенилтетрагидрофолиевая кислота (5,10-метенил-ТГФК), после чего энергия передается на молекулу флавина, выполняющего в активном центре роль редокс-агента. Крип-

тохромы относятся к классу ДНК-фотолиаз, ферментов, катализирующих фоторепарацию поврежденной ультрафиолетом ДНК.

При осуществлении магниторецепторной функции криптохромы работают «в паре» со свободными радикалами, образующимися в процессе жизнедеятельности клетки, создавая на основе этого взаимодействия возможность детекции магнитных полей слабой индукции. Очевидно, что двойственная роль свободных радикалов, как и в процессах фагоцитоза, апоптоза, в конечном счете старения организма, также включает дополнительную функцию магниточувствительности. Интересно, что обладающие цитостатическим действием антитаболиты фолатов (метотрексат и др.) широко применяют в терапии онкозаболеваний.

Криптохромы у перелетных птиц сосредоточены в клетках сетчатки, которые демонстрируют высокий уровень нейронной активности, когда птицы ориентируются в магнитном поле. Кроме того, эти клетки сетчатки связаны с областью переднего мозга, известной как кластер N, и разрушение кластера N нарушает магнитную ориентацию без ущерба для других типов навигационного поведения.

Важно заметить, что указанная способность криптохромов поглощать фотоны именно синей части спектра является весьма примечательна с точки зрения контроля навигации, поскольку данные лучи имеют высокую степень рассеивания и роль их на высоте полета птицы должна возрастать. Эти белки могут выполнять, по-видимому, функцию «детекторов высоты» наряду с функцией «детекторов направления», реализуемой за счет светозависимой магниточувствительности. Существенно важно, что криптохромы обнаружены практически во всех живых существах, включая растительный мир, бакте-

рии, а также вирусы, что ставит под сомнение исключительную их роль в навигации птиц. Или же, напротив, показывает универсальное значение навигации как таковой для многих живых существ.

Магниточувствительность и хроноритмы биообъектов

Опыты на мушках дрозофилах показывают, что в условиях активации криптохромов применением освещения в голубой части спектра постоянное магнитное поле способно замедлить ход «внутренних часов» мушек. Причем эффект был дозозависимым, т. е. определялся величиной индукции и временем экспозиции внешнего магнитного поля, что проявлялось только в условиях дополнительного освещения. Генетические дефекты выработки криптохромов лишали мушек возможности реагировать на подобного рода воздействия.

Приведенные результаты подтолкнули авторов теории к мысли о возможном прямом регулирующем геном влиянии магниторецепторов — криптохромов на деятельность генома, регулируя его активность прежде всего на уровне генов, задействованных в контроле хроноритмов. Действительно, последующее рассмотрение экспрессии белков протеинового комплекса, играющего роль фактора транскрипции для многих генов иммунного ответа, — NF- κ B. Причем данные белки, как оказалось, имеют существенное значение не только в формировании циклических изменений иммунологической реактивности, но и принимают деятельное участие в регуляции синтеза мРНК вируса гриппа. Именно экспрессия данного регуляторного белка подвержена колебаниям в связи с изменениями геомагнитного поля, реализующегося через систему белков семейства криптохромов.

Данный момент является ключевым в разработанной авторами теории и логично уя-

зывает между собой все необходимые элементы в их тесном функциональном взаимодействии. Причем фундаментальный характер функциональных блоков теории — хроноритмы, эпигеномная регуляция, фото-зависимая магниточувствительность биообъектов разного уровня организации — свидетельствует об общебиологическом характере разрабатываемых научных представлений.

Новым, ранее неучитываемым фактором внешней среды, который существенно важен для реализации воздействий магнитных полей в процессах распространения вирусных заболеваний (авторы рассматривают пример гриппозной инфекции) можно считать действие световых волн, специфически поглощаемых криптохромами на длине волны синей части спектра. В этих условиях под влиянием указанной части спектра светового излучения происходит повышение магниточувствительности организма. Подобное взаимодействие напоминает принцип работы магнитно-резонансного томографа: на фоне действия постоянного магнитного поля возникает специфическое поглощение/излучение электромагнитной энергии на уровне отдельных ядер химических элементов. То есть, для того, чтобы образец «ответил» на внешнее воздействие, в данном случае — специфически абсорбировал квант электромагнитной энергии, его необходимо поместить в постоянное поле достаточно высокой индукции. Не правда ли — то же самое, что делают криптохромы, но, что называется, с точностью до наоборот? Данная аналогия была проведена авторами уже после описания самого открытого ими феномена и на физическом уровне явлений доказывает справедливость приводимых авторами теоретических построений.

Следует заметить, что подобная аналогия показывает весьма значимые перспективы

комбинированного применения КВЧ и постоянных магнитных полей, что, по-видимому, позволит получить высокоточные регуляторные эффекты в отношении активности генома.

Перспективы применения разработанной теории

Результатом работы фактически является открытие биофизической эпидемиологии, или «магнитоэпидемиологии», как новой дисциплины, раздела, который изучает соответствующие взаимодействия факторов окружающей среды, действие которых приводит к возникновению и распространению эпидемий инфекционных заболеваний. Кроме того, данное направление в более широком смысле нацелено на пересмотр существующих представлений в системе «биологический объект — электромагнитная среда».

В контексте созданного направления речь может идти о высокоселективных регуляторных эффектах колебаний параметров магнитного поля в условиях применения дополнительного освещения источниками синего света. Прделанная авторами работа открывает принципиально новые возможности в области контроля клеточного электромагнитного поля, в частности, поля стволовых клеток с расширением сферы применения данной технологии. Кроме того, первичные воздействия могут выступать в качестве самостоятельных методов лечения многих заболеваний.

С открытием механизмов эпигеномного геомагнитного контроля работы генома возникает перспектива программирования организма на этапе его эмбрионального развития в виде своеобразного «ознакомления» с определенными видами слабых магнитных полей. Данный подход напоминает в некоторой мере феномен иммунологической толерантности Медавара — Бернетта и может, как показывают результаты предварительных исследований, обес-

печить как повышенную чувствительность, так и устойчивость организма к действию факторов электромагнитной природы в постнатальном периоде. В частности, в ближайшее время речь может идти о создании высокочувствительных животных к детекции предвестников землетрясений, представляющих собой колебания электромагнитного поля импульсной природы, программировании организма на высокую степень иммунологической резистентности и др.

Таким образом, сегодня мы имеем возможность по-новому взглянуть на роль организма с точки зрения его «физического» устройства. Не секрет, что физическая модель организма человека является более полной, чем «химическая» модель, созданная в прошлом веке и доминирующая до сих пор. Благодаря разработанному авторами подходу следует ожидать освоения современной медицинской квантового уровня реализации ее возможностей.

Доказательная база статьи и теории в целом построена весьма убедительно, а то, что речь идет именно о слабых воздействиях электромагнитных волн, магнитных полей следует из большого числа проведенных ранее исследований, в основе которых лежит использование излучения КВЧ-диапазона. Сегодня уже известно, что именно данный диапазон является «информационным», соответствует частоте реликтового излучения Вселенной, специфически абсорбируемого оксидом азота, от активированной молекулы которой, по-видимому, возникла жизнь.

Не секрет, что сегодня происходит спонтанное ослабление геомагнитного поля, и значение исследований действия слабых магнитных полей на организм человека, таким образом, увеличивается. Поэтому актуальность положений созданной авторами теории сегодня, несомненно, возрастает, а сама

предлагаемая система научных взглядов, хочется верить, будет иметь удачную судьбу и приведет в ближайшее время к ряду открытий, имеющих существенно важный как общебиологический, так и практический характер.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Запорожан В. Н.* ВЛОК коррекция нарушений центральной и периферической гемодинамики у беременных с ОПГ-гестозом // В. М. Запорожан, С. В. Хаскина, Н. Н. Низова // *Нові технології у навчальному процесі, теоретичній та клінічній медицині.* – О. : Чорномор'я, 1989. – С. 82–84.

2. *Запорожан В. М.* Комбінована з електромагнітним випромінюванням корекція основних регуляторних систем організму при доброякісних пухлинах яєчників / В. М. Запорожан, В. В. Беспоясна, Р. В. Соболев // *Педіатрія, акушерство та гінекологія.* – 1997. – № 1. – С. 78–82.

3. *Запорожан В. М.* Комплексне кріохірургічне посвідання з КВЧ-впливом лікування гіперпластичних процесів матки / В. М. Запорожан, В. В. Беспоясна // *ПАГ.* – 1994. – № 1. – С. 60–61.

4. *Запорожан В. Н.* Влияние КВЧ-воздействия на состояние иммунной системы / В. Н. Запорожан, О. В. Хаит, Т. Б. Реброва // *Вопросы использования электромагнитных излучений малой мощности крайне высоких частот (миллиметровые волны) в медицине.* – Ижевск : Удмуртия, 1991. – С. 181–206.

5. *Запорожан В. Н.* Влияние физико-химических факторов *in vitro* на гормонодепонирующую способность эритроцитов человека / В. Н. Запорожан, А. И. Гоженко, С. И. Долматов // *Проблемы эндокринологии.* – М., 2001. – Т. 47, № 5. – С. 41–43.

6. *Запорожан В. Н.* Влияние электромагнитного излучения в мм диапазоне на показатели клеточного иммунитета после радикальной операции у больных раком тела матки / В. Н. Запорожан, С. А. Гешелин, О. В. Хаит // *Миллиметровые волны в медицине:* сб. статей. – М., 1991. – Т. 1. – С. 105–109.

7. *Запорожан В. Н.* Вопросы использования электромагнитных излучений малой мощности крайне высоких частот (мм волн) в медицине / В. Н. Запорожан, П. Я. Гапонюк, М. Б. Голант // *Вопросы использования электромагнитных излучений малой мощности крайне высоких частот (миллиметровые волны) в медицине.* – Ижевск: Удмуртия, 1991. – С. 44–47.

8. *Запорожан В. Н.* Магнитотерапия в акушерстве и гинекологии / В. Н. Запорожан, В. К. Чайка, В. В. Грищенко // *Нетрадиционные методы лечения в акушерстве и гинекологии.* – К. : Здоров'я, 1996. – С. 35–44.

9. *Запорожан В. Н.* Применение КВЧ-терапии у больных гинекологического профиля / В. Н. Запорожан, В. В. Беспоясна, В. В. Бубнов // *Миллиметровые волны в биологии и медицине.* – М., 1993. – № 2. – С. 79.

10. *Влияние* электромагнитного поля низкой интенсивности на генераторы возбуждения в коре головного мозга / В. Н. Запорожан, Л. С. Годлевский, В. Н. Низов, Т. Б. Реброва // *Миллиметровые волны в медицине.* – М., 1991, – Т. 1. – С. 257–264.

11. *Ponomarenko A. I.* The practical value of the influenza antibodies electrokinetic potential determination / A. I. Ponomarenko, G. S. Skripchenko // *Abstracts of the 13th European Immunology Meeting 22–25 June 1997, Amsterdam, The Netherlands. Immunology letters.* – 1997. – Vol. 56, N 1/3. – P. 305.

12. *Zaporozhan V. N.* Application of short-wave therapy in complex treatment for endometrial cancer / V. N. Zaporozhan, O. V. Khait, V. V. Bespoyasnaya // *European J. of Gynaecological Oncology.* – 1993. – N 14 (4). – P. 296–301.

13. *Zaporozhan V. N.* Short-wave therapy application in the complex treatment of benign and malignant uterine tumors / V. N. Zaporozhan, O. V. Khait, T. B. Rebrova // *Microwaves in medicine'91: International scientific meeting: digest of papers.* – Belgrad, 1991. – P. 101–102.

14. *Zaporozhan V. N.* Evidences of regulatory and signalling role of electromagnetic fields in biological objects (review of literature and own studies) / V. N. Zaporozhan, A. I. Ponomarenko // *Proceedings of the 4-th WSEAS Conference BIO-08, Canary Islands, 2008, 5 pages.* – <http://www.wseas.us/e-library/conferences/2008/tenerife/CD-BC/paper/BC07.pdf>.

15. *Zaporozhan V.* Mechanisms of Geomagnetic Field Influence on Gene Expression Using Influenza as a Model System: Basics of Physical Epidemiology / V. Zaporozhan, A. Ponomarenko // *International Journal of Environmental Research and Public Health.* – 2010. – Vol. 7, N 3. – P. 938–965.

16. *Zaporozhan V. N.* The influence of low-intensity electromagnetic radiation of extremely high frequency upon experimental focal epileptic syndrome / V. N. Zaporozhan, L. S. Godlevsky, S. L. Tsevelev // *China J. Modern Medicine.* – 2012. – Vol. 21, N 27. – P. 3331–3334.

17. *Zaporozhan V.* Field Nature of Life / V. Zaporozhan, A. Ponomarenko // *Conference Paper.* April, 2012 DOI: 10.13140/2.1.2143.0566 Conference: The First International Conference on Radiation and Dosimetry in Various Fields of Research, At Nis, Serbia, April 25–27th, 2012.

Поступила 18.10.2016

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Л. С. Годлевский

УДК 612.5.014

Jan Szczurko

ТЕОРИЯ, ОТКРЫВАЮЩАЯ НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Рассмотрены основные механизмы взаимодействия слабых магнитных полей и биообъектов с учетом выдвинутого в последнее время положения о ведущей роли криптохром-зависимых влияний магнитного поля на генетический аппарат клетки. Критически проанализирована возможность регуляторных влияний слабых магнитных полей, электромагнитного излучения низкой интенсивности на хроноритмы организмов разного уровня организации, осуществляемые на уровне регуляции активности отдельных генов. Приведены основные приоритетные положения авторов теории, составляющее фактический базис развиваемого инновационного фундаментального направления — физической эпидемиологии.

Ключевые слова: геомагнитное поле, электромагнитные волны слабой интенсивности, криптохромы, геном, хроноритмы, эпидемиология.

UDC 612.5.014

Jan Szczurko

THEORY WHICH DISCOVERS NEW POSSIBILITIES

Main mechanisms of interaction between weak magnetic fields and biological objects are considered in the article. This interaction is analyzed on the basis of the role of cryptochrome-dependent mechanisms of the influence of magnetic field upon cell's genome, which have been discovered last time. The principal possibility on the genes-dependent regulatory influences of both weak magnetic fields and electromagnetic irradiation of low intensity upon chronorhythms of organisms with different level of organization have been critically investigated. The main priority statements which are postulated by authors of the theory, and which are based on research data are attracted for the discussion. Hence, physical epidemiology as a new fundamental and innovative direction of science development is stressed.

Key words: geomagnetic field, electromagnetic waves of low intensity, cryptochromes, genomes, chronorhythms, epidemiology.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ для журналу «Досягнення біології та медицини»

Звертаємо увагу авторів на те, що публікація матеріалів у журналах «Одеський медичний журнал» і «Досягнення біології та медицини», які видаються Одеським національним медичним університетом, — платна. Оплата здійснюється після рецензування статей та схвалення їх до друку, про що авторів повідомляють додатково.

З питань сплати за публікацію статей та довідок про їх надходження й опрацювання просимо звертатися до Віри Григорівни Ліхачової за тел. +38 (048) 728-54-58 (р.), +38 (097) 977-23-31 (м.), e-mail: vera@odmu.edu.ua.

Копію квитанції про сплату слід надсилати поштою на адресу: Одеський національний медичний університет, редакція журналу (назва журналу), Валіховський пров., 2, м. Одеса, 65082 — або передавати на факс +38 (048) 723-22-15 для В. Г. Ліхачової.

До розгляду приймаються статті, які відповідають тематиці журналу й нижченаведеним вимогам.

1. Стаття надсилається до редакції у двох примірниках, підписаних усіма авторами. Вона супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, а для вітчизняних авторів також експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію. До неї на окремому аркуші додаються відомості про авторів, які містять вчене звання, науковий ступінь, прізвище, ім'я та по батькові (повністю), місце роботи та посаду, яку обіймає автор, адресу для листування, номери телефонів і факсів.

Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публікувалися, автор повинен надати дозвіл на їх публікацію кожної з цих організацій.

Автори повинні повідомити, для якої рубрики (розділу) призначена стаття. Основні рубрики (розділи) журналу: «Фундаментальні проблеми медицини та біології», «Нові медико-біологічні технології», «Оригінальні дослідження», «Огляди», «Інформація, хроніка, ювілеї». Докладніше про зміст рубрик (розділів) читайте на 3-й сторінці обкладинки.

2. Редакція віддає перевагу одноосібним роботам і роботам, виконаним невеликим колекти-

вом авторів (2–3). У першу чергу друкуються статті передплатників журналу, а також замовлені редакцією.

Не приймаються до розгляду статті, що вже були надруковані в інших виданнях, а також роботи, які за своєю сутністю є переробкою опублікованих раніше статей і не містять нового наукового матеріалу або нового наукового осмислення вже відомого матеріалу. За порушення цієї умови відповідальність цілковито покладається на автора.

3. Мова статей — українська для вітчизняних авторів, російська для авторів з інших країн СНД.

4. Матеріал статті повинен бути викладеним за такою схемою:

- а) індекс УДК;
- б) ініціали та прізвище автора (авторів), науковий ступінь;
- в) назва статті;
- г) повна назва установи, де виконано роботу;
- д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями;
- е) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;
- ж) виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття;
- з) формулювання цілей статті (постановка завдання);
- и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;
- к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розвідок у даному напрямку;
- л) література;
- м) два резюме — мовою статті й англійською обсягом до 800 друкованих літер кожне за такою схемою: індекс УДК, ініціали та прізвище автора (авторів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

5. Обсяг оригінальних та інших видів статей не повинен перевищувати 8 машинописних сторінок, оглядів — 10, коротких повідомлень — 2.

Зауважуємо: загальний обсяг містить усі елементи публікації, тобто заголовні дані, власне статтю чи повідомлення, перелік літератури, ре-

зюме, ключові слова, таблиці (не більше трьох), графічний матеріал (не більше двох рисунків або фото) тощо, крім відомостей про авторів. Але вільна площа окремих аркушів, на яких вміщено невеликі таблиці, рисунки та ін., із загально-го підрахунку вилучається.

6. Текст друкують на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого — 1 см), сторінка тексту повинна містити не більше 32 рядків по 64 знаки в рядку.

У статтях повинна використовуватися міжнародна система одиниць СІ.

Хімічні та математичні формули вдрукують або вписують. Структурні формули оформляють як рисунки. У формулах розмічають: малі та великі літери (великі позначають двома рисками знизу, малі — двома рисками зверху простим олівцем); латинські літери підкреслюють синім олівцем; грецькі літери обводять червоним олівцем, підрядкові та надрядкові цифри і літери позначають дугою простим олівцем.

До розгляду приймаються лише статті, виконані з використанням комп'ютерних технологій. При цьому до матеріалів на папері обов'язково додають матеріали комп'ютерного набору та графіки на дискеті — теж у двох примірниках. Текст слід друкувати шрифтом Times New Roman (Times New Roman Cyr) 14 пунктів через півтора інтервалу й зберігати у файлах форматів Word for Windows або RTF (Reach Text Format) — це дозволяє будь-який сучасний текстовий редактор.

Не слід імпортувати у текст ніякі об'єкти: таблиці, графіки, рисунки тощо.

7. Таблиці можна створювати лише засобами того самого редактора, який застосовано для набору основного тексту. Їх слід друкувати на окремих сторінках; вони повинні мати нумерацію та назву.

8. Графічний матеріал може бути виконаним у програмах Excel, MS Graph і поданим у окремих файлах відповідних форматів, а також у форматах TIF, CDR або WMF. При цьому роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми) повинна бути 300–600 dpi B&W, напівтонових (фотографії та ін.) 200–300 dpi Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічних оригіналів — 5,5; 11,5 та 17,5 см.

Рисунки та підписи до них виконують окремо і подають на окремому аркуші. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід указати його номер і назву статті, а в разі необхідності позначити верх і низ.

Відповідні місця таблиць і рисунків потрібно позначити на полях рукопису. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

9. Список літератури оформлюється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006, а скорочення слів і словосполучень — відповідно до ДСТУ 3582-97 та ГОСТ 7.12-93 і 7.11-78.

Звертаємо увагу авторів на те, що оформлення списку літератури за новим ДСТУ суттєво відрізняється від попереднього. Для тих, хто не має доступу до повного тексту ДСТУ, на сайті Одеського національного медуніверситету наведено приклади оформлення бібліографічних записів. Доступ за посиланням <http://odmu.edu.ua/index.php?v=1179>.

Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках — більш ранні публікації. В оригінальних роботах цитують не більше 10 джерел, а в оглядах — до 30. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

У рукопису посилання на літературу подають у квадратних дужках згідно з нумерацією за списком літератури. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї у тексті статті. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються за хронологічним порядком.

На кожену роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису.

10. Редакція залишає за собою право рецензування, редакційної правки статей, а також відхилення праць, які не відповідають вимогам редакції до публікацій, без додаткового пояснення причин. Рукописи авторам не повертаються.

З метою підвищення відповідальності рецензента за рекомендовану працю під статтею вказуються його науковий ступінь, вчене звання, ініціали та прізвище, за винятком статей, представлених членами НАН і відомчих академій України.

11. Статті, відіслані авторам для виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання. В авторській коректурі допустиме виправлення лише помилок набору.

12. Статті треба надсилати за адресою: Редакція журналу «Досягнення біології та медицини», Одеський національний медичний університет, Валіховський пров., 2, Одеса, 65082, Україна.

Редакційна колегія

DOSÂGNENNÂ BÌOLOGÌÌ ta MEDICINI

SCIENTIFIC JOURNAL

Founders

The National Academy of Sciences of Ukraine
The National Academy of Medical Sciences of Ukraine
The Odessa National Medical University

Editor-in-chief

Academician of the NAMS of Ukraine,
the Ukraine State Prize Winner V. M. ZAPOROZHAN

Science Editor

MD, professor L. S. GODLEVSKY

Executive Secretary

MD, professor P. B. ANTONENKO

Editorial Board

P. B. Antonenko, Yu. I. Bazhora, L. S. Godlevsky, V. V. Godovan, A. I. Gozhenko,
M. Ya Golovenko, V. G. Dubinina, D. I. Zabolotnyy, O. O. Zelinskyy, M. A. Kashtalyan,
V. Y. Kresyun, A. P. Levytskyy, O. O. Mardashko, M. S. Regeda, Yu. G. Romanova,
A. S. Son, O. O. Starets, O. A. Shandra, T. O. Filipova

Editorial Council

S. A. Andronati (Odesa), G. M. Butenko (Kyiv), D. D. Zerbino (Lviv),
Aneliya Dimitrova Klisarova (Bulgaria), V. M. Kovalenko (Kyiv),
M. M. Korda (Ternopil), V. A. Kordyum (Kyiv), O. O. Kryshtal (Kyiv),
Jose Alejandro Madrigal (Great Britain), O. G. Reznikov (Kyiv),
A. M. Romanenko (Kyiv), M. D. Tronko (Kyiv), Ralf Huss (Germany),
V. F. Chekhun (Kyiv)

Журнал

ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

- ▶ **проблемні статті з нових медико-біологічних технологій**
 - * технології створення нових лікарських засобів, вакцин, діагностикумів
 - * біотехнології в лабораторній практиці
 - * діагностичні, лікувальні та профілактичні технології

- ▶ **оригінальні дослідження — результати пріоритетних робіт, що вносять суттєвий вклад у розвиток медицини та біології**

- ▶ **статті з фундаментальних проблем медицини та біології**
 - * молекулярної біології та генетики
 - * біології та біофізики клітин
 - * фізіології, біохімії та морфології людини
 - * експериментальної та клінічної фармакології та патофізіології
 - * нові досягнення в галузі вивчення етіології та патогенезу захворювань
 - * сучасні досягнення в діагностиці, профілактиці та лікуванні захворювань

- ▶ **огляди з сучасних актуальних проблем біології та медицини**

- ▶ **проблеми доказової, трансляційної та персоналізованої медицини**

- ▶ **інформація, хроніка, ювілеї**