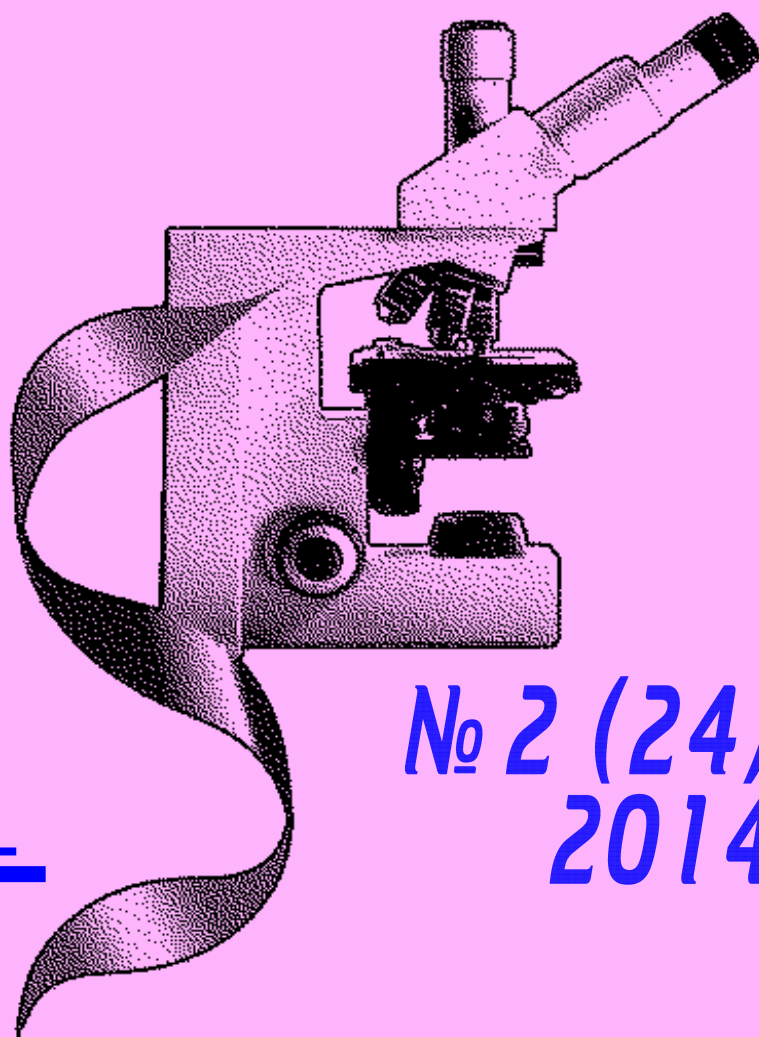


# ДОСЯГНЕННЯ Д БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ



№ 2 (24)  
2014

# ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ

## *Засновники*

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

## *Головний редактор*

**В. М. Запорожан**

## *Редакційна колегія*

П. Б. Антоненко (*відповідальний секретар*), Ю. І. Бажора, Л. С. Годлевський (*заст. гол. редактора*), В. В. Годован, М. Я. Головенко, А. Г. Гулюк, В. Г. Дубініна, О. О. Зелінський, О. В. Зубаренко, М. А. Кашталъян, В. Й. Кресюн (*заст. гол. редактора*), А. П. Левицький, О. О. Мардашко, А. С. Сон, О. А. Шандра

## *Редакційна рада*

С. А. Андронаті (Одеса), Г. М. Бутенко (Київ), Д. Д. Зербіно (Львів),  
В. М. Казаков (Донецьк), Анелія Дімітрова Клісарова (Болгарія),  
Г. В. Книшов (Київ), В. М. Коваленко (Київ), В. А. Кордюм (Київ),  
Жозе Алехандро Мадрігал (Велика Британія), О. О. Мойбенко (Київ),  
О. Г. Резніков (Київ), А. М. Романенко (Київ), М. Д. Тронько (Київ),  
Чіттур Мохаммед Хабібурлла (Індія), Ральф Хусс (Німеччина),  
В. Ф. Чехун (Київ)

№ 2 (24) 2014

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

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**

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

Свідоцтво про реєстрацію  
**КВ № 5610**

Передплатний індекс 08205

Підписано до друку 17.12.2014.  
Формат 60x84/8. Папір письмовий.  
Обл.-вид. арк. 13,0.  
Тираж 150 пр. Зам. 1798.

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

АЛЬТЕРНАТИВНІ ШЛЯХИ МЕТАБОЛІЗМУ ВУГЛЕВОДІВ У М'ЯЗОВІЙ ТКАНИНІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН О. О. Мардашко, Г. Ф. Степанов .....	4
ДИНАМІКА ЗМІНИ АКТИВНОСТІ М'ЯЗІВ ЩУРІВ ЗА УМОВ СУБАРАХНОЇДАЛЬНОЇ КРОВОТЕЧІ ПІД ВПЛИВОМ ПАТОГЕНЕТИЧНО ОРІЄНТОВАНОЇ КОМПЛЕКСНОЇ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ О. В. Петелкакі .....	7
ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЦИАНОБАКТЕРИЙ ОЗЕР УКРАИНСКОГО ПРИДУНАВЬЯ Л. И. Ковальчук, А. В. Мокиенко, Д. А. Нестерова .....	10
ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ У СИСТЕМІ ОКСИДУ АЗОТУ І ГЛУТАТІОНУ В ГОЛОВНОМУ МОЗКУ ТВАРИН ПРИ ГОСТРІЙ ЦЕРЕБРАЛЬНІЙ ІШЕМІЇ С. А. Моргунцова .....	14
ДОСЛІДЖЕННЯ МЕХАНІЗМІВ РЕАКТИВНОСТІ МОЗКУ ЩУРІВ ЩОДО СУДОМНИХ ВПЛИВІВ ПРОТЯГОМ БЕЗСУДОМНОГО ПЕРІОДУ ПІКРОТОКСИН- І ПІЛОКАРПІН-ІНДУКОВАНИХ СУДОМ Л. М. Карпов, М. М. Топал .....	18
ВПЛИВ АТРОПІНУ НА ХРОНОТРОПНУ ФУНКЦІЮ СЕРЦЯ ПІД ЧАС ОПЕРАНТНИХ ЇЖОДОБУВНИХ РУХІВ У ЩУРІВ Т. В. Бузика, О. В. Власенко, І. Л. Рокунець, О. В. Довгань, А. В. Ваколюк .....	24



Одеса  
Одеський медуніверситет  
2014

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

## Оригінальні дослідження

---

СТАН ФУНКЦІЇ ЗОВНІШНЬОГО ДИХАННЯ ПРИ ВИКОРИСТАННІ БРОНХОЛІТИЧНОЇ НЕБУЛАЙЗЕРНОЇ ТА ЛАЗЕРНОЇ ТЕРАПІЇ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ, ПОЄДНАНУ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ А. В. Місюна .....	28
ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ МЕТОДУ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ Н. В. Кресюн .....	31
УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПОДХОДОВ К ДИАГНОСТИКЕ И ПРОФИЛАКТИКЕ СОВРЕМЕННЫХ ПРОБЛЕМ ФОРМИРОВАНИЯ ЗДОРОВОГО ОБРАЗА ЖИЗНИ НА ПРОМЫШЛЕННЫХ ПРЕДПРИЯТИЯХ Н. В. Пац .....	36
КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ В РАЗЛИЧНЫХ УСЛОВИЯХ ФАРМАКОТЕРАПИИ Т. Н. Муратова .....	41
АНАЛІЗ ЗАГАЛЬНИХ РІВНІВ ЗАХВОРЮВАНОСТІ ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ ЗБРОЙНИХ СИЛ ЗА 2009–2013 рр. І. В. Гуценко, В. В. Косарчук, О. Ю. Чергава, В. В. Бабієнко .....	48
ДИНАМІКА ДЕЯКИХ ПОКАЗНИКІВ ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ПІД ВПЛИВОМ КОМБІНОВАНОГО АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОГО ЛІКУВАННЯ ІЗ ПОЄДНАНИМ ЗАСТОСУВАННЯМ НЕЙРОЛЕПТИКА СУЛЬПІРИДУ Ю. М. Пришляк .....	51
РЕЗУЛЬТАТИ КОМПЛЕКСНОГО БАКТЕРІОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ВМІСТУ ПІХВИ ЗА УМОВ БАКТЕРІАЛЬНОГО ВАГІНОЗУ О. А. Грузевський, М. П. Владимірова .....	54
ВИКОРИСТАННЯ ЛАРИНГЕАЛЬНОЇ МАСКИ ДРУГОГО ПОКОЛІННЯ I-GEL В АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОМУ ЗАБЕЗПЕЧЕННІ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ З ВИСОКИМ РИЗИКОМ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ УСКЛАДНЕНЬ О. О. Тарабрін, А. Л. Бобир .....	58

## Огляди

---

ПАТОГЕННІ ВЛАСТИВОСТІ ПРЕДСТАВНИКІВ РОДУ <i>VIBRIO</i> ТА ЇХ РОЛЬ У ВИНИКНЕННІ ГОСТРИХ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЙ О. В. Петренко .....	65
--	----

ПОРУШЕННЯ КОГНІТИВНИХ ПРОЦЕСІВ І ПАМ'ЯТІ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗІ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНІ ШЛЯХИ ЇХ КОРЕКЦІЇ І. В. Сімонова, О. К. Ярош .....	72
---	----

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ ДЛЯ ЖУРНАЛУ «ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ ТА МЕДИЦИНИ» .....	81
--	----

### **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.), +38 (099) 490-79-29 (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 30.10.2014 р.*

#### **До відома авторів!**

Постановою Президії ВАК України від 27 травня 2009 р. № 1–05/2 журнал «Досягнення біології та медицини» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт із медицини та біології.

**Передплатний індекс 08205**

УДК 616.876.616-055.6:577.122:616-092.4

О. О. Мардашко, д-р. біол. наук, проф.,  
Г. Ф. Степанов, канд. мед. наук, доц.

## АЛЬТЕРНАТИВНІ ШЛЯХИ МЕТАБОЛІЗМУ ВУГЛЕВОДІВ У М'ЯЗОВІЙ ТКАНИНІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН

*Одеський національний медичний університет*

Значна кількість енергії, необхідної для м'язового скорочення, отримується у результаті аеробного або анаеробного окиснення вуглеводів, причому переважна роль кожного з них залежить від виду м'язової тканини й умов, у яких перебуває організм. Особливий інтерес викликають місце гліколітичного субстратного фосфорилування в енергозабезпеченні міокарда та скелетних м'язів, взаємозв'язки термінальної ділянки гліколізу і завершального етапу циклу трикарбонових кислот (ЦТК), ролі їх метаболітів і конкуренції ферментів за цитоплазматичний НАДН+Н<sup>+</sup> і у транспорті відновлених еквівалентів із саркоплазми в мітохондрії.

Установлено, що лише близько 10 % лактату, що утворився в м'язах, виводиться течією крові, а видалення лактату з м'язів відбувається, головним чином, за рахунок ресинтезу глікогену з лактату [1; 2]. Оскільки піруваткіназна реакція є необоротною, то участь лактату й пірувату в ресинтезі вуглеводів здійснюється через низку додаткових реакцій, і в м'язовій тканині такими реакціями можуть бути НАДФ-залежна малатде-

гідрогеназа, що каталізує взаємоперехід пірувату в малат, і фосфоенолпіруваткарбоксікіназа (ФЕПКК), що забезпечує синтез початкового продукту глюконеогенезу фосфоенолпірувату з оксалоацетату [3]. Гліколіз і глюконеогенез тісно взаємозалежні, тому що продукти реакцій одного процесу є субстратами для іншого і регуляція зв'язку між гліколізом і глюконеогенезом може здійснюватися шляхом оборотного перемикання потоку проміжних продуктів з одного шляху на інший [4]. Однак не з'ясовано, у чому полягають особливості взаємозв'язку термінальної ділянки гліколізу, завершального етапу ЦТК і початкової ланки глюконеогенезу в міокарді й скелетних м'язах експериментальних тварин, оскільки катаплеротичні й анаплеротичні реакції в м'язовій тканині впливають на енергетичний обмін усього організму.

### Матеріали та методи дослідження

Для визначення біохімічних показників серце і передню групу м'язів стегна білих шурів гомогенізували і піддавали диференційованому центрифугуван-

ню [5]. Для ензиматичних досліджень використовували мітохондрії та мітохондріальний супернатант. Для виявлення вмісту біосубстратів у тканинах їх занурювали у рідкий азот, депротейнували 0,6 н хлорною кислотою. Осад білка відокремлювали центрифугуванням протягом 15 хв при 3000 g. Загальну кількість білка у м'язах, печінці та крові визначали спектрофотометричним біуретовим методом [5].

Активність піруваткінази (ПК), лактатдегідрогенази (ЛДГ) і ФЕПКК визначали спектрофотометричним методом [4]. Ізоферментний спектр ЛДГ виявляли за допомогою електрофорезу у поліакриламідному гелі [6] та денситометрували.

*Визначення активності НАД-залежної малатдегідрогенази (НАД-МДГ).* Оскільки НАД-МДГ каталізує взаємоперетворення малату в оксалоацетат, то вивчали активність як у напрямку малат-оксалоацетат (пряма реакція), так і у напрямку оксалоацетат-малат (зворотна реакція).

*Виявлення активності НАДФ-залежної малатдегідрогенази (НАДФ-МДГ).* НАДФ-МДГ каталізує взаємоперетворення ма-



Активність ферментів гліколізу і глікогеногенезу та вміст метаболітів у тканинах тварин, n=10

Ферменти і метаболіти	Стат. показ.	Міокард	Скелетний м'яз
Піруваткіназа, нмоль/(мг білка·хв)	M±m	97,0±5,0	282,0±15,0*
Лактатдегідрогеназа, нмоль/(мг білка·хв)	M±m	1542,0±76,0	2060,0±94,0*
Фосфоенілпіруваткарбоксікіназа, нмоль/(мг білка·хв)	M±m	17,73±1,15	56,54±1,98*
Лактат, нмоль/г тканини	M±m	2768,0±191,0	3327,0±165,0*
Піруват, нмоль/г тканини	M±m Л/П	310,0±15,0 8,93	332,0±18,0 10,02

Примітка. \* — p<0,05 порівняно з міокардом.

лату у піруват, тому вивчали активність ферменту як у напрямку малат-піруват (пряма реакція), так і у напрямку піруват-малат (зворотна реакція).

Вміст лактату, пірувату, малату, оксалоацетату визначали ензиматичним методом. Отримані результати піддавали статистичній обробці з використанням комп'ютерних програм [5].

### Результати дослідження та їх обговорення

Скелетний м'яз вирізняється високою активністю гліколітичних процесів. Піруваткіназа майже в 2,9 разу активніша у скелетній мускулатурі, ніж у міокарді (табл. 1). Це є причиною відмінності в активності ЛДГ. У скелетних м'язах її активність майже в 1,3 разу вища, ніж у серцевому м'язі. Ізоферментний спектр ЛДГ міокарда характеризується високим вмістом швидкомігруючих ЛДГ<sub>1</sub> і ЛДГ<sub>2</sub>, частка яких досягає 75 % активності ферменту. Значно менше міститься ЛДГ<sub>3</sub>, а кількість ЛДГ<sub>4</sub> і, особливо, ЛДГ<sub>5</sub> у край мала. Ізоферментний спектр ЛДГ скелетних м'язів представлений, головним чином, ЛДГ<sub>5</sub>. Його активність більш ніж у 5 разів перевищує ЛДГ<sub>4</sub> і у 7 разів — ЛДГ<sub>3</sub>. Вміст ЛДГ<sub>2</sub> і ЛДГ<sub>1</sub> становить майже 3 і 1 % відповідно від загальної активності ферменту.

Враховуючи, що ПК-реакція, продуктом якої є піруват, і активність ЛДГ у скелетних м'язах значно вищі, ніж у серцевому, і майже однакові концентрації пірувату в обох тканинах, стає зрозумілим переважне нагромадження лактату в скелетній мускулатурі, внаслідок чого відношення лактат/піруват у серцевому м'язі становить 8,93, а у скелетному сягає 10,02. Отже, якщо більша час-

тина пірувату в скелетних м'язах витрачається на утворення лактату, то в міокарді піруват піддається окисному декарбоксілуванню. Цим підтверджується, що субстратне гліколітичне фосфорилювання відіграє значну роль у забезпеченні скелетної мускулатури макроергічними сполуками.

Стан ЦТК, оцінюваний за НАД-МДГ і вмістом метаболітів цієї реакції, також відрізня-

ється в міокарді та скелетних м'язах (табл. 2). На відміну від скелетних м'язів, активність ферментів ЦТК, зокрема НАД-МДГ, вища в мітохондріях міокарда. Про це ж свідчить більш високий вміст метаболітів ЦТК — малату й оксалоацетату, а також активність НАДФ-МДГ, що виконує сполучну роль між гліколізом і ЦТК у забезпеченні їх метаболітами й перенесенні протонів від НАДН+Н<sup>+</sup> до

Таблиця 2

Активність НАД- і НАДФ-залежних малатдегідрогеназ і вміст їх метаболітів у тканинах тварин, n=10

Ферменти і метаболіти	Стат. показ.	Міокард		Скелетний м'яз	
		Цитоплазма	Мітохондрії	Цитоплазма	Мітохондрії
НАД-МДГ (пр), нмоль/(мг білка·хв)	M±m	181,3± ±8,6	603,0± ±14,5*	193,70± ±4,60	148,0± ±7,5*#
НАД-МДГ (зв), нмоль/(мг білка·хв)	M±m пр/зв	2146,0± ±125,0 0,08	210,0± ±13,0* 2,87	1352,0± ±95,0# 0,14	65,88± ±2,80*# 2,25
НАДФ-МДГ (пр), нмоль/(мг білка·хв)	M±m	13,43± ±0,62	—	6,299± ±0,755#	—
НАДФ-МДГ (зв), нмоль/(мг білка·хв)	M±m пр/зв	11,41± ±1,19 1,18	—	21,94± ±1,57# 0,29	—
Малат, нмоль/г тканини	M±m	405,0±23,0		318,0±28,0#	
Оксалоацетат, нмоль/г тканини	M±m м/окс	43,90±1,96 9,22		30,94±1,73# 10,28	

Примітка. \* — p<0,05 порівняно з цитоплазмою тієї ж тканини; # — p<0,05 порівняно з міокардом.

НАДФ [5]. Перетворення цитоплазматичного оксалоацетату у фосфоенолпіруват каталізує ФЕПКК, і вона активніша майже в 3,2 рази в скелетних м'язах, де активність ферментів ЦТК нижча, а ферментів гліколізу — вища, ніж у міокарді. Звідси можна припустити, що початковий етап глюконеогенезу, який включає НАДФ-МДГ, цитоплазматичну НАД-МДГ і ФЕПКК, активніше перебігає в тканинах з досить високою активністю гліколізу.

У конкуренції за гліколітичний НАДН+Н<sup>+</sup>, що утворюється у гліцеральдегідфосфатдегідрогеназній реакції, важливе значення має співвідношення між цитоплазматичною НАД-МДГ і ЛДГ. При високому показнику відношення МДГ/ЛДГ, як це спостерігається в міокарді, розвинена шунтуюча функція МДГ, при низькому — НАДН+Н<sup>+</sup> використовується переважно в лактатдегідрогеназній реакції для відновлення пірувату в лактат. Відношення

лактат/піруват і малат/оксалоацетат, які характеризують редокс-потенціал нікотинамідних коферментів у цитоплазмі м'язової тканини та можуть служити показником оксигенації тканин, свідчать про те, що окисненість системи НАД/НАДН вища в міокарді.

Проводячи порівняльну характеристику метаболізму вуглеводів у міокарді та скелетних м'язах експериментальних тварин (рис. 1), слід зазначити, що в серцевому м'язі активно протікає заключна реакція ЦТК з утворенням оксалоацетату. Постачальником другого інтермедіата ЦТК — ацетил-КоА — є піруват, що утворюється у цитоплазмі, дифундує в мітохондрії та піддається окисному декарбоксілюванню. Оскільки лактат у серцевому м'язі не нагромаджується, то гліколітичний НАДН+Н<sup>+</sup>, що утворюється в гліцеральдегідфосфатдегідрогеназній реакції, не використовується ЛДГ, а забезпечує активність цитоплазматичної

зворотної НАД-МДГ, що перетворює оксалоацетат у малат, який під дією прямої НАДФ-МДГ декарбоксілюється в піруват з утворенням НАДФН+Н<sup>+</sup>, необхідного для біосинтетичних процесів, і дифундує в мітохондрії, поповнюючи метаболітний пул ЦТК.

У цитоплазмі скелетного м'яза піруват гліколітичного походження перетворюється в лактат під дією ЛДГ і в малат під дією зворотної НАДФ-МДГ. Малат у цитоплазмі окиснюється в оксалоацетат під дією прямої НАД-МДГ або дифундує в мітохондрії, поповнюючи пул метаболітів ЦТК. Оксалоацетат у цитоплазмі скелетних м'язів під дією ФЕПКК перетворюється у фосфоенолпіруват, який за участі ПК перетворюється в піруват з утворенням АТФ. Цитоплазматичний НАДН+Н<sup>+</sup> із гліцеральдегідфосфатдегідрогеназної реакції й прямої НАД-МДГ забезпечує високу активність ЛДГ, що призводить до нагромадження лактату.

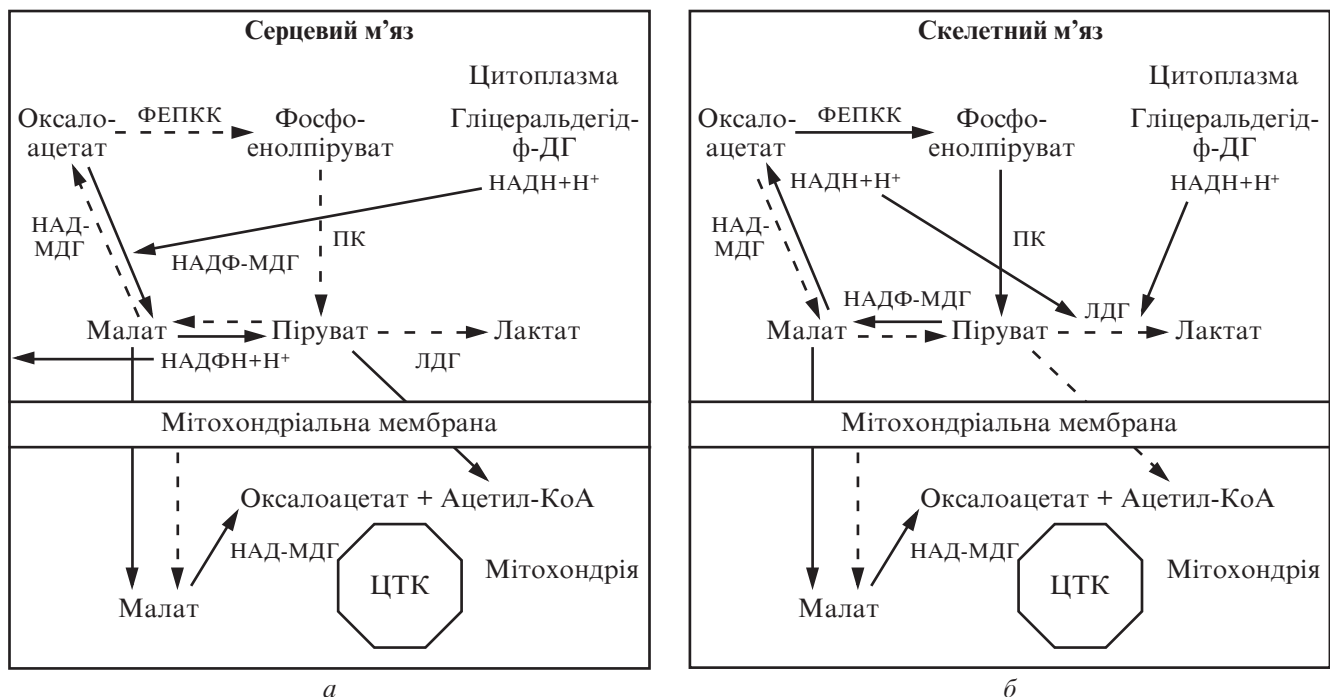


Рис. 1. Порівняльна характеристика метаболізму вуглеводів у міокарді (а) та скелетних м'язах (б) експериментальних тварин (суцільною стрілкою показана переважна спрямованість реакції)



Усе вищевикладене створює умови для інтенсивного перебігу гліколізу й початкового етапу глюконеогенезу в скелетних м'язах і високої активності ЦТК у міокарді експериментальних тварин, що підтверджується найбільш високою активністю НАД-МДГ у мітохондріях міокарда серед інших тканин.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Batty R.* Restoration of glycogen from lactic acid in the anaerobic swim-

ming muscle of plaice, *Pleuronectes platessa L.* / R. Batty, C. Wardle // *J. Fish. Biol.* – 1979. – Vol. 15, N 5. – P. 509–519.

2. *Hermansen L.* Glyconeogenesis from lactate in skeletal muscle / L. Hermansen, O. Vaage // *Acta physiol. Pol.* – 1979. – Vol. 30, N 18. – P. 63–79.

3. *Мардашко А. А.* Метаболические особенности мышечной ткани сердца и бедра крыс / А. А. Мардашко, Р. Ф. Макулькин, Г. С. Попик // *Физиологический журнал.* – 1989. – Т. 35, № 3. – С. 21–26.

4. *Мардашко О. О.* Глюконеогенез у тканинах після променевого уражен-

ня / О. О. Мардашко // *Одеський медичний журнал.* – 1997. – № 1. – С. 8–10.

5. *Човникова* функція малатдегідрогеназ у м'язах експериментальних тварин / О. О. Мардашко, А. А. Дімова, Г. Ф. Степанов, Р. Ф. Макулькин // *Одеський медичний журнал.* – 2011. – № 2 (124). – С. 9–13.

6. *Мардашко А. А.* Способ получения электрофорграмм белковых веществ. Авторское свидетельство № 1196771 / А. А. Мардашко, Г. С. Попик // *Бюллетень Изобретения и открытия.* – 1985. – № 45. – С. 174.

УДК 616.876.616-055.6:577.122:616-092.4

О. О. Мардашко, Г. Ф. Степанов

#### АЛЬТЕРНАТИВНІ ШЛЯХИ МЕТАБОЛІЗМУ ВУГЛЕВОДІВ У М'ЯЗОВІЙ ТКАНИНІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН

Вивчено особливості взаємозв'язку термінальної ділянки гліколізу, завершального етапу циклу трикарбонових кислот і початкової ланки глюконеогенезу в міокарді та скелетних м'язах експериментальних тварин. Скелетний м'яз вирізняється високою активністю гліколітичних процесів. На відміну від скелетних м'язів, активність ферментів ЦТК, зокрема НАД-МДГ, вища в мітохондріях міокарда, більш високий вміст метаболітів ЦТК — малату й оксалоацетату, а також активність НАДФ-МДГ, що виконує сполучну роль між гліколізом і ЦТК. Перетворення цитоплазматичного оксалоацетату у фосфоенолпіруват каталізує ФЕПМК активніше у скелетних м'язах, де активність ферментів ЦТК нижча, а ферментів гліколізу — вища, ніж у міокарді. Тому можна припустити, що початковий етап глюконеогенезу, що включає НАДФ-МДГ, цитоплазматичну НАД-МДГ і ФЕПМК, інтенсивніше перебігає в тканинах з досить високою активністю гліколізу.

**Ключові слова:** міокард, скелетний м'яз, ферменти, гліколіз, глюконеогенез.

UDC 616.876.616-055.6:577.122:616-092.4

O. O. Mardashko, G. F. Stepanov

#### ALTERNATIVE PATHWAYS OF CARBOHYDRATES METABOLISM IN THE MUSCLES OF THE EXPERIMENTAL ANIMALS

The essentiality of the relations between terminal fragment of glycolysis, final step of the citric acid cycle and initial fragment of the gluconeogenesis in the myocardium and skeletal muscles of the experimental animals was investigated. Skeletal muscles have high level of the glycolytic processes. In comparison with skeletal muscles activity of CAC enzymes (NAD-MDH) is higher in the myocardial mitochondria. It is proved with the higher content of the malate and oxaloacetate as a metabolites of CAC and also activity of NADP-MDH. The ratio "lactate/pyruvate" and "malate/oxaloacetate" (they describe redox potential of nicotine amide coenzymes and can be used as a value of the oxygenation of tissues) evidences about the higher level of oxidation of the systeme NAD/NADH in the myocardium. It produced conditions for the intensive glycolysis and initial step of the gluconeogenesis in the skeletal muscles and high level of the CAC activity in the myocard of the experimental animals.

**Key words:** myocardium, skeletal muscles, enzymes, glycolysis, gluconeogenesis.

УДК 616.13-018.74

О. В. Петелкакі, канд. мед. наук, доц.

## ДИНАМІКА ЗМІНИ АКТИВНОСТІ М'ЯЗІВ ЩУРІВ ЗА УМОВ СУБАРАХНОЇДАЛЬНОЇ КРОВОТЕЧІ ПІД ВПЛИВОМ ПАТОГЕНЕТИЧНО ОРІЄНТОВАНОЇ КОМПЛЕКСНОЇ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ

Одеський національний медичний університет

### Вступ

Спонтанний розрив аневризми судин головного мозку є причиною субарахноїдальної кровотечі (САК), спричиняє розвиток

приблизно 5–7 % усіх інсультів [1]. Клінічний перебіг цієї патології є тяжким, характеризується розвитком ускладнень, а також високою летальністю, що додає до цієї вкрай актуальної

медичної проблеми суттєвої соціальної значущості [2; 3]. У переважній більшості випадків (до 85 %) причиною САК є розрив аневризми артеріальних внутрішньочерепних судин [4;

5]. Факторами ризику САК є сімейна та статевна спадковість, гіпертензія, зловживання алкоголем, куріння тощо [2; 6].

Патогенетичні механізми формування та гострого розриву аневризм внутрішньочеребральних судин досліджені недостатньо, що пояснює незадовільні результати лікування вказаного контингенту хворих. В окремих морфологічних роботах йдеться про надмірне нагромадження запальних клітин і збільшення експресії запальних медіаторів у аневризматично конформованій стінці судин як про провідний патогенетичний механізм формування та розриву аневризм судин [4; 7–9], проте ці припущення потребують підтвердження. Усе це свідчить про важливість вивчення патогенетичних механізмів ушкодження головного мозку внаслідок САК, на підставі чого мають бути розроблені нові ефективні схеми патогенетично обґрунтованого лікування. Ми зробили спробу дослідити ефективність фармакологічної корекції м'язових дисфункцій при САК внаслідок застосування препаратів із протизапальним механізмом дії — пентоксифіліну (ПТФ) та L-аргініну (L-A).

**Мета роботи** — дослідження ефективності патогенетично обґрунтованої фармакологічної корекції САК у щурів при застосуванні ПТФ і L-A.

### Матеріали та методи дослідження

Досліди були проведені на щурах-самцях лінії Вістар за умов гострого експерименту відповідно до вимог вітчизняних і міжнародних рекомендацій щодо використання лабораторних тварин в експериментальних дослідженнях, а також комісії з біоетики ОНМедУ.

У щурів САК відтворювали під кетаміновою анестезією стереотаксичним введенням 150  $\mu$ л автокрові білатерально до тім'яно-скроневої ділянки кори мозку, після чого додаткову кількість автокрові (0,3 мл) вводили у велику цистерну мозку [10]. Через 6 год з моменту введення автокрові у щурів визначали вираженість м'язового тону. Досліди тривали 72 год.

М'язову активність визначали за здатністю щурів утримуватися на стрижні (ротароді) діаметром 25 мм, завдовжки 60 см, що горизонтально обертається. Стрижень було розділено за допомогою 5 дисків на 6 частин [11]. Критерієм м'язової активності обирали кількість тварин, які здатні були утримуватися на стрижні, що обертається з частотою 15 об./хв, протягом 120 с. Для визначення здатності щурів до складнокоординованих рухів користувалися розташованою під кутом 80° «підведеною сіткою».

Щурів поділили на такі групи: 1) контрольна група (інтактні тварини); 2) щури із САК без лікування (контроль щодо лікування); 3) щури із САК, яким

уводили ПТФ (“Sigma-Aldrich”, США; в/очер., 50,0 мг/кг); 4) щури із САК, яким вводили L-A (“Sigma-Aldrich”, США; в/очер., 500,0 мг/кг); 5) щури із САК, яким в/очер. вводили ПТФ і L-A. В усіх серіях дослідів у кожній групі було по 10 щурів, у контрольній — 12.

Отримані дані обробляли із застосуванням непараметричного критерію Крушкала — Валліса,  $p < 0,05$  обирали як критерій вірогідності.

### Результати дослідження та їх обговорення

Через 6 год з моменту відтворення патологічного стану жодна тварина із САК не утримувалася на ротароді ( $p < 0,001$ ; табл. 1). Після роздільного введення щурам із САК ПТФ та L-A 5 і 6 щурів із 10 відповідно зберігали позу на стрижні, який обертається, що було більше, ніж у щурів із САК без лікування ( $p < 0,05$ ). Усі щури утримувалися на ротароді внаслідок поєднаного введення ПТФ та L-A, що було значно більше порівняно з відповідним показником у групі щурів із САК без лікування ( $p < 0,01$ ) та у групах щурів із САК, яким роздільно

Таблиця 1

**Вплив комплексної патогенетично орієнтованої фармакологічної корекції на динаміку зміни м'язового тону щурів у тесті «стрижня, що обертається» (ротароду)**

Група тварин, доза	Кількість щурів, які утримувалися на «стрижні, що обертається» протягом інтервалу часу				
	6 год	12 год	24 год	48 год	72 год
1. Контроль	12/12	12/12	12/12	12/12	11/12
2. САК	0/10*	0/10*	0/10*	0/10*	0/10*
3. САК + ПТФ (50 мг/кг)	5/10#	5/10#	5/10#	4/10	4/10
4. САК + L-A (500 мг/кг)	6/10#	5/10#	5/10#	4/10	4/10
5. САК + ПТФ + L-A	10/10##@	10/10##@	10/10##@	10/10##@	8/10#@

*Примітка.* У табл. 1, 2: \* —  $p < 0,001$  — суттєві розбіжності досліджуваного показника порівняно з таким у контрольній групі тварин; # —  $p < 0,05$ , ## —  $p < 0,01$  — суттєві розбіжності досліджуваного показника порівняно з таким у групі тварин із САК без лікування; @ —  $p < 0,05$  — суттєві розбіжності досліджуваного показника порівняно з таким у групі тварин із САК та окремим введенням ПТФ і L-A (статистичний критерій Крушкала — Валліса).

**Вплив комплексної патогенетично орієнтованої фармакологічної корекції на м'язовий тонус щурів у тесті з «підведеною сіткою»**

Група тварин, доза	Кількість щурів, які утримувалися на поверхні «підведеної сітки» протягом інтервалу часу				
	6 год	12 год	24 год	48 год	72 год
1. Контроль	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12
2. САК	1/10*	1/10*	0/10*	0/10*	0/10*
3. САК + ПТФ (50 мг/кг)	6/10#	6/10#	5/10#	4/10	4/10
4. САК + L-A (500 мг/кг)	6/10#	5/10#	5/10#	4/10	4/10
5. САК + ПТФ + L-A	10/10##@	10/10##@	10/10##@	9/10##@	9/10##@

вводили ПТФ і L-A ( $p < 0,05$ ). Виявлена динаміка зміни м'язового тонушу щурів із САК при комплексному лікуванні зберігалася протягом 72 год досліджу (див. табл. 1).

Аналогічну спрямованість мали результати вивчення координаційної м'язової активності у щурів із САК у тесті «підведеної сітки». Через 6 год з моменту відтворення САК максимальна більшість щурів, яким поєднано вводили ПТФ і L-A, утримувалися на поверхні «підведеної сітки», що мало статистичні розбіжності з відповідними показниками у щурів із САК без лікування ( $p < 0,01$ ) та за умов роздільного введення ПТФ і L-A ( $p < 0,05$ ). Виявлений ефект також тривав до кінця терміну досліджу (табл. 2).

Таким чином, отримані дані свідчать про порушення функціональної активності м'язів за умов експериментального відтворення САК, а також про можливість ефективної комплексної патогенетично орієнтованої фармакологічної корекції м'язової дисфункції через поєднане застосування ПТФ і L-A. Виявлені були певні позитивні ефекти внаслідок роздільного застосування кожного з препаратів, але при їх поєднаному ефекті досягнутий максимальний результат, тобто отримано потенціювання нейропротективної дії кожної зі складових сполук комплексного лікування. Пояснення такої ефективності схеми патогенетичної корекції м'язових дисфункцій полягає, на нашу думку, у протизапальній ефективності ПТФ, а саме в його здатності пригнічувати вивільнення збуджувальних цитокінів [12], а також у його антиоксидантних ефектах і властивості стабілізувати функціональний стан ендотелію судин [7]. Нейропротектив-

ні ефекти L-A пов'язані, ймовірно, з підсиленням синтезу вельми активного оксиду азоту [13], покращанням кровообігу в судинах мікроциркуляторного русла [14] та відновленням функції ендотелію [15].

Отже, за умов комплексної патогенетично орієнтованої фармакологічної корекції при поєднаному застосуванні ПТФ та L-A можливим є відновлення функції м'язів і складнокоординованої м'язової активності, порушених унаслідок САК, що ми вважаємо експериментальним підґрунтям доцільності тестування ефективності даної комплексної схеми за клінічних умов.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review* / V. L. Feigin, C. M. Lawes, D. A. Bennett [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2009. – Vol. 8, N 4. – P. 355–369.
2. *Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis* / D. J. Nieuwkamp, L. E. Setz, A. Algra [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2009. – Vol. 8, N 7. – P. 635–642.
3. *Van Gijn J.* Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management / J. van Gijn, G. J. Rinkel // *Brain.* – 2001. – Vol. 124, N 2. – P. 249–278.
4. *Leukocyte count and incidence of subarachnoid haemorrhage: a prospective cohort study* / M. Söderholm, E. Zia, B. Hedblad, G. Engström // *Neurology.* – 2014. – Vol. 14. – P. 71–77.
5. *Ronkainen A.* Subarachnoid haemorrhage of unknown aetiology / A. Ronkainen, J. Hernesniemi // *Acta Neurochir (Wien).* – 1992. – Vol. 119, N 1/4. – P. 29–34.
6. *Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies* / V. L. Feigin, G. J. Rinkel, C. M. Lawes [et al.] // *Stroke.* – 2005. – Vol. 36, N 12. – P. 2773–2780.
7. *Завгородня А. Н.* Эндотелиальные механизмы патогенеза цереброваскулярной патологии / А. Н. Завгородня, В. А. Малахов // *Український медичний часопис.* – 2006. – № 2 (52). – С. 32–39.
8. *Kolias A. G.* Pathogenesis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: putative mechanisms and novel approaches / A. G. Kolias, J. Sen, A. Belli // *J. Neurosci. Res.* – 2009. – Vol. 87, N 1. – P. 1–11.
9. *Saccular intracranial aneurysm: pathology and mechanisms* / J. Frösen, R. Tulamo, A. Paetau [et al.] // *Acta Neuropathol.* – 2012. – Vol. 123, N 6. – P. 773–786.
10. *Петелкаки А. В.* Особенности плавательного и агрессивного поведения крыс с субарахноидальным кровоотечением в условиях применения L-аргинаина и пентоксифиллина / А. В. Петелкаки // *Досягнення біології та медицини.* – 2011. – № 2 (18). – С. 16–20.
11. *Combined systemic administration of the glycine/NMDA receptor antagonist, (+)-HA966 and morphine attenuates pain-related behaviour in a rat model of trigeminal neuropathic pain* / D. Christensen, M. Gautron, G. Guilbaud, V. Kayser // *Pain.* – 1999. – Vol. 83. – P. 433–440.
12. *Effects of pentoxifylline on TNF-alpha production by peripheral blood*



mononuclear cells in patients with non-alcoholic steatohepatitis / D. G. Duman, F. Ozdemir, E. Birben [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2007. – Vol. 52, N 10. – P. 2520–2524.

13. Pluta R. M. Dysfunction of nitric oxide synthases as a cause and therapeutic target in delayed cerebral vasospasm

after SAH / R. M. Pluta // *Acta Neurochir.* – 2008. – Vol. 104, Suppl. – P. 139–147.

14. L-arginine improves cerebral blood perfusion and vasomotion of microvessels following subarachnoid hemorrhage in rats / B. L. Sun, S. M. Zhang, Z. L. Xia [et al.] // *Clin. Hemorheol.*

*Microcirc.* – 2003. – Vol. 29, N 3/4. – P. 391–400.

15. Impaired endothelial function after aneurysmal subarachnoid haemorrhage correlates with arginine: asymmetric dimethylarginine ratio / A. Bergström, J. M. Staalsø, B. Romner, N. V. Olsen // *Br. J. Anaesth.* – 2014. – Vol. 112, N 2. – P. 311–318.

УДК 616.13-018.74

О. В. Петелкакі

**ДИНАМІКА ЗМІНИ АКТИВНОСТІ М'ЯЗІВ ЩУРІВ ЗА УМОВ СУБАРАХНОЇДАЛЬНОЇ КРОВОТЕЧІ ПІД ВПЛИВОМ ПАТОГЕНЕТИЧНО ОРІЄНТОВАНОЇ КОМПЛЕКСНОЇ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ**

У щурів після моделювання субарахноїдальної кровотечі (САК) досліджували ефективність комплексної патогенетично орієнтованої фармакологічної корекції м'язових дисфункцій при роздільному та поєднаному в/очер. введенні пентоксифіліну (ПТФ, 50 мг/кг) та L-аргініну (L-A, 500 мг/кг). Модель САК відтворювали білатеральним стереотаксичним введенням автокрові у тім'яно-скроневу ділянку мозку та додатковим інтрацистернальним введенням 0,3 мл автокрові. М'язову активність визначали за здатністю щурів утримуватися на стрижні (ротароді), що горизонтально обертається, та на поверхні розташованій під кутом 80° «підведеної сітки». Установлено, що за умов роздільного введення ПТФ і L-A приблизно в однаковому ступені відновлювали м'язовий тонус та координаційну активність щурів. Після їх поєданого введення м'язову дисфункцію було усунено в усіх тварин, що спостерігалося протягом 72 год. Отже, розроблено та визначено ефективність комплексної патогенетично орієнтованої фармакологічної корекції м'язової дисфункції при САК через поєднане застосування ПТФ та L-A.

**Ключові слова:** субарахноїдальна кровотеча, м'язова дисфункція, пентоксифілін, L-аргінін, патогенетично обґрунтована фармакологічна корекція.

UDC 616.13-018.74

O. V. Petelkaki

**RATS MUSCLE FUNCTIONAL ACTIVITY CHANGES DYNAMICS IN CONDITIONS OF SUBARACHNOID HAEMORRHAGE DUE TO PATHOGENETICALLY ORIENTED COMPLEX PHARMACOLOGICAL CORRECTION**

Rats were tested to check the muscular dysfunction complex pathogenetically oriented pharmacological correction efficacy in conditions of subarachnoid haemorrhage (SAH) due to i. p. pentoxifylline (PTF, 50 mg/kg) and L-arginine (L-A, 500 mg/kg) separate and combined administration. SAH model was reproduced through autoblood bilateral stereotactic injection into the brain parietotemporal region and additional autoblood (0.3 ml) intracisternal administration.

Muscular activity was determined by the rats' ability to keep position both on a horizontally rotating grid (rotarode) and on the surface 'raised mesh' at the angle of 80°. Both PTF and L-A injected separately were shown to reestablish equally rats' muscular tone and coordinative activity. After their coadministration muscular dysfunction has been eliminated in all animals that was registered during 72 hrs, therefore one could conclude about muscular dysfunction complex pathogenetically oriented correction in conditions of SAH performed out and its efficacy was tested after PTF and L-A combined administration.

**Key words:** subarachnoid haemorrhage, muscular dysfunction, pentoxifylline, L-arginine, pathogenetically oriented pharmacological correction.

УДК 579.811:613.003.12:504.455(477.74)

Л. И. Ковальчук\*, канд. мед. наук, доц.,

А. В. Мокиенко\*\*, д-р мед. наук,

Д. А. Нестерова\*\*\*, канд. биол. наук

## ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЦИАНОБАКТЕРИЙ ОЗЕР УКРАИНСКОГО ПРИДУНАВЬЯ

\* Одесский национальный медицинский университет,

\*\* Государственное предприятие «Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта Министерства здравоохранения Украины», Одесса,

\*\*\* Одесский филиал Института биологии южных морей им А. О. Ковалевского Национальной академии наук Украины

### Введение

Цианобактерии, наиболее древние примитивные водные микроорганизмы, возраст которых составляет 3,5 млрд лет, являются одними из самых рас-

пространенных в водных средах. Их размножение, в том числе токсинопродуцирующих штаммов, постоянно увеличивается в последние десятилетия, что обусловлено глобальным потеплением.

«Цветение» этих микроорганизмов в озерах, резервуарах, реках, устьях и морях во всем мире становится все более частым явлением. Согласно мнению экспертов, это создает экономические проблемы, поскольку

ку ухудшает очистку воды, рекреацию и туризм, состояние окружающей среды в целом.

Опасность цианобактерий обусловлена токсинами, которые они продуцируют. Эти токсины могут влиять на печень (гепатотоксины), нервную систему (нейротоксины), различные клетки (цитотоксины), орган зрения и слизистые оболочки, вызывают дерматиты и аллергии. Это диктует необходимость большего внимания властей и населения в целом к этой проблеме, которая в настоящее время изучена недостаточно [1].

По мнению авторов [1], есть основания полагать, что цитотоксины являются причиной некоторых желудочно-кишечных расстройств и других заболеваний, однако эпидемиологические исследования в этом аспекте отсутствуют.

Ранее показано, что поверхностные водоемы Украинского Придунавья испытывают серьезную антропогенную нагрузку, что следует рассматривать как угрозу их экосистемам [2]. Это касается, в том числе, интенсивной эвтрофикации этих водных объектов, которая тесно связана с «цветением» воды и интенсивным размножением цианобактерий [3].

Анализ данных литературы показал ограниченное число исследований по идентификации цианобактерий в поверхностных водоемах Украины, особенно этого региона, который по социально-демографическим показателям определяется как депрессивный [4]. Что касается гигиенической оценки цианобактерий с точки зрения влияния продуцируемых ими токсинов на животных и человека, по нашим данным, сведения отсутствуют.

Учитывая вышеизложенное, **цель** работы состояла в гигиенической оценке цианобактерий в озерах Украинского Придунавья.

## Материалы и методы исследования

Материалом исследований служила вода озер Кагул, Катлабух, Ялпуг (последнее озеро — источник водоснабжения Болграда Одесской области), которую было отобрано 23, 24 июля 2014 г. (во время «цветения»). Пробы воды в пяти повторностях отбирали в точках мониторинга состояния поверхностных вод, который выполняет лаборатория Дунайского бассейнового управления водных ресурсов (Измаил, Одесская область). Общее количество отобранных проб — 30.

Идентификацию цианобактерий проводили путем прямой микроскопии капли воды по соответствующей методике [5]. Статистическую обработку выполняли параметрическими методами с использованием программного обеспечения Excel 2010 (Microsoft Inc., США).

## Результаты исследования и их обсуждение

Результаты идентификации цианобактерий представлены в табл. 1. Как видно из представ-

ленных данных, между изучаемыми озерами имеются определенные отличия по преобладающим популяциям цианобактерий. Так, в озере Кагул наиболее многочисленной в период «цветения» была *Aphanocapsa pulvereae*, в озере Ялпуг — *Synechocystis salina*, а в озере Катлабух — *Spirulina laxissima*.

Следует отметить, что в системе контроля антропогенного загрязнения водной среды ведущая роль принадлежит биологическим методам оценки качества вод. При проведении мониторинга водных объектов целесообразно использовать системы оценки качества вод, основанные на принципе различного отношения к уровню сапробности разных видов организмов. Фитопланктон, являясь первым звеном трофической цепи, позволяет оценить степень загрязнения и качество вод, а также отражает уровень антропогенных воздействий и диагностирует изменения, происходящие в водоемах уже на ранних сроках изменения гидробиоценоза.

Определенные нами уровни численности популяций циано-

Таблица 1

Видовой спектр цианобактерий в воде озер Украинского Придунавья

Вид цианобактерии	Количество клеток/дм <sup>3</sup>		
	min	max	Me
Озеро Кагул			
<i>Aphanizomenon flos-aquae</i>	285 000	323 000	312 000
<i>Aphanocapsa pulvereae</i> *	1 187 000	2 227 000	2 130 000
<i>Oscillatoria planctonica</i>	87 000	123 000	108 000
Озеро Ялпуг			
<i>Aphanizomenon flos-aquae</i>	55 000	63 000	61 000
<i>Gleocapsa minima</i>	231 000	248 000	242 000
<i>Spirulina laxissima</i>	113 000	124 000	121 000
<i>Synechocystis salina</i> *	44 660 000	44 920 000	44 830 000
Озеро Катлабух			
<i>Merismopedia minima</i> *	3 180 000	3 440 000	3 360 000
<i>Spirulina laxissima</i> *	3 780 000	4 120 000	3 990 000

Примечание. \* — виды, вызывающие «цветение» воды.

бактерий в воде придунайских озер свидетельствуют об интенсивной эвтрофикации и во многом согласуются с данными других исследователей [2]. В то же время видовой состав цианобактерий во многом зависит от климатогеографических, гидрогеологических и санитарно-гигиенических факторов.

Так, исследование цианобактерий лагуны Lekki (Нигерия) позволило обнаружить 179 разновидностей, принадлежащих к 30 родам [6]. *Oscillatoria* были представлены 23 разновидностями, *Phormidium* — 18, *Anabaena* и *Chroococcus* — по 13, *Gleocapsa*, *Merismopedia* и *Microcystis* — 10, 8 и 12 разновидностей соответственно. Идентифицированными разновидностями, формирующими «цветение», были *Microcystis aeruginosa*, *M. flos-aquae*, *M. wesenbergii* и *Anabaena flos-aquae*.

В Египте *Synechocystis salina* вызывала «цветение» водоемов с соленостью 112–180 г/л [7].

По данным [8], в планктоне гипергалинных (сверхсоленых) водоемов распространены *Synechocystis salina* Wislouch. Этот же вид вызывает «цветение» воды в разнотипных водоемах Ирана [9].

Видовой состав доминирующих цианобактерий в минеральных озерах зависит от степени их минерализации [10]. Наиболее многочисленными видами цианобактерий в озерах Крыма за исследуемый период (август 2004 г. – август 2006 г.) оказались представители родов *Oscillatoria* и *Phormidium*. Во всех этих озерах преобладали нитчатые цианобактерии. Их обильное развитие наблюдается в основном при показателях солености до 100 ‰. При более высоких ее показателях преобладали одноклеточные формы (*Synechococcus elongatus*, *S. aeruginosa*, *Synechocystis salina* и др.).

В августе 2002 г. на фоне развития мелкоклеточных форм планктона в северной части Тилигульского лимана наблюдалось массовое развитие синезеленых водорослей *Oscillatoria kisselevi* Anissim. и *Spirulina laxissima* G. S. West, суммарная численность которых составила  $151,2 \cdot 10^6$  кл/л [11].

При исследовании таксономического состава планктонных водорослей реки Чапаевка (Россия) установлено, что из синезеленых водорослей к фоновым видам относятся *Microcystis aeruginosa*, *M. pulvereae*, *Aphanizomenon flos-aquae* [12].

В характеристике *Cyanoprokaryota*, вызывающих «цветение» водоемов северо-запада России [13], отмечено, что *Aphanizomenon flos-aquae* (L.) Ralfs ex Born. et Flah. вызывает наиболее интенсивное «цветение» воды в прудах и озерах Санкт-Петербурга, в мелководных высокоэвтрофных озерах Ленинградской области, в озерах Псковское, Чудское, в прибрежной акватории восточной части Финского залива. Встречается в континентальных водоемах различного типа и в опресненных морских акваториях. Один из обычных факторов «цветения» воды. Отдельные популяции синтезируют нейротоксины, называемые афантоксинами, аналогичные токсинам из водорослей «красных приливов» неосакситоксину и сакситоксину. Эти цианобактерии способны также раздражать слизистые оболочки и кожу человека, вызывая конъюнктивит, покраснение кожи, пузырьки и пр. Токсигенные штаммы этого вида обнаружены в водоемах Карелии на северо-восточном побережье Ладожского озера.

Автор [13] также отмечает, что по современным представлениям 40–50 % «цветений» токсичны. Токсичные «цветения» зарегистрированы во мно-

гих странах мира, в том числе более чем в 20 европейских странах. В водоемах Северо-Запада России обнаружен 21 токсичный и потенциально токсичный вид. Из них 10 видов могут продуцировать гепатотоксины, 6 видов — нейротоксины; для 5 видов химическая природа токсинов не установлена. Число токсичных и потенциально токсичных видов в малых водоемах обычно варьирует от 3 до 5–8, в Ладожском озере и реке Неве насчитывается по 16 видов.

В экспериментах с пресноводными (*Microcystis aeruginosa* и *Chlorella* sp.) и морскими (*Synechocystis salina* и *Nannochloropsis* sp.) разновидностями показана их потенциальная способность стимулировать рост других цианобактерий и угнетать рост других представителей фитопланктона (альга) как основных гидробионтов эстуария. Так как эстуарии (устья) — транзитные экосистемы, бентосные и планктонные эстуариевые цианобактерии могут изменить пресноводные и морские разновидности фитопланктона, что окажет серьезное влияние на интенсивность формирования «цветения» этих водоемов [14].

В обзоре 2007 г., посвященном токсинам цианобактерий [15], акцентируется внимание, что этих сведений крайне недостаточно. Большинство данных о токсичности, как известно, касаются микроцистина-LR, для которого есть рекомендуемый уровень ВОЗ (1 мкг/л). Для нодуляринов доступны данные нескольких исследований на животных. Для алкалоидов ограниченные данные о токсичности существуют для анатоксина-α, цилиндроспермопсина и сакситоксина. Однако какие-либо данные об острой токсичности отсутствуют. Для сакситоксинов во многих странах ус-



тановлены уровни толерантности на двустворчатых моллюсках. Официальное регулирование для других цианотоксикосинов не установлено.

Таким образом, перспективным направлением дальнейшего научного поиска может быть оценка возможных биологических эффектов воды озер Кагул, Ялпуг, Катлабух с учетом видовой специфичности цианобактериальной фракции фитопланктона на организм лабораторных животных.

### Выводы

1. Цианобактерии следует считать важным фактором отрицательного влияния на экосистемы поверхностных водоемов и состояние здоровья населения.

2. Глобальная значимость проблемы цианобактерий (*Aphanizomenon flos-aquae*, *Synechocystis salina*, *Spirulina laxissima*) подтверждается их идентификацией как в водоемах различных регионов мира, так и в озерах Украинского Придунавья.

3. Представляется необходимым проведение физиолого-гигиенических исследований с целью оценки возможных биологических эффектов воды озер Кагул, Ялпуг, Катлабух на организм лабораторных животных.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Global warming and hepatotoxin production by cyanobacteria: What can we learn from experiments?* / R. El-Shehawy, E. Gorokhova, F. Fernández-Piñas, F. F. del Campo // *Water Research*. – 2012. – Vol. 46, N 5. – P. 1420–1429.

2. Ковальчук Л. Й. Сучасний еколого-гігієнічний стан водних об'єктів Українського Придунав'я / Л. Й. Ковальчук, А. В. Мокієнко // Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія. – 2014. – № 3 (37). – С. 171–183.

3. Ковальчук Л. Й. Неорганічний азот як чинник евтрофікації поверхневих водойм Українського Придунав'я / Л. Й. Ковальчук, А. В. Мокієнко // Бюллетень XIII чтений им. В. В. Подвысоцкого. – 19–20 июня 2014. – Одесса, 2014. – С. 299–301.

4. Топчів О. Г. Проблеми і перспективи сталого соціально-економічного розвитку Українського Придунав'я / О. Г. Топчів // Стан і перспективи соціально-економічного розвитку Українського Придунав'я: проблеми і виклики : матеріали міжнар. конф. – Одеса : Фенікс, 2005. – С. 7–13.

5. Радченко И. Г. Практическое руководство по сбору и анализу проб морского фитопланктона : учеб.-метод. пособие для студентов биол. специальностей ун-тов / И. Г. Радченко, В. И. Капков, В. Д. Федоров. – М. : Мордвинцев, 2010. – 60 с.

6. Abosede A. T. Cyanobacteria of a Tropical Lagoon, Nigeria / A. T. Abosede, N. D. Ikegwu // *Nature and Science*. – 2010. – Vol. 8, N 7. – P. 77–82.

7. Madkour F. F. Phytoplankton assemblage of a solar saltern in Port Fouad, Egypt / F. F. Madkour, M. M. Gaballah // *Oceanologia*. – 2012. – Vol. 54, N 4. – P. 687–700.

8. *Виноградова О. М. Цианопрокариота у гіпергалінних місцезростаннях та їх адаптаційні стратегії* / О. М. Виноградова // Український фітоценологічний збірник. – 2006. – Серія С, вип. 24. – С. 34–44.

9. Дарки Б. Зареи. Цианопрокариота разнотипных водоемов Ирана / Б. Зареи Дарки // *Альгология*. – 2010. – Т. 20, № 4. – С. 482–491.

10. Самылина О. С. Сравнительная характеристика фототрофных сообществ в минеральных озерах Крыма (Украина) и Алтайского края (Россия) / О. С. Самылина, Л. М. Герасименко, Н. В. Шадрин // *Альгология*. – 2010. – Т. 20, № 2. – С. 192–209.

11. Теренько Л. М. Планктонные микроводоросли Тилигульского лимана / Л. М. Теренько // *Екологічна безпека прибережної та шельфової зон та комплексне використання ресурсів шельфу* : зб. наук. праць. – 2005. – Вип. 12. – С. 622–631.

12. Буркова Т. Н. Таксономический состав планктонных водорослей реки Чапаевка / Т. Н. Буркова // Самарская Лука: проблемы региональной и глобальной экологии. – 2010. – Т. 19, № 2. – С. 26–43.

13. Белякова Р. Н. Цианопрокариота, вызывающие «цветение» водоемов северо-запада России / Р. Н. Белякова // *Новости систематики низших растений*. – 2005. – Т. 39. – С. 254–267.

14. Lopes V. R. Bioactivity of Benthic and Picoplanktonic Estuarine Cyanobacteria on Growth of Photoautotrophs: Inhibition versus Stimulation / V. R. Lopes, V. M. Vasconcelos // *Mar. Drugs*. – 2011. – Vol. 9. – P. 790–802.

15. *Toxins of cyanobacteria. Review* / M. E. van Apeldoorn, H. P. van Egmond, G. J. A. Speijers [et al.] // *Mol. Nutr. Food Res*. – 2007. – Vol. 51. – P. 7–60.

УДК 579.811:613.003.12:504.455(477.74)

Л. И. Ковальчук, А. В. Мокієнко, Д. А. Нестерова  
ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЦИАНОБАКТЕРИЙ  
ОЗЕР УКРАИНСКОГО ПРИДУНАВЬЯ

В работе представлены результаты гигиенической оценки цианобактерий озер Украинского Придунавья. Анализ данных литературы показал, что цианобактерии следует считать важным фактором отрицательного влияния на экосистемы поверхностных водоемов и состояние здоровья населения. Глобальная значимость проблемы цианобактерий (*Aphanizomenon flos-aquae*, *Synechocystis salina*, *Spirulina laxissima*) подтверждена их идентификацией как в водоемах различных регионов мира, так и в озерах Украинского Придунавья. Обоснована необходимость проведения физиолого-гигиенических исследований с целью оценки возможных биологических эффектов воды озер Кагул, Ялпуг-Кугурлуй, Катлабух на организм лабораторных животных.

**Ключевые слова:** вода, озера, цианобактерии, гигиеническая оценка, Украинское Придунавье.

UDC 579.811:613.003.12:504.455(477.74)

L. Y. Kovalchuk, A. V. Mokienko, D. A. Nesterova  
HYGIENIC ESTIMATION OF CYANOBACTERIA OF  
LAKES OF UKRAINIAN DANUBE REGION

In work results of cyanobacteria hygienic estimation of lakes of Ukrainian Danube region are presented. The analysis of the literature data has shown that cyanobacteria should be considered as an important factor of negative influence on ecosystems of superficial reservoirs and population health. The global importance of cyanobacteria problem (*Aphanizomenon flos-aquae*, *Synechocystis salina*, *Spirulina laxissima*) is confirmed by their identification both in reservoirs of various regions of the world, and in lakes of Ukrainian Danube. It is proved a necessity of carrying out physiology-hygienic researches for the purpose of estimation of possible biological effects of water of lakes Kagul, Yalpug-Kugurluy, Katlabukh on an organism of laboratory animals.

**Key words:** water, lakes, cyanobacteria, a hygienic estimation, Ukrainian Danube region.

## ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ У СИСТЕМІ ОКСИДУ АЗОТУ І ГЛУТАТІОНУ В ГОЛОВНОМУ МОЗКУ ТВАРИН ПРИ ГОСТРІЙ ЦЕРЕБРАЛЬНІЙ ІШЕМІЇ

Запорізький державний медичний університет

Протягом останніх років відзначається поширення судинних захворювань головного мозку, зокрема гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК) [1]. У більшості країн інсульт посідає 2-ге–3-тє місце у структурі загальної смертності населення [2]. У світлі сучасних уявлень, патогенез ішемічного ушкодження мозку складається з етапів: дисфункція мітохондрій та енергетичний дефіцит, трансмітерний автокоїдоз, шокове відкриття кальцієвих каналів, підвищене утворення активних форм кисню (АФК) у нетипових реакціях мітохондрій, підвищення активності NO-синтази і гіперпродукція оксиду азоту, розвиток нітрозуючого стресу [3].

Незважаючи на досить великий арсенал нейропротективних засобів, їх клінічне застосування при церебральному інсульті не завжди є успішним. Вивчення ролі нітрозуючого стресу в даній патології підвищило інтерес фармакологів до модуляторів системи оксиду азоту. Доведено нейропротективну дію блокаторів NO-синтази [4]. Установлено, що при застосуванні тіольних антиоксидантів — скавенджерів оксиду азоту (тіотриазолін,  $\alpha$ -ліпоєва кислота, ацетилцистеїн) в умовах терапії мозкового інсульту спостерігається позитивний ефект [5]. Тіольні антиоксиданти здатні підвищувати біодоступність

оксиду азоту, зв'язуючи його цитотоксичні деривати, та нормалізувати показники тіолдисульфідної системи, пов'язаної з NO. Це дозволяє вважати тіольні антиоксиданти перспективними засобами вторинної нейропротекції. У зв'язку з цим обґрунтованим і перспективним є пошук вискоєфективних нейропротекторів з антиоксидантним механізмом дії серед нових похідних S-заміщених хіназоліну [6; 7].

**Метою** нашого дослідження є вивчення нейропротекторного ефекту похідного тіохіназоліну NC-224 при моделюванні гострого порушення мозкового кровообігу.

### Матеріали та методи дослідження

У роботі досліджено похідне тіохіназоліну NC-224, що було синтезоване на кафедрі фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету (завідувач кафедри, д-р фарм. наук, проф. І. А. Мазур). Дослідження проводили на 100 білих щурах лінії Вістар масою 170–200 г. Усі дослідні маніпуляції здійснювали у відповідності з «Положенням про використання лабораторних тварин у біомедичних дослідженнях». Гостре порушення мозкового кровообігу викликали необоротною двобічною оклюзією сонних артерій (ДОСА). Оперування проводили під

етамінал-натрієвим наркозом (40 мг/кг) [8; 9].

Тварин було розділено на 5 експериментальних груп по 20 особин. Перша група — псевдооперовані тварини, друга — щури з ГПМК (контрольна), третя — тварини з ГПМК, яким внутрішньочеревинно вводили тіотриазолін (50 мг/кг), четверта — щури з ГПМК, яким вводили внутрішньочеревинно NC-224 (25 мг/кг).

Біохімічними методами визначали активність глутатіонпероксидази (ГПР), активність глутатіонредуктази (ГР) [10], флуорометрично визначали відновлений і окиснений глутатіон [10]. У експериментальних тварин видаляли мозок, на 24 год фіксували його у фіксаторі Карнуа і за стандартною схемою [10] заливали у парафінові блоки, з яких готували серійні фронтальні 5-мікронні гістологічні зрізи в ділянці постцентральної звивини (соматосенсорна кора). Інтенсивність експресії індукцибельної (iNOS), ендотеліальної (eNOS), нейрональної (nNOS) NO-синтази досліджували імуногістохімічним методом [4]. Після депарафінізації та дегідратації зрізи обробляли 3 % перекисом водню для блокування ендогенної пероксидази, також кожний зріз обробляли первинними поліклональними антитілами кроликів проти iNOS, eNOS, nNOS. Після промивання фосфатним буфером

на зрізи наносили вторні анти-тіла. Інтенсивність експресії ізоформ NOS оцінювали за щільністю iNOS-, eNOS-, nNOS-позитивних клітин у зрізах [9; 10].

Результати досліджень опрацьовано із застосуванням статистичного пакета ліцензійної програми “Statistica® for Windows 6.0” (StatSoft Inc., N AXXR712D833214FAN5), а також “SPSS 16.0”, “Microsoft Excel 2003”. Окремі статистичні процедури реалізовано у вигляді спеціально написаних макросів у відповідних програмах. Для всіх видів аналізу статистично значущою вважали різницю при  $p \leq 0,05$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

Збільшення часу оклюзії до 6 год і, особливо, до 24 год приводило до зменшення вмісту відновленого глутатіону, підвищення його окисненої форми на фоні загального зниження активності ГР і ГПР (табл. 1).

Курсове призначення тіотриазоліну (50 мг/кг) і NC-224

(25 мг/кг) приводило до відновлення тіол-дисульфідної рівноваги: збільшення кількості відновленого глутатіону в гомогенаті на 6-ту годину, 1-шу добу і, особливо, на 6-ту добу експерименту, зниження концентрації окисненого глутатіону. Спостерігалось відновлення активності ферментів тіол-дисульфідної системи — ГР і ГПР з максимальним проявом ефекту на 6-ту добу. Курсове призначення тіотриазоліну збільшувало вміст відновленого глутатіону на 33 %, підвищення активності ГР і ГПР на 42 і 33 % відповідно на 6-ту добу експерименту. Призначення за такою ж схемою NC-224 демонструвало вищий ефект — збільшення рівня відновленого глутатіону на 42 %, підвищення активності ГР на 65 %, ГПР на 49 % щодо контрольної групи тварин (див. табл. 1).

Підвищення активності NOS за рахунок експресії індукцибельної форми на тлі пригнічення глутатіонової ланки тіол-дисульфідної системи призво-

дило до розвитку нітрозуючого стресу. Також зареєстровано підвищення загальної активності NOS на 21 і 66 % внаслідок експресії нейрональної й індукцибельної ізоформ NOS на 6-ту і 24-ту години ішемії. Висновок зроблено на підставі того факту, що нами було зареєстровано підвищення щільності nNOS-позитивних клітин на 64 і 38 %. Також на 6-ту і 24-ту години ішемії підвищувалася кількість iNOS-позитивних клітин на 31 і 56 % відповідно (табл. 2). Усі проаналізовані показники доводять вищу активність сполуки NC-224 порівняно з тіотриазоліном.

На 6-ту і 24-ту годину ішемії у тканинах головного мозку реєструвалося збільшення маркера нітрозуючого стресу нітротирозину на 37 і 70 % відповідно. Зареєстроване підсилення експресії NOS з 6-ї години спостереження, головним чином за рахунок індукцибельної форми у відповідь на ішемію, пов'язане з повторною гіперпродукцією АФК, надлишок яких пригнічує

Таблиця 1

Вплив NC-224, тіотриазоліну на показники тіол-дисульфідної системи головного мозку щурів у різні терміни ішемії,  $M \pm m$

Група тварин	Глутатіон відн., мкМ/г	Глутатіон окисн., мкМ/г	ГР, мкМ/(мг·хв)	ГПР, мкМ/(мг·хв)
Інтактні тварини, n=20	4,00±0,36	0,140±0,012	13,50±1,16	58,10±1,92
ДОСА 1 год (контроль)	3,80±0,20	0,150±0,011	15,80±1,09	65,10±2,00#
ДОСА 1 год + тіотриазолін	3,90±0,20	0,140±0,020	16,60±0,66	63,70±2,60
ДОСА 1 год + NC-224	3,90±0,80	0,140±0,017	16,90±0,74	68,65±2,80
ДОСА 6 год (контроль)	2,90±0,22#	0,210±0,018#	11,00±1,06	45,50±3,60#
ДОСА + тіотриазолін 6 год	2,90±0,22	0,180±0,022	11,70±0,74	45,90±3,90
ДОСА + NC-224 6 год	3,70±0,14	0,140±0,024*	16,00±1,20*	45,20±1,80
ДОСА 24 год (контроль)	2,20±0,12	0,320±0,027#	8,70±0,89#	31,00±2,70#
ДОСА + тіотриазолін 24 год	3,20±0,15	0,210±0,028*	14,0±1,1*	49,90±2,30*
ДОСА + NC-224 24 год	3,30±0,12	0,150±0,023**	17,80±0,86**	54,90±2,30**
ДОСА 6 діб	2,14±0,14#	0,420±0,034#	7,31±0,73#	29,80±1,12#
Тіотриазолін 6 діб (контроль)	3,22±0,17*	0,230±0,160*	12,70±0,43*	44,60±3,00*
ДОСА + NC-224 6 діб	3,72±0,32*	0,160±0,081**	21,20±1,53**	57,90±2,50**

Примітка. У табл. 1 і 2: # —  $p \leq 0,05$  порівняно з такими в інтактних тварин; \* —  $p \leq 0,05$  порівняно з такими в групі контролю в той же термін досліджу; \*\* —  $p \leq 0,05$  порівняно з такими в групі із введенням тіотриазоліну в той же термін досліджу. Відмінності вірогідні.

**Вплив тіотриазоліну і NC-224 на активність NOS, експресію індукційної, ендотеліальної, нейрональної NOS і вміст нітротирозину в головному мозку щурів у різні терміни експериментальної ішемії,  $M \pm m$**

Група тварин	Щільність клітин			Нітротирозин, нм/г білка	Активність NOS, нм/(г·хв)
	iNOS-позитивних	eNOS-позитивних	nNOS-позитивних		
Інтактні тварини, n=20	137,60±12,11	332,5±18,6	90,0±10,5	9,86±0,73	23,40±1,73
ДОСА (контроль)	160,70±15,60 <sup>#</sup>	421,6±14,8 <sup>#</sup>	159,3±14,2 <sup>#</sup>	10,54±0,21	38,00±1,82
ДОСА 1 год + тіотриазолін	157,80±14,80	444,2±15,8	52,7±12,6	9,96±0,50	37,40±2,32
ДОСА 1 год + NC-224	155,80±11,90	437,2±17,5	157,3±18,3	10,04±0,52	35,70±2,11
Контроль 6 год	200,18±19,60 <sup>#</sup>	279,3±17,1 <sup>#</sup>	252,7±14,9 <sup>#</sup>	16,43±0,42 <sup>#</sup>	48,30±2,77
Тіотриазолін 6 год	190,85±14,20	270,0±16,8	245,2±17,9	16,30±0,31	44,80±3,56
NC-224 6 год	185,60±12,50	272,6±19,3	230,0±14,2	15,76±0,63	41,40±2,33
Контроль 24 год	312,80±21,20 <sup>#</sup>	208,3±16,2 <sup>#</sup>	144,6±10,5 <sup>#</sup>	34,40±0,52 <sup>#</sup>	67,50±2,75
Тіотриазолін 24 год	277,50±27,60	220,0±15,3	121,7±13,8	32,70±0,38	60,80±4,12
NC-224 24 год	184,80±15,60 <sup>*</sup>	270,6±13,6 <sup>*</sup>	114,5±15,2 <sup>*</sup>	30,78±0,58 <sup>*</sup>	40,30±1,87 <sup>*</sup>
Контроль 6 діб	299,70±21,50 <sup>#</sup>	128,5±17,4 <sup>#</sup>	110,4±10,6 <sup>#</sup>	37,60±0,41 <sup>#</sup>	70,60±3,11
Тіотриазолін 6 діб	233,20±18,50 <sup>*</sup>	220,1±15,0 <sup>*</sup>	91,0±9,5 <sup>*</sup>	28,40±0,47 <sup>*</sup>	57,40±2,10
NC-224 6 діб	166,80±17,30 <sup>**</sup>	289,4±13,9 <sup>**</sup>	78,4±7,5 <sup>**</sup>	22,60±0,31 <sup>**</sup>	38,40±1,87 <sup>**</sup>

експресію й активність eNOS, ініціює синтез прозапальних цитокінів, факторів транскрипції (c-fos, jnk) й опосередковано — iNOS.

Таким чином, оклюзія сонних артерій протягом години не приводила до вірогідних змін показника тіол-дисульфідної системи — відновлених та окиснених форм глутатіону. Паралельно реєструвалося збільшення активності ферментів системи ГР і ГПР, що, за нашими припущеннями, має компенсаторний характер, спрямований на захист клітини від токсичної дії АФК. Реєструвалося підвищення загальної NOS-активності та збільшення експресії всіх ізоформ NO-синтази. Доказом цього є підвищення щільності iNOS-, eNOS-, nNOS-позитивних клітин у сомато-сенсорній зоні кори головного мозку. Тим же часом не спостерігалось вірогідного збільшення рівня нітротирозину в мозку тварин із церебральною ішемією.

Вірогідніше за все, це пов'язано з нормальним функціо-

нуванням системи глутатіону, яка здатна підвищувати біодоступність NO, утилізувати його цитотоксичні деривати та стримувати розвиток нітрозуючого стресу.

Застосування тіотриазоліну і NC-224 демонструвало позитивну дію щодо активності NOS і експресії її ізоензимів. Введення тіотриазоліну не мало ефекту на 1-шу–24-ту годину розвитку ішемії, але ефект відзначено на 6-ту добу ішемії, тобто на початку відновного періоду. Можливо, що даний ефект зумовлено здатністю тіотриазоліну регулювати транскрипційні фактори за рахунок впливу їх Red-Oxi ділянок і таким чином впливати на експресію NOS [2; 3]. Введення NC-224, починаючи з 1-ї доби ішемії, нормалізувало активність NOS і зменшувало щільність iNOS-, nNOS-позитивних клітин, збільшувало щільність eNOS-клітин. Про те, що NC-224 знижує дію нітрозуючого стресу, свідчить зменшення рівня нітротирозину, починаючи з 1-ї доби ішемії. Тіотриазолін

демонстрував подібну дію з 6-ї доби.

Отже, NC-224 є ефективним тіольним скавенджером NO, демонструє нейропротекторну дію у гострому періоді церебральної ішемії. Виявлений механізм дії NC-224 пов'язаний як із відновленням тіол-дисульфідної рівноваги, так і з обмеженням гіперпродукції NO. Також NC-224 впливає на модуляцію експресії ізоензимів NOS в умовах ішемії. Так, NC-224, починаючи з 1-ї доби, обмежував експресію iNOS (на 59,07%), nNOS (на 79,19%), які безпосередньо беруть участь у розвитку нітрозуючого стресу. Спостерігалось підвищення експресії eNOS як умови у механізмах довгострокової адаптації та нейропротекції. Нейропротекторну дію тіотриазоліну можна пояснити наявністю у хімічній структурі тіоацетату, який, конкуруючи з SH-групами цистеїнзалежних ділянок клітинних білків за пероксонітрид, створює стійкі комплекси, обмежуючи нейротоксичну дію дериватів оксиду азоту [11; 12].



Більшу нейропротекторну активність сполуки NC-224 порівняно з тіотриазоліном можна пояснити не тільки здатністю зв'язувати цитотоксичні деривати оксиду азоту, але й обмежувати гіперекспресію індукційної NOS.

Відомо, що однією з ланок патогенезу деяких захворювань є гіперпродукція АФК біоенергетичними і нейрохімічними системами клітини. Патогенез ішемічного ушкодження головного мозку включає в себе підвищення активності NOS, гіперпродукцію NO, розвиток нітрозуючого стресу [4; 11]. Указані фактори потребують аналізу та вивчення їх ролі у патології. Однією з них є роль ізоензимів NO-синтази у різних термінах ішемії та вираженість нейропротекторної дії тіольних скавенджерів NO щодо впливу на експресію NOS і активності нітрозуючого стресу. У результаті досліджень встановлено, що ДОСА приводить до зміни співвідношення систем оксиду азоту і важливої ланки тіол-дисульфідної системи — глутатіону.

### Висновки

1. Сполука NC-224 має нейропротекторні властивості, здатна до відновлення тіол-дисуль-

фідної рівноваги й обмеження гіперпродукції NO.

2. Введення NC-224 привело до нормалізації активності NOS, зменшення щільності iNOS- і nNOS-позитивних клітин, збільшення щільності eNOS-клітин у сенсомоторній зоні кори головного мозку.

3. Сполука NC-224 при оцінці нейропротекторної дії перевершувала препарат порівняння тіотриазолін.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Корнацький В. М. Медико-соціальні аспекти хвороб системи кровообігу / В. М. Корнацький, Т. С. Маноїленко. – К., 2009. – 145 с.

2. Виничук С. М. Лакунарные и нелакунарные инфаркты в вертебрально-базиллярном бассейне / С. М. Виничук // Нові стратегії в неврології : матеріали 11-ї Міжнар. конф. Судак, 26–29 квітня 2009 р. / за ред. С. М. Кузнецової. – К., 2009. – С. 35–37.

3. Цереброваскулярні захворювання та можливості фармакотерапії / В. Й. Мамчур, В. І. Жилко, К. О. Кравченко, С. М. Дронов // Український медичний вісник. – 2009. – № 9. – С. 49–55.

4. Беленичев И. Ф. Митохондриальная NO-синтаза — перспективная мишень нейропротекции / И. Ф. Беленичев, В. В. Пархоменко // Фармакология та лікарська токсикологія. – 2011. – № 5 (24). – С. 25–26. (4-й Національний з'їзд фармакологів України. Київ, 10–12 жовтня 2011 р.)

5. Беленичев И. Ф. Рациональная нейропротекция / И. Ф. Беленичев, В. И. Черный, Ю. М. Колесник. – Донецк : Изд. дом Заславского, 2009. – 267 с.

6. Мазур И. А. К вопросу создания препаратов нейропротекторного действия / И. А. Мазур, И. Ф. Беленичев // Вісник фармакології та фармації. – 2006. – № 4. – С. 28–32.

7. Пошук фізіологічно активних гетероциклічних речовин як потенційних складових нових лікарських засобів / Ю. І. Губський, О. В. Вельчинська, А. Б. Драпайло [та ін.] // Експериментальна і клінічна медицина. – 2009. – № 4. – С. 62–68.

8. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації / О. В. Стефанов. – К. : Авіценна, 2002. – 527 с.

9. Беленичев И. Ф. Экспериментальні моделі ішемії головного мозку у фармакологічних дослідженнях / И. Ф. Беленичев, Н. В. Бухтиярова, Л. О. Громов // Ліки. – 2006. – № 3/4. – С. 11–19.

10. Современные методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) / под ред. М. И. Прохоровой. – Л. : Изд-во ЛГУ, 1982. – 272 с.

11. Фармакологическая модуляция соотношений NO и тиол-дисульфидной системы — новое направление нейропротекции / И. Ф. Беленичев, С. В. Павлов, Н. В. Бухтиярова [и др.] // Медицина неотложных состояний. – 2010. – № 2. – С. 83–89.

12. Jones P. Radical-free biology of oxidative stress / P. Jones // J Physiol Cell Physiol. – 2008. – N 8. – P. 283–290.

УДК 615.31:547.856.1].015.4:616.831-005.4-036.1-092.9

С. А. Моргунцова

**ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ У СИСТЕМІ ОКСИДУ АЗОТУ І ГЛУТАТІОНУ В ГОЛОВНОМУ МОЗКУ ТВАРИН ПРИ ГОСТРІЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ІШЕМІЇ**

Ішемічний інсульт характеризується низкою особливостей, серед яких описуються первинні та вторинні ушкодження. Незважаючи на існуючий арсенал нейропротективних засобів, їх клінічне застосування при церебральному інсульті не завжди є успішним. Це робить актуальним пошук високо-ефективних нейропротекторів. Патогенез ішемічного ушкодження головного мозку складається з кількох ланок, серед яких розвиток нітрозуючого стресу. При моделюванні експериментальної ішемії, вивчали вплив похідного тіохіназоліну NC-224 на тіол-дисульфідну систему й експресію ізоформ NO-синтази. Отримано результати, що підтверджують здатність похідного тіохіназоліну NC-224 обмежувати деструктивну дію нітрозуючого стресу.

**Ключові слова:** ішемія, інсульт, стрес, нейропротектор.

UDC 615.31:547.856.1].015.4:616.831-005.4-036.1-092.9

S. A. Morguntsova

**PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF VIOLATIONS IN NITRIC OXIDE AND GLUTATHIONE SYSTEM IN ANIMALS' BRAIN UNDER ACUTE CEREBRAL ISCHEMIA**

Ischemic stroke has some peculiarities; primary and secondary lesions are among them. In spite of wide arsenal of neuroprotective remedies, their clinical application in cerebral stroke is not always successful. It grounds the search for highly effective neuroprotectors. Pathogenesis of ischemic lesion of brain has some links, one of them is the development of nitrosating stress. The influence of the derivative of thioquinazoline NC-224 on thiol-disulphide system and expression of isoforms of NO synthase was studied on the model of experimental ischemia. Received data proved an ability of the derivative of thioquinazoline NC-224 to limit destructive effect of nitrosating stress.

**Key words:** ischemia, stroke, stress, a neuroprotective agent.

## ДОСЛІДЖЕННЯ МЕХАНІЗМІВ РЕАКТИВНОСТІ МОЗКУ ЩУРІВ ЩОДО СУДОМНИХ ВПЛИВІВ ПРОТЯГОМ БЕЗСУДОМНОГО ПЕРІОДУ ПІКРОТОКСИН- І ПІЛОКАРПІН-ІНДУКОВАНИХ СУДОМ

Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова

### Вступ

Вивчення динаміки зміни реактивності мозку або його чутливості щодо альтеруючого впливу судомних агентів (конвульсантів) [1–3] є принциповим положенням сучасної фізіології, особливо з урахуванням значної за кількістю статистики захворюваності на різні форми судомного синдрому [4–6]. Доведено, що кількість хворих на епілепсію має прогресивну тенденцію до збільшення [4; 7; 8], що потребує від фахівців негайної розробки та впровадження у практику нових схем фармакологічного лікування вказаного контингенту пацієнтів з урахуванням патогенетичних особливостей захворювання [9; 10]. Проте сьогодні механізми розвитку судомного синдрому не є дослідженими остаточно, що, насамперед, пояснюється його поліетіологічністю, складністю клінічного перебігу, наявністю значної (до третини всіх хворих) кількості пацієнтів зі стійкими до лікування формами судомного синдрому [1; 4; 11; 12]. Звичайно, що ретельне вивчення фундаментальних аспектів нормального функціонування мозку, а також «зламу» цих регуляторних механізмів за умов судомного синдрому є важливим з точки зору фізіології та, зокрема, експериментальної епілептології [13–15].

За умов деяких видів хронічного судомного синдрому,

наприклад, індукованого введеннями антагоніста В підтипу ГАМК-рецепторів пікротоксину й агоніста мускаринових холінергічних рецепторів пілокарпіну, маніфестація судомних поведінкових проявів порівнювана за терміном із безсудомними (так званими інтеріктальними) періодами, єдиними проявами яких є лише окремі порушення поведінки [16; 17]. Це надає можливості простежити зміни поведінки протягом терміну, коли відсутні максимальні судомні реакції, що загалом зумовлено зміною судомної чутливості мозку та/або його реактивністю. Таким чином, доцільними є наші спроби дослідити зміни позно-тонічної поведінки тварин протягом інтеріктального періоду при хронічному судомному синдромі.

**Мета** роботи — дослідити зміни позно-тонічної поведінки щурів протягом інтеріктального періоду пікротоксин- і пілокарпін-спричиненої хронічної епілептичної активності.

### Матеріали та методи дослідження

Досліди були проведені за умов хронічного експерименту на щурах-самцях лінії Вістар масою 180–230 г, яких годували за стандартною дієтою. Щурам був забезпечений вільний доступ до їжі та води, їх утримували у стандартних умовах з природною 12-годинною змі-

ною світла та темряви, вологістю 60 % і температурою ( $22 \pm 1$ ) °С. Роботу з лабораторними тваринами виконували з дотриманням загальноприйнятих вимог щодо проведення лабораторних та інших дослідів з участю експериментальних тварин різних видів. За 3 доби до початку дослідів тварин поміщали у пластикові експериментальні бокси з метою швидшої адаптації та починали привчати до рук дослідників [18].

Виділяли такі групи щурів: 1-ша група — контрольні тварини ( $n=12$ ), яким внутрішньочеревинно вводили фізіологічний розчин натрію хлориду без подальшого введення конвульсанту; 2-га група — кіндлінгові щури ( $n=18$ ), у яких кіндлінг відтворювали щоденними внутрішньочеревинними введеннями пікротоксину (“Sigma-Aldrich”, США, CAS No 124-87-8; з порошку готували 0,5 % розчин), розчиненого у фізіологічному розчині NaCl, дозою 0,9–1,1 мг/кг; 3-тя група — щури ( $n=12$ ) із внутрішньочеревинним введенням пілокарпіну гідрохлориду (“Sigma”, США; з порошку готували 20 % розчин), розчиненого у фізіологічному розчині NaCl, дозою 280 мг/кг.

За зміною поведінки щурів 2-ї групи спостерігали протягом безсудомного періоду, який становив так званий період «посткіндлінгу», а саме протягом 14 діб після останньої



24-ї ін'єкції пікротоксину [19]. Тестування поведінки проводили тричі: безпосередньо після закінчення відтворення кіндлінгу — через добу після останнього введення пікротоксину, посередині та наприкінці безсудомного періоду — відповідно через 7 та 12 діб після останнього введення пікротоксину.

Щурів 3-ї групи спостерігали протягом інтеріктального періоду, тривалість якого дорівнювала в середньому ( $100 \pm 10$ ) хв [17], що розвивався після стадії гострих пілокарпінових судом та епілептичного статусу. Також виділяли період безпосередньо після припинення гострих судом — через 30 хв після введення пілокарпіну гідрохлориду, посередині та наприкінці інтеріктального періоду — відповідно через 60 та 100 хв після введення пікротоксину та пілокарпіну гідрохлориду.

Для зменшення летальності щурам через 30–45 хв з моменту застосування пілокарпіну внутрішньоочеревинно вводили діазепам (“Gedeon Richter”, Угорщина) дозою 10 мг/кг.

Протягом безсудомного періоду у щурів визначали такі компоненти позно-тонічної поведінки за методикою [20]:

1. Оцінка положення передніх кінцівок тварин при їх розташуванні на горизонтальній площині. Розрізняли два типи цього симптому: а) лапи широко розставлені; б) лапи знаходяться під тулубом.

2. Рефлекс перевертання. Рефлекс вважали нормальним, якщо після перевертання на бік тварина приймала початкове положення протягом 5 с. Якщо ж цей термін перевищував 5 с, рефлекс вважали порушеним.

3. Очні симптоми. Визначали наявність або відсутність екзофтальму та птозу.

4. Рогівковий рефлекс. Якщо при торканні м'яким пензликом рогівки тварина негайно заплю-

щувала очі, рефлекс вважали нормальним. У разі заплющення очей твариною більше ніж через 2 с, рефлекс вважали порушеним.

5. Положення задніх кінцівок при підніманні тварини за хвіст («вимушена поза»). Тварину піднімали за хвіст так, щоби тільки передні кінцівки торкалися столу; при цьому розрізняли три типи поведінки тварини: а) лапи приведені до тулуба; б) лапи відведені від тулуба; в) лапи займають проміжне положення.

6. Тонус хвоста. Після закінчення дослідження «вимушеної пози» повільно відпускали хвіст тварини. Якщо хвіст залишався у попередній позиції більше 5–10 с, його тонус вважали нормальним; понад 15 с — підвищеним; менше 5 с — зниженим. У разі якщо хвіст відразу падав на стіл, його тонус вважали відсутнім.

7. Захоплення передніми лапами. Оцінювали наявність чи відсутність захоплення олівця передніми лапами при підніманні тварини над столом за хвіст.

8. Тест «місток». Передні та задні кінцівки тварини клали на горизонтальні поперечини, розташовані на відстані довжини тулуба тварини. Тест вважали позитивним, якщо тварина зберігала своє положення протягом 30 с.

9. Тест «вертикальний стрижень». Тварину поміщали на верхівку вертикально розміщеного стрижня діаметром 3 см. При цьому вважали тест позитивним, якщо тварина залишалася на верхівці стрижня протягом 10 с.

10. Больовий рефлекс. Визначали ступінь реакції тварини на больове подразнення, яке наносили защемленням кінчика хвоста, у балах: 0 балів — щур залишається нерухомим, не реагує на больове подразнення; 1 бал — щур підскакує

уперед, гризе та кусає розташовані перед ним предмети, не локалізуючи джерело подразнення; 2 бали — щур повертається в напрямку подразнення, гризе поверхню стола, вокалізує, але точно не локалізує джерело подразнення; 3 бали — щур чітко локалізує джерело больового подразнення, кидається на дослідника, намагається звільнитися.

Згідно з методикою, поведінкові прояви тварин можуть бути детерміновані опіоїдними або нейролептичними механізмами. До перших зараховують аналгезію, наявність екзофтальму, відсутність рогівкового рефлексу, гіпертонус хвоста, здатність утримувати позу «місток», а також флексорні прояви установлення тулуба та кінцівок. Відсутність або протилежний характер указаних проявів свідчили про перевагу нейролептичних механізмів рухових і позовних змін.

Отримані результати обробляли статистично з використанням параметричного критерію ANOVA. Критерієм вірогідності вважали  $p < 0,05$ .

### Результати дослідження та їх обговорення

Щури контрольної групи протягом усього терміну тестування демонстрували приблизно однакову вираженість симптомів, за допомогою яких дослідники оцінювали вираженість позно-тонічного синдрому. Так, у середньому у 10–12 щурів із 12 інтактних особин при їх розміщенні в центрі горизонтальної площадки були розставлені передні кінцівки (табл. 1–3). При перекиданні на бік усі тварини приймали первинне положення тулуба протягом 1–2 с. У жодної інтактною тварини не реєстрували екзофтальм. При торканні пензликом рогівки в усіх тварин відзначався нормальний рогівковий рефлекс. При підніманні тварин за хвіст усі

## Характеристика позно-тонічного синдрому у щурів безпосередньо після закінчення судомних проявів

Показник	Група тварин		
	Контроль (інтактні щури), n=12	Кіндлінгові щури, через добу після останньої ін'єкції пікротоксину, n=18	Щури, через 0,5 год після введення пілокарпіну гідрохлориду, n=12
Положення передніх кінцівок	Розставлені, n=11	Під тулубом, n=13	Розставлені, n=7
Рефлекс перевертання	Нормальний, n=12	Порушений, n=15	Порушений, n=10
Очні симптоми	Екзофтальм, n=0	Екзофтальм, n=11	Екзофтальм, n=0
Рогівковий рефлекс	Нормальний, n=12	Порушений, n=11	Нормальний, n=11
Вимушена поза	Задні кінцівки відведені, n=11	Задні кінцівки приведені, n=14	Задні кінцівки відведені, n=9
Тонус хвоста	Нормальний, n=12	Підвищений, n=11	Знижений, n=9
Захоплення передніми лапами	n=11	n=11	n=10
«Місток»	n=11	n=15	n=4
«Вертикальний стрижень»	n=11	n=13	n=1
Больовий рефлекс	2,89±0,17	2,36±0,16*	2,51±0,14
Експлозивність	n=0	n=5	n=0

Примітка. У табл. 1–3: \* —  $p < 0,05$  — вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими у контрольних щурів (ANOVA + Ньюмана — Кулза тест).

100 % щурів демонстрували відведені задні кінцівки. При плавному опусканні кінчика хвоста в усіх тварин він одразу ж падав на поверхню, тобто тест був нормальним. При наблизенні олівця переважна більшість щурів захоплювали його передніми лапами. Усі інтактні щури утримували позу «місток». При розміщенні на верхівці вертикально розташованого стрижня (тест «вертикальний стрижень») 10–11 щурів із 12 утримувалися на ньому більше 5 с. При защемленні кінчика хвоста 11 щурів з 12 чітко локалізували джерело нанесення больового подразнення і кидалися на руку дослідника. Експлозивні реакції не реєструвалися в жодній тварині (див. табл. 1–3).

Безпосередньо після закінчення судомних проявів 13 із 18 кіндлінгових щурів тримали передні кінцівки під тулубом при їх розміщенні в центрі горизонтальної площадки (див. табл. 1). Нормальний рефлекс перевертання зберігався лише у 3 щурів із 18. У 11 щурів реєстрували екзофтальм. Рогівковий

рефлекс був порушеним в 11 щурів. При підніманні за хвіст 14 щурів демонстрували приведені задні кінцівки. В 11 щурів тонус хвоста був підвищеним. Переважна більшість щурів захоплювали наблизений олівець передніми лапами, а також утримували позу «місток» і були здатні триматися на поверхні «вертикального стрижня» понад 5 с. При защемленні кінчика хвоста лише 50 % тварин чітко локалізували джерело нанесення больового подразнення: вираженість больової реакції становила ( $2,36 \pm 0,16$ ) бала, що було на 18,3 % менше за відповідний показник в інтактних щурів ( $p < 0,05$ ; див. табл. 1). Експлозивні реакції зареєстровані у 5 щурів.

Через 30 хв після закінчення гострих пілокарпін-спричинених судом у 7 щурів із 12 при їх розміщенні в центрі горизонтальної площадки були розставлені передні кінцівки (див. табл. 1). Нормальний рефлекс перевертання зберігався лише у 2 щурів із 12. У жодній інтактній тварині не реєстрували екзофтальм. Рогівковий рефлекс спостерігав-

ся у переважній більшості щурів. При підніманні тварин за хвіст 9 щурів із 12 демонстрували відведені задні кінцівки. У 9 щурів тонус хвоста був зниженим. Переважна більшість щурів захоплювали наблизений олівець передніми лапами. Позу «місток» утримували лише 4 щури. На поверхні вертикально розташованого стрижня утрималася лише 1 тварина. При защемленні кінчика хвоста всі щури чітко локалізували джерело нанесення больового подразнення. Експлозивні реакції не реєструвалися в жодній тварині (див. табл. 1).

Характеристика позно-тонічного поведінкового синдрому у щурів дослідних груп наведена в табл. 2. Проведений аналіз указує на те, що вона суттєво не розбігалася в обстежених тварин посередині інтеріктального інтервалу часу. Відзначимо лише суттєве (на 18,1 %;  $p < 0,05$ ) зменшення вираженості больового рефлексу у щурів, яким вводили пілокарпіну гідрохлорид.

При дослідженні позних поведінкових реакцій у кіндлінго-

Характеристика позно-тонічного синдрому у щурів посередині безсудомного інтервалу

Показник	Група тварин		
	Контроль (інтактні щури), n=12	Кіндлінгові щури, через тиждень після останньої ін'єкції пікротоксину, n=18	Щури, через годину після введення пілокарпіну гідрохлориду, n=12
Положення передніх кінцівок	Розставлені, n=12	Розставлені, n=9	Розставлені, n=6
Рефлекс перевертання	Нормальний, n=11	Нормальний, n=13	Порушений, n=9
Очні симптоми	Екзофтальм, n=0	Екзофтальм, n=2	Екзофтальм, n=2
Рогівковий рефлекс	Нормальний, n=11	Нормальний, n=16	Нормальний, n=10
Вимушена поза	Задні кінцівки відведені, n=12	Задні кінцівки відведені, n=12	Задні кінцівки відведені, n=8
Тонус хвоста	Нормальний, n=11	Знижений, n=16	Знижений, n=8
Захоплення передніми лапами	n=12	n=13	n=9
«Місток»	n=12	n=8	n=5
«Вертикальний стрижень»	n=10	n=6	n=3
Больовий рефлекс	2,80±0,16	2,53±0,15	2,29±0,13*
Експлозивність	n=0	n=1	n=0

Таблиця 3

Характеристика позно-тонічного синдрому у щурів наприкінці безсудомного інтервалу

Показник	Група тварин		
	Контроль (інтактні щури), n=12	Кіндлінгові щури, через 12 діб після останньої ін'єкції пікротоксину, n=18	Щури, через 100 хв після введення пілокарпіну гідрохлориду, n=12
Положення передніх кінцівок	Розставлені, n=10	Під тулубом, n=10	Під тулубом, n=7
Рефлекс перевертання	Нормальний, n=12	Порушений, n=13	Нормальний, n=7
Очні симптоми	Екзофтальм, n=0	Екзофтальм, n=9	Екзофтальм, n=9
Рогівковий рефлекс	Нормальний, n=11	Порушений, n=9	Порушений, n=8
Вимушена поза	Задні кінцівки відведені, n=12	Задні кінцівки приведені, n=11	Задні кінцівки приведені, n=8
Тонус хвоста	Нормальний, n=12	Підвищений, n=9	Підвищений, n=10
Захоплення передніми лапами	n=11	n=12	n=8
«Місток»	n=12	n=11	n=9
«Вертикальний стрижень»	n=10	n=12	n=7
Больовий рефлекс	2,79±0,16	2,24±0,17*	1,64±0,11**
Експлозивність	n=0	n=3	n=1

Примітка. \*\* —  $p < 0,001$  — вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими у контрольних щурів (ANOVA + Ньюмана — Кулза тест).

вих тварин через 12 діб після останньої ін'єкції пікротоксину 10 із 18 щурів тримали передні кінцівки під тулубом при їх розміщенні в центрі горизонтальної площадки (див. табл. 3). Рефлекс перевертання був порушеним у 13 щурів. У 9 щурів ре-

естрували екзофтальм і порушений рогівковий рефлекс. При підніманні за хвіст 11 щурів демонстрували приведені задні кінцівки. У 9 щурів тонус хвоста був підвищеним, 12 тварин захоплювали наблизений олівець передніми лапами та були здат-

ні утриматися на поверхні «вертикального стрижня» понад 5 с, а 11 щурів могли утримати позу «місток». При защемленні кінчика хвоста лише 7 щурів чітко локалізували джерело нанесення больового подразнення: вираженість больової реакції

становила ( $2,24 \pm 0,17$ ) бала, що на 19,7% менше за відповідний показник в інтактних щурів ( $p < 0,05$ ; див. табл. 3). Експлозивні реакції зареєстровано у 3 щурів.

Наприкінці інтеріктального періоду (тобто через 100 хв після введення пілокарпину гідрохлориду) у 7 щурів із 12 при їх розміщенні в центрі горизонтальної площадки були розставлені передні кінцівки (див. табл. 3). Нормальний рефлекс перевертання реєстрували у 7 щурів. Екзофтальм відзначений у 9 тварин. Рогівковий рефлекс виявлено лише у 4 щурів, у 8 він був відсутнім. При підніманні тварин за хвіст 8 щурів демонстрували приведені задні кінцівки. У 10 щурів тонус хвоста був підвищеним. Переважна більшість щурів захоплювали наближений олівець передніми лапами, утримували позу «місток» і були здатні утриматися на поверхні вертикально розташованого стрижня. При защемленні кінчика хвоста лише 2 щури могли чітко локалізувати джерело нанесення больового подразнення: вираженість больової реакції була на 41,2% меншою, ніж показник в інтактних щурів ( $p < 0,001$ ), та на 26,8% меншою за відповідний показник в інтактних щурів ( $p < 0,05$ ). Експлозивні реакції зареєстровано в 1 щура.

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що в динаміці інтеріктального періоду за умов застосованих моделей хронічного судомного синдрому відбуваються виражені зміни в структурі позно-тонічного поведінкового синдрому, які виявляються переважно змінами пози, м'язової активності, больової чутливості й очних симптомів.

Виявлені зміни поведінки в запроваджених тестах: відведення задніх кінцівок, нормальний або ослаблений тонус хвоста, здатність утримувати позу «місток», а також утримування

на верхівці «вертикального стрижня» і деякі інші — у своїй сукупності свідчать про нейролептичний характер поведінки, що демонструють інтактні щури [20]. Проведені дослідження дозволили простежити зміни позно-тонічних поведінкових реакцій у двох групах тварин протягом усього терміну безсудомного періоду: на самому початку (тобто безпосередньо після закінчення судом), посередині та наприкінці. Так, кіндлінгові щури у динаміці безсудомного періоду безпосередньо після відтворення кіндлінгу демонструють переважання опіоїдних механізмів, які детермінують тестовані різновиди поведінкових реакцій. У подальшому, посередині безсудомного періоду, у структурі позно-тонічних поведінкових реакцій кіндлінгових щурів переважали нейролептичні механізми рухових і позних змін, які наприкінці двотижневого інтервалу часу «посткіндлінгу» знову змінювалися на опіоїдні з переважанням флексорних проявів установа тулуба й кінцівок, а також вираженою аналгезією. Останнє, на наш погляд, пояснюється тим, що саме протягом періоду посткіндлінгу відбувається зниження судомного порога щодо потенційного впливу антиконвульсантів, а власне судомні реакції характеризуються більшою інтенсивністю [19].

У динаміці безсудомного періоду щурів 3-ї групи чітко простежувалася поступова регресія активності нейролептичних механізмів і, ймовірно, компенсаторна активація опіоїдних механізмів, що також, на нашу думку, пояснюється тим, що обраний інтервал часу передусе розвитку у щурів пілокарпінспричинених спонтанних відтермінованих судом [17].

### Висновки

1. У динаміці інтеріктально-го періоду в кіндлінгових щурів

і особин із пілокарпін-індукованими судомами відбуваються виражені зміни в структурі позно-тонічного поведінкового синдрому, які виявляються переважно змінами пози, м'язової активності, больової чутливості й очних симптомів.

2. У структурі позно-тонічного синдрому кіндлінгових щурів протягом безсудомного інтервалу часу активність опіоїдних механізмів змінюється на нейролептичні механізми, які наприкінці двотижневого інтервалу часу «посткіндлінгу» знову змінювалися на опіоїдні.

3. У динаміці безсудомного періоду щурів із пілокарпін-індукованими судомами активність нейролептичних механізмів поступово знижувалася та замінялася на гіперактивацію опіоїдних механізмів.

4. Реактивність мозку тварин за умов хронічного судомного синдрому є динамічною та проявляється балансом активності опіоїдних і нейролептичних механізмів. Мінімальна вираженість ендогенних судомних механізмів збігається з проявами «нейролептичної каталепсії» у тварин дослідних груп. Наприкінці безсудомного інтервалу часу переважає вираженість опіоїдних механізмів.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Bialer M. Why are antiepileptic drugs used for nonepileptic conditions? / M. Bialer // *Epilepsia*. – 2012. – Vol. 53, Suppl. 7. – P. 26–33.
2. Congenital brain dysplasias of different genesis can differentially affect susceptibility to pilocarpine — or kainic acid-induced seizures in the rat / Z. Setkowicz, D. Janicka, A. Kowalczyk [et al.] // *Epilepsy Res.* – 2005. – Vol. 67, N 3. – P. 123–131.
3. Qu L. Seizures in the developing brain result in a long-lasting decrease in GABA(B) inhibitory postsynaptic currents in the rat hippocampus / L. Qu, R. Boyce, L. S. Leung // *Neurobiol. Dis.* – 2010. – Vol. 37, N 3. – P. 704–710.
4. Зенков Л. П. Клиническая эпилептология (с элементами нейрофизиологии) / Л. П. Зенков. – М. : ООО



«Медицинское информационное агентство», 2002. – 415 с.

5. *Марценковський І. А.* Сучасна протиепілептична терапія: фокус на безпечності / І. А. Марценковський // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2007. – № 3. – С. 40–47.

6. *Sadleir L. G.* Optimizing electroencephalographic studies for epilepsy diagnosis in children with new-onset seizures / L. G. Sadleir, I. E. Scheffer // Arch. Neurol. – 2010. – Vol. 67, N 11. – P. 1345–1349.

7. *Beghi E.* Prevalence of epilepsy — an unknown quantity / E. Beghi, D. Hesdorffer // Epilepsia. – 2014. – Vol. 55, N 7. – P. 963–967.

8. *Why U. S.* epilepsy hospital stays rose in 2006 / V. M. Cárdenas, G. C. Román, A. Pérez, W. A. Hauser // Epilepsia. – 2014. – Vol. 55, N 9. – P. 1347–1354.

9. *Current* management and surgical outcomes of medically intractable epilepsy / W. L. Ramey, N. L. Martirosyan, C. M. Lieu [et al.] // Clin. Neurol. Neurosurg. – 2013. – Vol. 115, N 12. – P. 2411–2418.

10. *Epilepsy: new advances* / S. L. Moshé, E. Perucca, P. Ryvlin, T. Tomson // Lancet. – 2014. – Vol. 6736, N 14. – P. 60456–60466.

11. *Вастьянов Р. С.* Вивчення патофізіологічних механізмів хронічної епілептичної активності як можливий шлях розробки патогенетично обгрунтованої комплексної терапії судомного синдрому / Р. С. Вастьянов // Вісник Української медичної стоматологічної академії : актуальні проблеми сучасної медицини. – 2008. – Т. 8, вип. 4 (24), ч. 1. – С. 191–197.

12. *Modulation* of the state of the antiepileptic cerebral system by the influence of a ketogenic diet under conditions of the resistant epileptic syndrome / L. S. Godlevsky, V. O. Polyasny, O. G. Ovchinnikova [et al.] // Neurophysiology. – 2012. – Vol. 43, N 6. – P. 503–506.

13. *Shandra A. A.* Pentylenetetrazol-induced kindling as a model of absence and convulsive forms of epilepsy / A. A. Shandra, L. S. Godlevsky // Kindling 6 / ed. by M. E. Corcoran, S. L. Moshe. – N. Y. : Springer, 2005. – P. 49–59.

14. *Shandra A. A.* Epileptic and anti-epileptic systems interrelation as the systemic indicator of the complexity of epileptic activity manifestation / A. A. Shandra, L. S. Godlevsky, R. S. Vastyanov // Pan-Brain Abnormal Neural Network in Epilepsy / ed. by Feng Ru Tang. – Singapore : Research Signpost, 2009. – P. 99–120.

15. *Sutula T. P.* Kindling, epilepsy, and the plasticity of network synchro-

nization / T. P. Sutula // Kindling 6 / eds. M. E. Corcoran, S. L. Moshe. – N. Y. : Springer, 2005. – P. 147–159.

16. *Шандра А. А.* Киндлинг как модель формирования нарушений поведения / А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, А. М. Мазарати // Успехи физиологических наук. – 1990. – Т. 21, № 4. – С. 50–68.

17. *Seizures* produced by pilocarpine in mice: a behavioral, electroencephalographic and morphological analysis / W. A. Turski, E. A. Cavalheiro, Z. A. Borlototto [et al.] // Brain Res. – 1984. – Vol. 321, N 2. – P. 237–253.

18. *Буреш Я.* Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д. Хьюстон. – М. : Высш. школа, 1991. – 400 с.

19. *Chemical Kindling: Implications* for Antiepileptic Drugs-Sensitive and Resistant Epilepsy Model / A. A. Shandra, A. M. Mazarati, L. S. Godlevsky, R. S. Vastyanov // Epilepsia. – 1996. – Vol. 37, N 3. – P. 269–274.

20. *Myslobodsky M.* Convulsive-specific architecture of the postictal behavioral syndrome in the rat / M. Myslobodsky, O. Kofman, M. Mintz // Epilepsia. – 1981. – Vol. 27, N 5. – P. 559–568.

УДК 615.213.015.2+557.146.1

Л. М. Карпов, М. М. Топал

#### ДОСЛІДЖЕННЯ МЕХАНІЗМІВ РЕАКТИВНОСТІ МОЗКУ ЩУРІВ ЩОДО СУДОМНИХ ВПЛИВІВ ПРОТЯГОМ БЕЗСУДОМНОГО ПЕРІОДУ ПІКРОТОКСИН- І ПІЛОКАРПІН-ІНДУКОВАНИХ СУДОМ

У щурів оцінювали реактивність мозку протягом безсудомного періоду за умов двох моделей хронічної судомної активності — пікротоксин-індукованого кіндлінгу та пілокарпінових судом. У тварин досліджували вираженість позно-тонічного поведінкового синдрому в динаміці, визначаючи його безпосередньо після закінчення судомних реакцій, посередині та наприкінці безсудомного періоду. Установлено, що в динаміці інтеріктального періоду в кіндлінгових щурів і щурів із пілокарпін-індукованими судомами відбуваються виражені зміни у структурі позно-тонічного поведінкового синдрому, які проявляються переважно змінами пози, м'язової активності, більшої чутливості й очних симптомів. У структурі позно-тонічного синдрому кіндлінгових щурів протягом безсудомного інтервалу часу активність опіоїдних механізмів змінюється на нейрореплетичні механізми, які наприкінці двотижневого інтервалу часу «посткіндлінгу» знову змінювалися на опіоїдні. У динаміці безсудомного періоду у щурів із пілокарпін-індукованими судомами активність нейрореплетичних механізмів поступово знижувалася та замінялася гіперактивністю опіоїдних механізмів. Автори роблять висновок про те, що реактивність мозку тварин за умов хронічного судомного синдрому є динамічною і проявляється балансом активності опіоїдних і нейрореплетичних механізмів.

**Ключові слова:** пілокарпін, пікротоксин, судоми, безсудомний період, позно-тонічна поведінка, реактивність мозку, нейрореплетичні й опіоїдні механізми.

UDC 615.213.015.2+557.146.1

L. M. Karpov, M. M. Topal

#### BRAIN REACTIVITY TO EPILEPTOGENIC INFLUENCES INVESTIGATION THROUGHOUT THE INTERSEIZURE PERIOD OF PICROTOXIN- AND PILOCARPINE-INDUCED CONVULSIONS

Rats brain reactivity was estimated in conditions of two chronic epileptic activity models — picrotoxin-induced kindling and pilocarpine-provoked seizures — interseizure period. The expression of postural behavioural syndrome was tested in dynamics: directly after seizures termination, in the middle and at the end of non-convulsive period. Postural behavioural syndrome structure was established to have changes in the both picrotoxin- and pilocarpine-induced seizures non-convulsive period dynamics manifested by primarily postural and muscular changes, pain sensitivity and ocular symptoms differences. Kindling rats postural syndrome architecture during the non-convulsive period showed opioid mechanisms substitution by neuroleptic ones which at the end of the 'postkindling' period again were alternated by opioids. The authors concluded that the animals brain reactivity in conditions of chronic seizures has dynamic character and appears to have the balance between neuroleptic and opioid mechanisms.

**Key words:** pilocarpine, picrotoxin, seizures, interseizure period, postural behaviour, brain reactivity, neuroleptic and opioid mechanisms.

Т. В. Бузика<sup>1</sup>,  
 О. В. Власенко<sup>2</sup>, *д-р мед. наук, доц.*,  
 І. Л. Рокунець<sup>2</sup>, *канд. мед. наук, доц.*,  
 О. В. Довгань<sup>2</sup>, *канд. мед. наук*,  
 А. В. Ваколюк<sup>2</sup>

## ВПЛИВ АТРОПІНУ НА ХРОНОТРОПНУ ФУНКЦІЮ СЕРЦЯ ПІД ЧАС ОПЕРАНТНИХ ЇЖОДОБУВНИХ РУХІВ У ЩУРІВ

<sup>1</sup> Одеський національний університет імені І. І. Мечникова,

<sup>2</sup> Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

Реакції серцево-судинної системи на фізичні навантаження вивчені досить детально як у людей, так і в експерименті на тваринах. Установлено такі закономірності, як залежність інотропної та хронотропної функції серця від фізичного навантаження [1; 2], брадикардія тренуваності у спокої [3], пряма залежність швидкості відновлення працездатності від рівня тренуваності [4]. Менше уваги приділяється вивченню впливу не силових, а точнісних рухів на регуляцію серцевої діяльності. Описано, що успішність стрільби з пістолета має обернену залежність із частотою серцевих скорочень (ЧСС), що пояснює здатність зберігати психологічну рівновагу [5].

Нами на щурах, які виконують оперантні їжодобувні рухи, встановлено феномен короткочасної (3–4 с) брадикардії під час діставання харчової кульки з годівниці [6]. Методом виявлення експресії гена *c-fos* нами описано активацію нейронів мотиваційних (гіпоталамуса [7], мигдалеподібного тіла [8]) і вегетативних (парасимпатичних) центрів довгастого мозку [6] під час реалізації оперантної їжодобувної поведінки. Було сформульовано робочу гіпотезу, яка

передбачала, що короткочасне зменшення ЧСС є наслідком рефлекторного парасимпатичного впливу на серце.

**Метою** даного дослідження було перевірити робочу гіпотезу шляхом дослідження ЧСС у щурів в умовах вільної поведінки під час реалізації ними оперантних їжодобувних рухів на фоні дії блокатора М-холінорецепторів атропіну.

### Матеріали та методи дослідження

Робота виконана на 12 статевозрілих щурах-самцях масою 250–320 г лінії Вістар селекції віварію Інституту фізіології імені О. О. Богомольця НАН України з дотриманням правил біоетики. Тварин утримували в умовах харчової депривації при необмеженому доступі до води, а після 48 год починали процес вироблення оперантного їжодобувного рефлексу. Протягом 10–12 щоденних тренувальних сесій годування здійснювали виключно в оригінальній модифікованій камері Меджиряна [9]. Експериментальна камера, у якій знаходилася годівниця, була оснащена фотоелектронною системою реєстрації наявності харчової кульки у годівниці та рухів пе-

редньої кінцівки тварини. Харчові хлібні кульки подавали у годівницю, а щури через вузьку щілину діставали корм однією з передніх кінцівок. Стійка моторна навичка формувалася на 8-му–9-ту добу тренувань, після чого в умовах кетамінового наркозу (100 мг/кг, внутрішньоочередово) на грудну клітку щура одягали рюкзачок з мініатюрним мікрофоном для реєстрації фонокардіограми (ФКГ). Перед кожним тренувальним сеансом на рюкзачок розміщували бездротовий мобільний передавач параметрів ФКГ [10]. Отримані сигнали були оцифровані та записані на магнітний носій персонального комп'ютера з послідовним аналізом *off-line*.

За даними ФКГ, визначали тривалість серцевих циклів у межах 10 с (5 с до і 5 с після досягнення передньою кінцівкою щура корму в годівниці) та усереднені величини за весь сеанс. За формулою

$$\text{ЧСС} = \frac{1}{\text{тривалість серцевого циклу}}$$

визначали миттєві значення ЧСС, які накопичували і статистично обробляли щодо кожної з 10 с оперантного руху. Для ЧСС роз-



раховували середнє значення (M), похибку середнього (m) та 95 % довірчий інтервал варіацій ( $M \pm 1,96m$ ); вірогідність відмінностей визначали за критерієм Стьюдента.

Перший етап експериментів полягав у реєстрації ЧСС під час їжодобувних рухів у інтактних щурів ( $n=8$ ) із виробленою стійкою моторною навичкою. Для виключення вагусного впливу на хронотропну функцію серця другим етапом експерименту була реєстрація ЧСС під час їжодобувних рухів у цих же щурів на фоні внутрішньоочеревинного введення атропіну сульфату дозою 1,7 мг/кг.

### Результати дослідження та їх обговорення

Вироблення нового для експериментальної тварини оперантного рефлексу відбувається протягом 10–12 днів шляхом щоденних тренувальних сесій [9], але не всі тварини здатні набути стійкої моторної навички. Так, із 12 інтактних щурів лише 8 за якістю виконання оперантного їжодобувного руху однією робочою кінцівкою було відібрано в експериментальну групу з реєстрації ЧСС. Решта тварин було вибракувано за нездатність сформувавши оперантний рефлекс або за виконання їжодобувного руху язиком.

Результати реєстрації миттєвих значень ЧСС на першому етапі експерименту в інтактних щурів після формування стійкої моторної навички, коли їжодобувний рух робочою кінцівкою закінчився успішним захопленням харчової кульки ( $n=1587$ ), подано на рис. 1.

Середнє значення ЧСС за всі сеанси запису оперантного рефлексу в інтактних щурів становило ( $414,0 \pm 0,8$ )  $\text{хв}^{-1}$ , а під час успішної реалізації їжодобувного руху робочою кінцівкою ЧСС

зменшувалася до рівня ( $344,0 \pm 1,7$ )  $\text{хв}^{-1}$ , що відрізняється від початкового рівня на 20 % і є статистично значущим ( $p < 0,05$ ). Звертає на себе увагу той факт, що максимум зниження ЧСС відбувається за 1 с до захоплення харчової кульки, а тенденція до зниження ЧСС виникає за 2–3 с, тобто вегетативний «супровід» руху реєструється раніше, ніж сам моторний акт. Захоплення харчової кульки відбувається на фоні відновлення ЧСС, а в цілому зменшення ЧСС триває 3–4 с.

Явище короткочасної брадикардії під час виконання точнісних рухів у експериментальних тварин описано не було. Подібні процеси фіксували у спортсменів, поліціантів під час стрільби [5], коли встановили обернену залежність точності від ЧСС. У зв'язку з тим, що тривалість серцевого циклу людини приблизно порівнювана з 1 с, важко побудувати посекундні графіки ЧСС під час стрільби. Вважають, що покращенню стрільби сприяє затримка дихання. Беручи до уваги, що частота дихання у щурів становить  $85 \text{ хв}^{-1}$  у стані спокою, тривалість дихального циклу дорівнює 0,7 с. Установлена нами короткочасна рухова брадикардія

триває 3–4 с, отже, за цей період відбудеться 5 дихальних циклів, що не можна вважати за тримкою дихання.

Явище рухової брадикардії виникає з чіткою часовою закономірністю на стадії сформованої моторної навички, що свідчить не про гуморальний, а про рефлекторний механізм. Іннервацію, що викликає зменшення ЧСС, як відомо, забезпечує лише блукаючий нерв. Таким чином, описане нами явище короткочасної рухової брадикардії можна пояснити механізмом екстракардіального нервового впливу парасимпатичної нервової системи на хронотропну функцію серця. Для підтвердження цієї гіпотези нами проведена додаткова серія експериментів, у якій змодельовано «вимкнення» дії блукаючого нерва на серце шляхом фармакологічної блокади М-холінорецепторів атропіном. Доза (1,7 мг/кг) взята з розрахунку надійності терапевтичного ефекту, тому що вплив виявляє вже концентрація 0,5 мг/кг, а двоічотирикратне збільшення дози не виявило різниці у впливі на роботу серця щура [11].

Експериментальних щурів на другому етапі дослідження атропінізували, що викликало

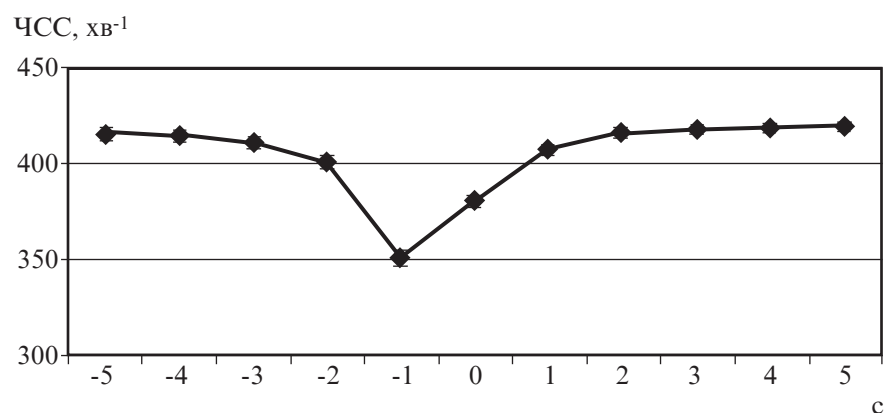


Рис. 1. Динаміка зміни частоти серцевих скорочень у інтактних щурів під час успішної реалізації їжодобувного руху робочою кінцівкою,  $n=8$ . На рис. 1, 2: за віссю абсцис — час, с; «0» — момент їжодобувного руху, коли захоплена харчова кулька в годівниці; за віссю ординат — ЧСС,  $\text{хв}^{-1}$ ,  $M \pm m$

суттєві зрушення у вегетативних проявах і поведінковій діяльності. На фоні стану голоду спроби дістати з годівниці харчову кульку і поїдання спричиняли напади блювання, що у частини тварин викликало відмову від оперантного їждобувного рефлексу. Лише половина тварин із значно меншою інтенсивністю підходили до годівниці, робили спроби захоплення харчових кульок і з меншою точністю досягали цілі. Середнє значення ЧСС за період запису в атропінізованих щурів сягало  $(487,0 \pm 10,1) \text{ хв}^{-1}$ , що на 11 % є вищим і вірогідно ( $p < 0,05$ ) відрізняється від фонові ЧСС ( $414,0 \pm 0,8 \text{ хв}^{-1}$ ) в інтактних тварин. Отже, атропін викликав блокаду блукаючого нерва на серце, що проявилось тахікардією. Подібні результати передбачувані та загальновідомі [1; 11].

Результати реєстрації миттєвих значень ЧСС на другому етапі експерименту (в атропінізованих щурів), коли їждобувний рух робочою кінцівкою закінчився успішним захопленням харчової кульки ( $n=53$ ), подано на рис. 2.

Порівнюючи зміни ЧСС у інтактних щурів і після дії атропіну (див. рис. 1, 2), можна зробити такий висновок: блокада парасимпатичної дії на серце не впливає на феномен короткочасної рухової брадикардії, він проявляється, триває 3–4 с, максимум зниження ЧСС також припадає на першу секунду до захоплення харчової кульки. Подібних результатів у літературі не описано. Відсутність ефекту блокади парасимпатичної іннервації серця можна спробувати пояснити теоретично сформульованим механізмом реципрокної взаємодії симпатичної та парасимпатичної систем [1]. На рівні довгаского мозку нейрони *nucleus tractus*

ЧСС,  $\text{хв}^{-1}$

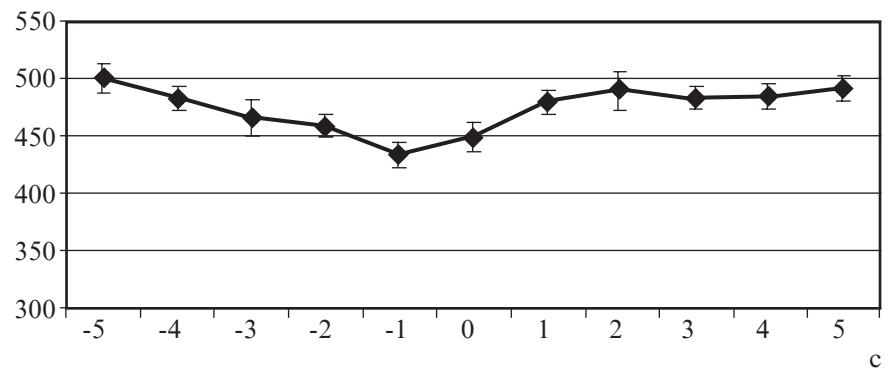


Рис. 2. Динаміка зміни частоти серцевих скорочень у щурів під дією атропіну під час успішної реалізації їждобувного руху робочою кінцівкою,  $n=4$

*solitarius* викликають збудження нейронів *nucleus ambiguus* і *n. vagus* й одночасно гальмують симпатичні центри спинного мозку. Якщо заблокувати атропіном *n. vagus*, то дія симпатичних волокон на серце зберігається, що проявляється тахікардією, рівнем ЧСС, вищим від частоти власної автоматії (яка характерна для повністю денервованого серця). Якщо реципрокна дія *nucleus tractus solitarius* триває, то виникає гальмування симпатичних центрів, припиняється їх збуджувальний вплив, а серце відновлює частоту власної автоматії, тому ЧСС зменшується. Для експериментальної перевірки цієї гіпотези необхідні подальші дослідження з блокадою одночасно і парасимпатичних, і симпатичних рефлекторних впливів.

Нами також проаналізовано ЧСС у атропінізованих щурів під час блювотних рухів-спроб порівняно з ЧСС при виконанні їждобувних рухів. Установлено, що існує тенденція до зменшення ЧСС під час блювотних рухів (до рівня  $(437,0 \pm 9,8) \text{ хв}^{-1}$ ), але ця величина статистично не відрізняється від фонового рівня  $(478,0 \pm 14,4) \text{ хв}^{-1}$  ( $p > 0,05$ ). Отже, суттєве збудження *n. vagus*, що супроводжує і забезпечує блювання, не виявляє знач-

ного впливу на хронотропну функцію серця.

### Висновки

1. За 1–2 с до початку оперантного їждобувного руху у щурів відбувається статистично значуще ( $p < 0,05$ ) зменшення ЧСС від початкового рівня на 20 % до величини  $(344,0 \pm 1,7) \text{ хв}^{-1}$ , що свідчить про рефлекторний парасимпатичний вплив на хронотропну функцію серця.

2. Фармакологічна блокада дії блукаючого нерва атропіном викликає суттєве збільшення ( $p < 0,05$ ) фонові ЧСС на 11 % до величини  $(487,0 \pm 10,1) \text{ хв}^{-1}$ , але не «виключає» явище короткочасної рухової брадикардії під час виконання щурами їждобувного руху.

3. Збереження явища короткочасної рухової брадикардії на фоні атропінової блокади можна пояснити реципрокним центральним гальмуванням збуджувального впливу симпатичної нервової системи на хронотропну функцію серця. У подальшому для вивчення механізму цього явища необхідне залучення фармакологічних блокаторів симпатичних впливів на діяльність серця.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Klabunde R. E. Cardiovascular physiology concepts / R. E. Klabunde. –

2nd ed. — Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2012. — 243 p.

2. *Нигматуллина Р. Р.* Насосная функция сердца развивающегося организма и ее регуляция при мышечных тренировках : автореф. дис. ... д-ра биол. наук / Р. Р. Нигматуллина. — Казань, 1999. — 40 с.

3. *Абзалов Н. И.* Насосная функция сердца у крыс разного возраста при мышечных тренировках и гипоксии / Н. И. Абзалов // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. — 2000. — № 12. — С. 1580–1586.

4. *Павлов С. Н.* Изменения показателей насосной функции сердца у спортсменов-гиревиков во время выполнения соревновательного упражнения / С. Н. Павлов // Молодой ученый. — 2012. — № 2. — С. 85–88.

5. *Relationship between efficiency of pistol shooting and selected physiological parameters of police* / G. Kayihan, G. Ersoz, A. Ozkan, M. Koz

// *Policing: An International Journal of Police Strategies & Management.* — 2013. — Vol. 36, Iss. 4. — P. 819–832.

6. *Активация нейронов в медуллярных центрах автономной нервной системы крыс при реализации ими мотивированных оперантных движений* / О. В. Власенко, Т. В. Бузыка, В. А. Майский [и др.] // *Нейрофизиология.* — 2010. — Т. 42, № 5. — С. 390–404.

7. *Топография Фос-имунореактивных та НАДФН-д-реактивных нейронов в лимбических структурах основы переднего мозга та гипоталамусі при реалізації мотивованих оперантних рухів у щурів* / О. В. Довгань, О. В. Власенко, В. О. Майський [та ін.] // *Нейрофизиология.* — 2009. — Т. 41, № 1. — С. 32–40.

8. *Food-Procuring Stereotype Movements is Accompanied by Changes of c-fos Gene Expression in the Amygdala and Modulation of Heart Rate in Rats* / O. V. Dovgan', O. V. Vlasenko, I. L. Ro-

kunets [et al.] // *International Journal of Physiology and Pathophysiology.* — 2013. — Vol. 4, N 2. — P. 157–170.

9. *Особливості формування параметрів їждобувних рухів щурів в умовах вільної поведінки* / В. М. Мороз, М. В. Йолтухівський, О. В. Власенко [та ін.] // *Вісник Вінницького національного медичного університету.* — 2010. — Т. 14, № 1. — С. 1–14.

10. *Засіб реєстрації фонокардіограми за допомогою телеметричної системи у щурів за умов вільної поведінки* / Т. В. Бузыка, О. В. Власенко, І. Л. Рокунець, В. В. Чечель // *Досягнення біології та медицини.* — 2010. — № 2. — С. 36–39.

11. *Сергеева О. В.* Влияние атропина, пропранолола и атенолола на волновую структуру колебаний ритма сердца у крыс / О. В. Сергеева // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* — 2008. — Т. 145, № 4. — С. 364–367.

УДК 616.12-008.3:615.21:612.76:599.323.45

Т. В. Бузыка, О. В. Власенко, І. Л. Рокунець, О. В. Довгань, А. В. Ваколюк

**ВПЛИВ АТРОПІНУ НА ХРОНОТРОПНУ ФУНКЦІЮ СЕРЦЯ ПІД ЧАС ОПЕРАНТНИХ ЇЖОДОБУВНИХ РУХІВ У ЩУРІВ**

За допомогою оригінальної неінвазивної технології реєстрації фонокардіограми визначена частота серцевих скорочень (ЧСС) у щурів. Після вироблення інструментального рефлексу визначена ЧСС під час їждобувного руху з епохою аналізу 10 с. Установлено явище брадикардії тривалістю 3–4 с під час захоплення їжі. Можливий вагусний механізм було виключено шляхом уведення атропіну. При цьому на фоні атропінової тахікардії (ЧСС=480–520 с<sup>-1</sup>) повторно був зареєстрований феномен брадикардії під час реалізації їждобувних рухів. Обговорюється гальмування симпатичної іннервації серця як можливий механізм короткочасного зниження ЧСС на фоні атропінової тахікардії.

**Ключові слова:** частота серцевих скорочень, рухи, атропін, щури.

UDC 616.12-008.3:615.21:612.76:599.323.45

T. V. Buzyka, O. V. Vlasenko, I. L. Rokunets, O. V. Dovgan', A. V. Vakoliuk

**CHRONOTROPIC EFFECT OF ATROPINE ON HEART FUNCTION DURING OPERANT FOOD-PROCURING MOVEMENTS IN RATS**

Heart rate (HR) in freely moving rats was determined by means of original non-invasive phonocardiography registration technology. HR was determined during food-obtaining movement with 10 s epoch of analysis after development of instrumental reflex. Bradycardia phenomenon for 3–4 s during food-procuring movements was established. A supposed vagus mechanism was excluded by introduction of atropine. Bradycardia phenomenon was re-registered during realization of food-obtaining movements at the background of atropine tachycardia (HR=480–520 s<sup>-1</sup>). Inhibition of sympathetic heart innervation as possible mechanism of short-time decrease of HR at the background of atropine tachycardia is discussed.

**Key words:** heart rate, movements, atropine, rats.

*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 616.1.2-008:615.2.8

А. В. Місюна

## СТАН ФУНКЦІЇ ЗОВНІШНЬОГО ДИХАННЯ ПРИ ВИКОРИСТАННІ БРОНХОЛІТИЧНОЇ НЕБУЛАЙЗЕРНОЇ ТА ЛАЗЕРНОЇ ТЕРАПІЇ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ, ПОЄДНАНУ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ

*Одеський національний медичний університет*

### Вступ

У структурі захворюваності хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ) належать до лідируючих за кількістю днів непрацездатності, частотою інвалідності та посідають четверте місце серед причин смерті. За прогнозами фахівців, до 2020 р. ХОЗЛ посяде третє місце у структурі смертності. За оцінками акад. Ю. І. Феценка, на ХОЗЛ страждає мінімум 7 % населення України, або приблизно 3 млн людей [1].

Наявність ХОЗЛ у хворих підвищує ризик розвитку серцево-судинних захворювань у 2–3 рази. У численних дослідженнях показана асоціація між зниженням об'єму форсованого видиху за 1 с (ОФВ1) і підвищеним ризиком серцево-судинних подій, причому низький показник ОФВ1 впливає на серцево-судинну летальність незалежно від статусу куріння [1].

Провідне місце серед захворювань серцево-судинної системи посідає артеріальна гіпертензія (АГ) [2]. Так звана пульмоногенна АГ, що багатьма авторами розглянута як прояв гіпертонічної хвороби (ГХ), також

здатна обтяжувати й ускладнювати перебіг ХОЗЛ, а прогресуючий характер ХОЗЛ, у свою чергу, здатний посилити тяжкість супровідної ГХ, призводячи до формування «хибного кола» [1; 2].

У зв'язку з цим актуальними є питання ранньої клініко-функціональної діагностики показників функції зовнішнього дихання (ФЗД) у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з АГ, які є ключовими при виборі методів своєчасної корекції та профілактики прогресування патології кардіореспіраторної системи, уповільнення розвитку хронічного легеневого серця, поліпшення якості життя пацієнтів.

**Мета** дослідження — підвищити клінічну ефективність лікування хворих на АГ, поєднану з ХОЗЛ, на підставі вивчення показників ФЗД і динаміки артеріального тиску (АТ) та шляхом додаткового призначення небулайзерної бронхолітичної й лазерної терапії на тлі базового медикаментозного лікування.

### Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження були хворі на АГ 1–2-го ступеня у

поєднанні з ХОЗЛ I–II стадій у стані ремісії, які проходили лікування на базі Одеського обласного клінічного медичного центру. Діагноз установлювали згідно з рекомендаціями асоціацій кардіологів і пульмонологів України. Усього досліджено 65 хворих, з яких 33 — жінки, 32 — чоловіки, середній вік становив  $(58,89 \pm 3,65)$  року.

Усі хворі були поділені на дві групи. Для лікування АГ із супровідним ХОЗЛ хворим призначали лікувальні комплекси (ЛК): у 1-й групі (ЛК-1) верапаміл дозою 40 мг тричі на добу (при синдромі тахіаритмії 80 мг тричі на добу) у поєднанні з молсидоміном дозою 2 мг тричі на добу (1 мг тричі на добу при виникненні головного болю на стандартну дозу), у 2-й групі (ЛК-2) додатково до вищевказаної медикаментозної терапії з першої доби небулайзерну бронхолітичну терапію та з другої — низькоінтенсивне лазерне випромінювання (НІЛВ) [3; 4].

У роботі використані такі методи дослідження: дані об'єктивного обстеження хворого; функціональне дослідження зовнішнього дихання (оцінка па-



раметрів петлі «потік-об'єм», проби з бронхолітиком і вимірювання пікової швидкості видиху (ПШВ) за допомогою пікфлуометра); лабораторні аналізи (загальний аналіз крові, сечі, біохімічний аналіз крові, дослідження мокротиння); електрокардіографія; рентгенологічне дослідження органів грудної клітки; ультразвукове дослідження серця; добове моніторування АТ. Результати статистично опрацьовані.

При вивченні характеру обструктивних порушень ФЗД вимірювали ОФВ1, форсовану життєву ємність легень (ФЖЄЛ), визначали максимальну об'ємну швидкість видиху (МОШ) в інтервалі 25, 50 і 75 % ФЖЄЛ, з яких МОШ25 відбивала стан просвіту трахеї та великих бронхів, МОШ50 — середніх бронхів, МОШ75 — дрібних бронхів, бронхіол і альвеол, пікову об'ємну швидкість видиху (ПОШ), хвилину вентиляцію легень (ХВЛ) [5].

Показник ОФВ1 свідчить про стадію хвороби (ступінь її тяжкості) й оцінюється за постбронходилатаційною пробою. Згідно з рекомендаціями, зазначеними у програмі "GOLD", бронходилатаційний тест за протоколом виконувався з 400 мкг

β2-агоніста, 80 мкг антихолінергічного препарату або їх комбінацією. Бронходилататори вводили через небулайзер, що дозволяло пацієнту вдихнути точно встановлену дозу препарату [5–7].

### Результати дослідження та їх обговорення

Обстеження осіб 1-ї та 2-ї груп виявило достовірні відмінності досліджуваних показників ефективності лікування. Так, призначення і ЛК-1, і ЛК-2 приводило до зниження АТ, зменшення задишки та скарг, які стосувалися серцево-судинних проблем, покращання самопочуття. Однак при призначенні ЛК-1 ці позитивні клінічні зміни наставали пізніше — на 6–8-му добу лікування та були менше вираженими. В усіх хворих, які отримували медикаментозне антигіпертензивне комплексне лікування протягом не менше 4 тиж. (ЛК-1), а також виконували рекомендації з профілактики факторів ризику щодо АГ, цільового рівня АТ досягти не вдалося.

Стосовно скарг, зумовлених бронхіальним обструктивним синдромом, у хворих 1-ї групи суттєвих позитивних змін не виявлено.

Більш значний гіпотензивний ефект із достовірним зниженням показників середньодобового, середньоденного та середньонічного систолічного й діастолічного АТ спостерігався у хворих, які отримували ЛК-2 ( $p < 0,001$ ). Також позитивною була динаміка варіабельності АТ, часу (часового індексу площі) навантаження, площі (індексу площі) навантаження ( $p < 0,001$ ).

Ці позитивні зміни зареєстровані у перші дні лікування завдяки призначенню з моменту надходження до стаціонару бронхолітичної небулайзерної терапії та її доповненню на 2-гу добу НІЛВ. Скарги, зумовлені ХОЗЛ (кашель, задишка, хрипи, виділення мокротиння), мали оборотну динаміку з початку лікування за ЛК-2.

За даними дослідження динаміки показників ФЗД, виявлено вентиляційні порушення, головним чином обструктивні, що проявлялися експираторною задишкою і зниженням ОФВ1 — інтегрального показника, який відбиває вираженість бронхіальної обструкції (табл. 1).

Співвідношення ОФВ1/ФЖЄЛ у досліджуваних групах хворих

Таблиця 1

Ефективність лікування хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень за даними показників функції зовнішнього дихання,  $M \pm m$

Показник	Контроль, n=16	ЛК-1, n=32		ЛК-2, n=33	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ЧД за 1 хв	17,8±2,8	22,12±1,32	21,81±1,42	22,24±1,16	20,42±1,08*
ЖЄЛ, л	4,51±0,22	3,68±0,09	3,72±0,12	3,62±0,08	3,79±0,06*
ФЖЄЛ, л	4,48±0,32	3,66±0,02	3,68±0,03	3,55±0,02	3,72±0,02*
ОФВ1, л	3,54±0,01	2,19±0,06	2,17±0,04	2,12±0,03	2,45±0,02*
ОФВ1/ФЖЄЛ, %	> 70	59,56±2,20	58,97±1,40	61,44±2,70	68,47±1,90*
МОШ25, л	4,78±0,16	2,28±0,06	2,31±0,05	2,20±0,05	3,06±0,04*
МОШ50, л	4,69±0,15	2,08±0,05	2,15±0,06	2,12±0,04	2,88±0,03*
МОШ75, л	4,18±0,27	1,48±0,06	1,56±0,03	1,47±0,03	2,72±0,02*
ПОШ, л	6,65±0,09	3,86±2,56	3,88±2,23	3,62±2,85	4,39±2,74*
ХВЛ, л	118,34±7,98	66,21±4,54	67,23±5,23	65,2±4,22	86,12±3,24*

Примітка. \* — відмінності між групами достовірні ( $p < 0,05$ ). У табл. 1, 2: контроль — здорові особи.

становило близько 60 %, що відповідало помірному ступеню порушення прохідності бронхів. Найбільш виражені зміни виявлялися за показником МОШ75, що свідчило про порушення функціонального стану з боку дрібних бронхів, бронхіол і альвеол.

Призначення хворим на АГ у поєднанні з ХОЗЛ ЛК-1 і ЛК-2 привело до таких змін досліджуваних вентиляційних показників: ОФВ1 змінився з  $(2,19 \pm 0,06)$  до  $(2,17 \pm 0,04)$  л у хворих 1-ї групи та з  $(2,12 \pm 0,03)$  до  $(2,45 \pm 0,02)$  л — 2-ї; МОШ у момент видиху 25 % ФЖЄЛ зросла з  $(2,28 \pm 0,06)$  до  $(2,31 \pm 0,05)$  л/с у 1-й групі та з  $(2,20 \pm 0,05)$  до  $(3,06 \pm 0,04)$  л/с у 2-й групі, МОШ 50 % ФЖЄЛ підвищилася з  $(2,08 \pm 0,05)$  до  $(2,15 \pm 0,06)$  л/с у пацієнтів 1-ї групи та з  $(2,12 \pm 0,04)$  до  $(2,88 \pm 0,03)$  — 2-ї; МОШ 75 % ФЖЄЛ зросла з  $(1,48 \pm 0,06)$  до  $(1,56 \pm 0,03)$  л/с у хворих 1-ї групи та з  $(1,47 \pm 0,03)$  до  $(2,72 \pm 0,02)$  л/с — 2-ї групи.

Таким чином, можна стверджувати, що при застосуванні тільки верапамілу з сиднофармом (ЛК-1) намітилася лише тенденція до поліпшення ФЗД, а при доповненні медикаментозного лікування бронхолітиками й лазеротерапією (ЛК-2) спостерігався достовірно виражений бронхолітичний ефект за рахунок змін «швидкісних» показників ФЗД.

Дані тесту з шестихвилинною ходьбою (ТШХ) до лікування продемонстрували низьку толерантність до фізичного навантаження у всіх досліджуваних хворих (табл. 2). У результаті застосування комплексної реабілітаційної програми (ЛК-2) за 1 міс. спостереження у хворих на АГ у поєднанні з ХОЗЛ виявлена достовірна позитивна динаміка тесту на толе-

Таблиця 2

**Динаміка толерантності до фізичного навантаження хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень при призначенні ЛК-1 та ЛК-2 за даними тесту з шестихвилинною ходьбою, м,  $M \pm m$**

Група	Значення
Контроль, n=16	588,0 $\pm$ 21,6
ЛК-1, n=32	
до лікування	358,0 $\pm$ 7,9
після лікування	372,0 $\pm$ 7,4
ЛК-2, n=33	
до лікування	356,0 $\pm$ 8,1
після лікування	452,0 $\pm$ 7,4*

Примітка. \* — відмінності між групами достовірні ( $p < 0,01$ ).

рантність до фізичного навантаження ( $p < 0,001$ ), яка свідчила про виражені сприятливі зміни функціонального і соматичного статусу пацієнтів, тимчасом як у хворих, яким була призначена тільки стандартна медикаментозна терапія, отримані значення достовірних відмінностей не мали.

### Висновки

1. Призначення з першої доби лікування бронхолітичної небулайзерної терапії, а з другої доби НІЛВ хворим на АГ 1–2-го ступеня із супровідним ХОЗЛ у стані ремісії дозволило покращити бронхіальну прохідність, завдяки чому зменшити гіпоксію, ефективніше знизити високий рівень АТ, підвищити толерантність до фізичного навантаження.

2. Комплекс медикаментозних і немедикаментозних методів лікування АГ у поєднанні з ХОЗЛ, що включає в себе верапаміл, сиднофарм, небулайзерну бронхолітичну терапію й НІЛВ, є патогенетично обґрунтованим й адекватним, сприяє підвищенню якості життя пацієнтів.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Хронічне обструктивне захворювання легень: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, терапія* : метод. рекомендації / Ю. І. Фещенко, Я. О. Дзюблик, В. К. Гаврісюк [та ін.]. – К., 2013. – 52 с.

2. *Національна стратегія профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні* / за ред. Р. В. Богатирьової і В. М. Коваленка. – К. : МОРИОН, 2012. – 120 с.

3. Шульц Р. Ю. Влияние различных режимов лазерной терапии на уровень артериального давления у больных артериальной гипертензией / Р. Ю. Шульц, Э. М. Орехова, К. В. Котенко // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2006. – № 6. – С. 58–60.

4. Пат. на корисну модель 89236 Україна, МПК А61К 31/275 (2006.01) Спосіб лікування хворих на гіпертонічну хворобу у сполученні з хронічним обструктивним захворюванням легень / А. В. Місюна, Н. А. Мацегора ; заявник та патентовласник Одес. нац. мед. ун-т. – № у 2013 13839 ; заявл. 29.11.2013 ; опубл. 10.04.2014, Бюл. № 7. – 6 с.

5. Полянская М. А. Спирометрия в оценке нарушенной функции дыхательной системы / М. А. Полянская // Здоров'я України. – 2008. – № 3/1. – С. 48–49.

6. Ходош Э. М. Спирометрия: идеология торжества и бесконечная сложность бытия / Э. М. Ходош // Новости медицины и фармации. – 2012. – № 13/14 (423/424). – С. 16–18.

7. *Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких* (пересмотр 2011 г.) / пер. с англ. ; под ред. А. С. Белевского. – М. : Рос. респиратор. об-во, 2012. – 80 с.



## СТАН ФУНКЦІЇ ЗОВНІШНЬОГО ДИХАННЯ ПРИ ВИКОРИСТАННІ БРОНХОЛІТИЧНОЇ НЕБУЛАЙЗЕРНОЇ ТА ЛАЗЕРНОЇ ТЕРАПІЇ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ, ПОЄДНАНУ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ

Досліджували 65 хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) 1–2-го ступеня у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) I–II стадій у стані ремісії, середнім віком (58,89±3,65) року. Усі хворі утворили дві групи. Для лікування АГ із супровідним ХОЗЛ хворим I-ї групи (ЛК-1) призначали верапаміл з сиднофармом; пацієнти 2-ї групи (ЛК-2) додатково з першої доби отримували небулайзерну бронхолітичну терапію, з другої — низькоінтенсивне лазерне випромінювання (НІЛВ).

Призначення на тлі медикаментозної терапії з першої доби лікування бронхолітичної небулайзерної терапії, а з другої доби — НІЛВ хворим на АГ 1–2-го ступеня із супровідним ХОЗЛ у стані ремісії дозволило покращити бронхіальну прохідність, що зменшило у пацієнтів гіпоксію, знизило високий рівень артеріального тиску, підвищило толерантність до фізичного навантаження. Водночас у хворих, яким призначали тільки стандартну медикаментозну терапію, отримані показники достовірних відмінностей не мали.

Комплекс медикаментозних і немедикаментозних методів лікування АГ у поєднанні з ХОЗЛ, що включає верапаміл, сиднофарм, небулайзерну бронхолітичну терапію та НІЛВ, є патогенетично обґрунтованим і адекватним.

**Ключові слова:** функція зовнішнього дихання, бронхолітична небулайзерна та лазерна терапія, артеріальна гіпертензія, хронічне обструктивне захворювання легень.

## STATE OF RESPIRATORY FUNCTION WITH APPLYING BRONCHODILATOR NEBULIZER AND LASER THERAPY IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND CRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

The object of the study were 65 patients with stage 1–2 hypertension in combination with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) stage 1–2 in remission, with a mean age (58.89±3.65) years. All patients were divided into two groups. For the treatment of hypertension with concomitant COPD, patients of the 1st group were administered verapamil and sydnofarm; patients of the 2nd group on the first day additionally received nebulizer bronchodilator therapy and on the second one — low-intensity laser radiation (LILR).

Appointment to the background drug therapy from the first day of treatment bronchodilator nebulizer therapy, and the second day — LILR for patients with hypertension stage 1–2 with concomitant COPD in remission, allowed to improve bronchial patency, thereby reducing hypoxia, effectively decreased high blood pressure, increased exercise tolerance. The patients who have been appointed only standard medical therapy, the obtained values had no significant differences.

Complex of drug and non-drug treatments for hypertension in combination with COPD, including verapamil, sydnofarm, nebulizer bronchodilator therapy and LILR is pathogenetically justified and appropriate in terms of improving the quality of life for patients.

**Key words:** function of external breathing, broncholytic nebulizer and laser therapy, arterial hypertension, chronic obstructive disease of lungs.

УДК 616.4-008.6

Н. В. Кресюн, канд. мед. наук, доц.

## ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ МЕТОДУ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ

Одеський національний медичний університет

Проведення діагностики стану очного дна у хворих на діабетичну ретинопатію (ДР) є орієнтованим на визначення характерних морфологічних утворень у сітківці. Серед таких визначають значну інформативність наявності мікроаневризм (МА) як первинних діагностичних показників ДР [2; 5; 9]. Однак їх діагностика є ускладненою незначними розмірами МА, а також характеристиками кольору тканин, які оточують МА і можуть збігатися із харак-

теристиками кольору самих МА. Через це рання діагностика ДР за показниками офтальмоскопічних досліджень залишається актуальною проблемою офтальмології [5; 7].

У проведених нами дослідженнях було визначено, що застосування вдосконаленого способу визначення МА — багатомасштабного текстурного градієнта — дозволяє досягти специфічності та чутливості діагностичної процедури на рівні відповідно 78,4 та 89,1 % [2].

Однією із додаткових діагностичних процедур, яку можна застосувати з метою подальшого удосконалення ранньої діагностики ДР, як впливає з проведених нами досліджень [1], є визначення вмісту пігменту в сітківці за характеристиками кольору. Причому інформативним показником щодо наявності та виразності ДР є втрата кольору пігментами сітківки за умови нагромадження перекисних сполук [5]. Також слід наголосити, що набутий досвід

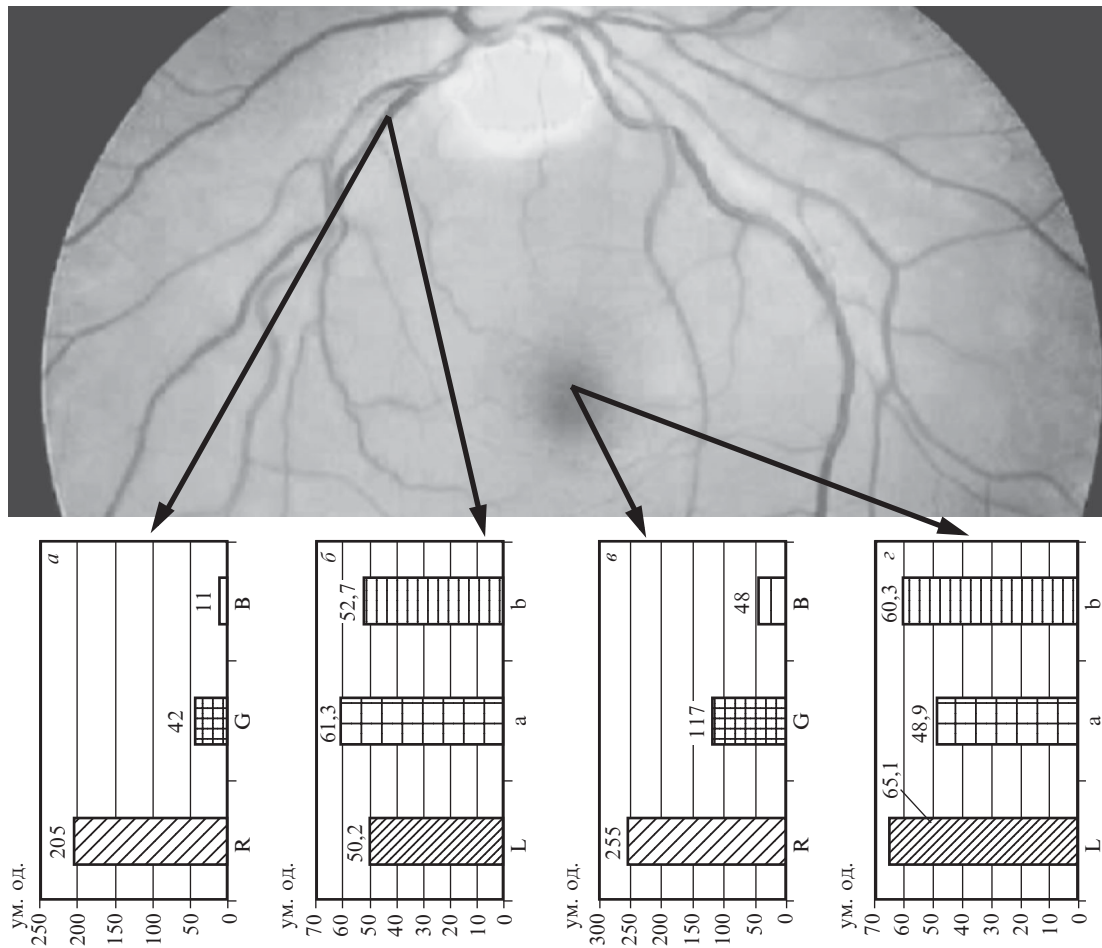


Рис. 1. Характеристики кольору окремих ділянок сітківки в нормі. На фрагментах *a* і *в* за віссю абсцис — кольори системи RGB (R — червоний; G — зелений; B — голубий); за віссю ординат — яскравість кольорів (указано цифрами над стовпчиками). На фрагментах *б* і *г* за віссю абсцис: L, a, b — показники шкали SLELAB; за віссю ординат — досліджуваний показник, ум. од. Стрілками вказано ділянки сітківки, колір яких було проаналізовано

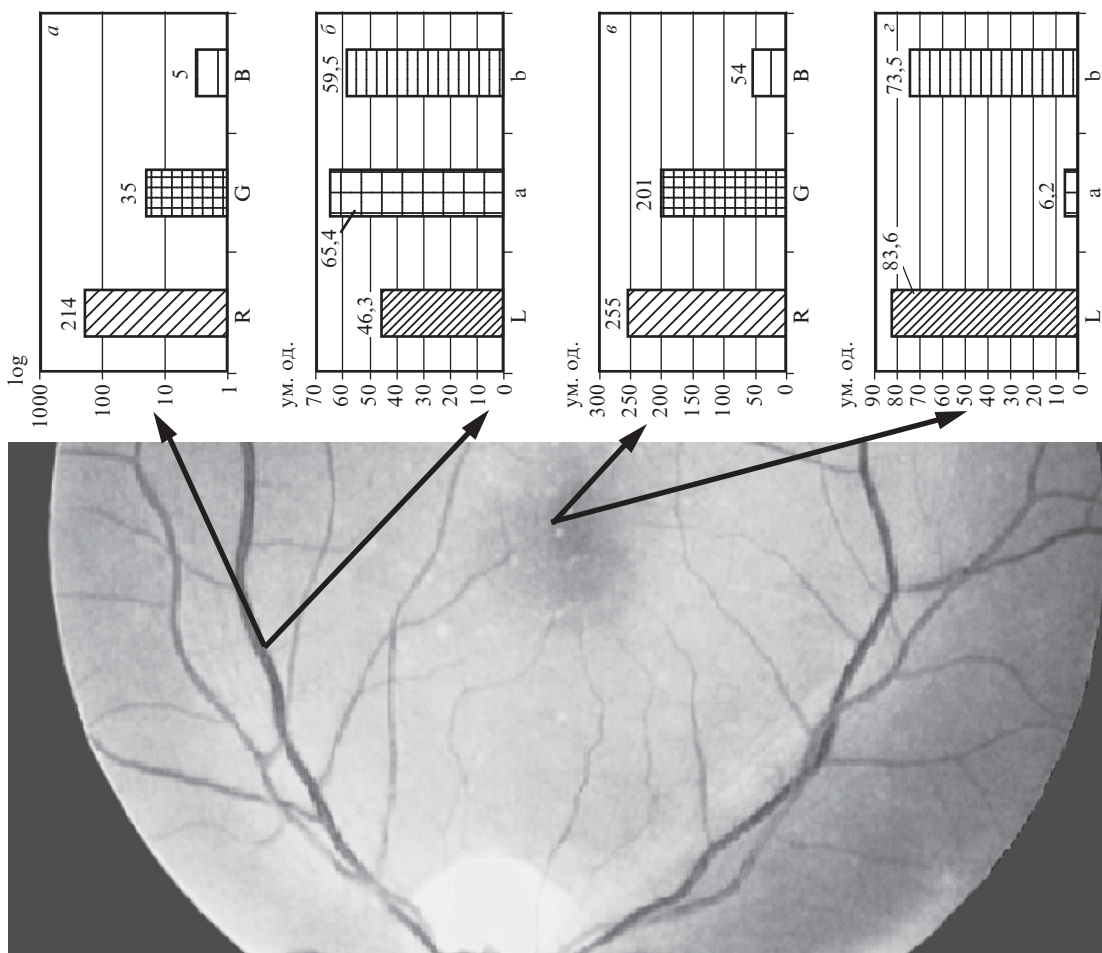


Рис. 2. Характеристики кольору окремих ділянок сітківки у пацієнта на ранній стадії формування діабетичної ретинопатії. На фрагменті *a* результати подаються в логарифмічній шкалі. Решта позначок — ті ж самі, що на рис. 1.

аналізу кольору зображень біологічних поверхонь свідчить на користь можливості визначення «депігментації» за ознакою оцінки ступеня світлості відповідного зображення за шкалою CIELAB [3; 4].

**Мета** нашого дослідження — вивчення ефективності застосування показників світлості зображень у ділянках, які вирізняються високим вмістом пігменту і є найбільш інформативними для діагностики ранніх проявів ДР.

### Матеріали та методи дослідження

У дослідженні спостерігали 20 практично здорових (середній вік  $(32,3 \pm 2,7)$  року) та 65 інсулін-залежних пацієнтів, які страждають на цукровий діабет 2 типу (середній вік  $(33,1 \pm 3,2)$  року). При відборі групи контролю дотримувалися таких вимог: внутрішньоочний тиск не повинен перевищувати 21 мм рт. ст., збережена гострота зору, незмінений периметр зору та відсутність захворювань очей і неврологічних розладів. Для хворих на діабет критерії були такими: внутрішньоочний тиск менше 21 мм рт. ст., гострота зору, що добре коригується (більше 7/10), відсутність ознак проліферативної ретинопатії, визначеної методом флюороангіографії, а також тривалість захворювання не менше трьох років (у середньому  $(4,5 \pm 0,3)$  року) [2]. Слід наголосити, що гострота зору у пацієнтів з діабетом без ретинопатії зберігалася (10/10). Додатковим критерієм слугувала відсутність наявності МА судин, що визначали методом офтальмоскопії.

Зображення дна ока, які отримували за допомогою офтальмоскопа, аналізували в кольоровій шкалі RGB формату

за допомогою програми Adobe Photoshop CS6 [2]. Цифрові зображення очного дна мають певні недоліки, серед яких найбільш відомі — низький контраст і нерівномірне освітлення (яскравість) у напрямку від центру до периферії. Для підвищення та вирівнювання контрасту знімків застосовували процедуру еквалізації гістограм за технологією адаптивного урівноваження (CLANE), яка є достатньо ефективною для збільшення контрасту судин сітківки ока [6; 7]. Установлено, що посилення контрасту при використанні вказаного методу знаходиться в межах від 1,7 до 3 разів [7].

Для оцінки колірності досліджуваної ділянки сітківки чи іншої біологічної поверхні потрібний стандарт порівняння, щодо якого необхідно нормувати колірність досліджуваного об'єкта [3; 4; 8]. За такий стандарт було обрано зону артеріальної судини (рис. 1, 2). При визначенні зони судини як «контролю» виходили з того, що характеристики кольору детерміновані гемоглобіном і є незалежними від актуального рівня переокисних сполук у тканині сітківки ока. Водночас виразність діабетозалежних змін пігментації сітківки визначали в зоні макули, у якій міститься до 70 % лютеїну та зеаксантину (макулярних пігментів).

Характеристики, отримані за шкалою RGB, переводили в шкалу CIELAB відповідно до розробленого алгоритму аналізу кольору біологічних поверхонь, що виконували стандартними програмними продуктами, які є у відкритому доступі [3; 4].

Таким чином, цифрову оцінку колірності досліджуваних ділянок цифрових знімків очного

дна здійснювали за шкалою CIE в координатах  $L^*$ ,  $a^*$  і  $b^*$ . При цьому один колір повністю визначався значенням трьох координат:  $L^*$ ,  $a^*$  і  $b^*$  або  $L^*$ ,  $C^*$  і  $H^*$  [8; 10]:

—  $L^*$  — ордината тривимірного кольорового простору, на якій представлена шкала значень від 0 (чорний) до 100 (білий);

—  $a^*$  — горизонтальна координата, яка має значення від  $-80$  (зелений колір) до  $+80$  (червоний колір);

—  $b^*$  — горизонтальна координата, яка має значення від  $-80$  (голубий) до  $+80$  (жовтий).

Світлість визначали за кількістю білого в тому чи іншому кольорі та вимірювали за представленою білого кольору, приймаючи за умовний нуль чорний колір.

Насиченість — інтенсивність кольору (кількість того чи іншого кольору) — це відстань від точки пересічення осей білого та чорного кольорів [8; 10].

Координати кольору розраховували за такими рівняннями:

$$L^* = 116 (Y/Y_n)^{1/3} - 16;$$

$$a^* = 500 [(X/X_n)^{1/3} - (Y/Y_n)^{1/3}];$$

$$b^* = 200 [(Y/Y_n)^{1/3} - (Z/Z_n)^{1/3}]$$

Величини  $X_n$ ,  $Y_n$  та  $Z_n$  являють собою стандартні значення, які відповідають теоретично ідеальному білому кольору. Ці значення знаходять у таблиці стандартів [11].

Оскільки індекс білизни розраховують для дослідження білих поверхонь [8], у нашій роботі для виявлення втрат колірності за рахунок впливу вільних радикалів визначали показники  $L$  світлості та визначали загальний показник відмін-

ностей кольору  $dE$  за шкалою CIELAB [4; 8]:

$$dE^* = [(dL^*)^2 + (da^*)^2 + (db^*)^2]^{1/2},$$

де  $dE^*$  — загальні відмінності кольору;

$da^*$  — різниця за координатами червоно-зеленого кольору ( $da^* = a^* - \text{досліджувана ділянка сітківки}$ ,  $-a^*$  — стандарт-ділянка судини);

$+da^*$  — збільшення в сторону більш червоного кольору,  $-da^*$  збільшення в сторону більш зеленого кольору;

$db^*$  — відмінності за координатами синьо-жовтої шкали кольору ( $db^* = b^* - \text{досліджувана ділянка сітківки}$ ,  $-b^*$  — стандарт-ділянка судини);

$+db^*$  — збільшення в сторону більш жовтого кольору,  $-db^*$  — збільшення в сторону більш голубого кольору;

$dL^*$  — різниця за показником світлості ( $dL^* = L^* - \text{досліджувана ділянка сітківки}$ ,  $-L^*$  — стандарт-ділянка судини);

$+dL^*$  — збільшення в сторону більш світлості,  $-dL^*$  — збільшення в сторону більш темного тону.

Спектральні абсорбційні характеристики зображення очного дна залежать від розподілу в структурах сітківки меланіну, гемоглобіну та макулярного пігменту, а також від кількості кожного із цих пігментів, які не знаходяться в залежності між собою [7]. Через це абсорбційні характеристики очного дна приймали як лінійну комбінацію абсорбційних характеристик кожного із зазначених фарбників.

Отримані результати обробляли з використанням загальноприйнятих у медико-біологічних дослідженнях статистичних критеріїв оцінки відмінностей між групами.

#### Результати дослідження та їх обговорення

Отримані результати свідчать, що за умов використання розробленої технології показник світлості  $L^*$  зростає щодо умовної норми — різниці між зоною судини та макулярною зоною (див. рис. 1 і 2). При цьому середні значення відмінностей у групі пацієнтів з діабетом сягали 2,71 разу ( $p < 0,05$ ; рис. 3).

Водночас за показником  $a^*$  спостерігалося зменшення, яке було в 3,8 разу більшим, ніж у групі контролю ( $p < 0,05$ ). За показником  $b^*$  збільшення перевищувало показник контролю в 12,4 разу ( $p < 0,05$ ). Інтегральний показник різниці кольорів  $\Delta E$  перевищував такий, що реєструвався у групі контролю, у 2,87 разу ( $p < 0,05$ ; див. рис. 3).

Отже, за вказаними показниками різницю кольору в групі пацієнтів із діабетом і ранньою стадією розвитку ДР можна характеризувати як збільшення світлості зони макули, що відбувається за рахунок зменшення червоного та синього кольорів, а також збільшення зеленого та жовтого кольорів на тлі зростання різниці колірності щодо зони судини (гемоглобіну судин).

Наступне, протягом року, спостереження засвідчило появу МА у 11 хворих (рис. 4). При цьому динаміка появи МА корелювала з величиною зареєстрованих змін інтегрального показника відмінностей кольору  $\Delta E$  при  $r = -0,92$  ( $p < 0,05$ ). Більш виразні відмінності су-

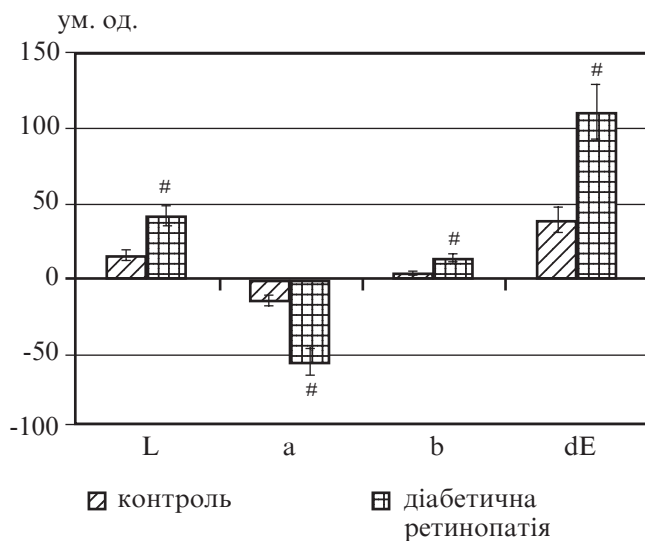


Рис. 3. Показники за шкалою CIELAB у хворих на діабет і ранньою формою діабетичної ретинопатії,  $M \pm m$ : # —  $p < 0,05$  порівняно з показником у групі контролю (ANOVA + Newman-Keuls тест)

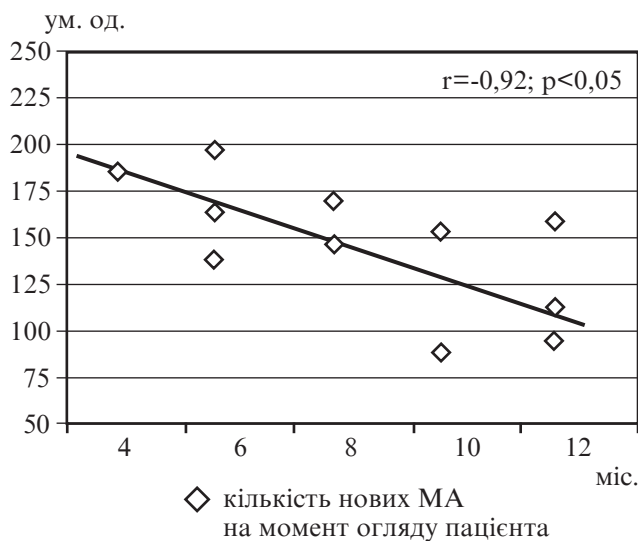


Рис. 4. Кореляція показників відмінностей кольору ( $\Delta E$ ) і часу виникнення мікроаневризму у пацієнтів із діабетичною ретинопатією. За віссю ординат —  $\Delta E$ , ум. од.; за віссю абсцис — період з моменту діагностики кольору макули, міс.



проводжувалися виникненням МА в значно раніші терміни.

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що аналіз кольору сітківки та нормування окремих компонент кольору щодо більш «стабільних» за кольором ділянок (зона судини) дозволяє діагностувати значні зміни колірності в макулярній зоні у хворих на діабет. При цьому визначені за запропонованою методикою порушення колірності можна інтерпретувати з позицій механізмів патогенезу діабетичної ретинопатії.

Згідно з отриманими результатами, за показником  $a^*$  зміни в сторону його зменшення у пацієнтів з ДР свідчать про збільшення внеску «зеленого» кольору та зменшення «червоного», тимчасом як зростання показника  $b^*$  свідчить про збільшення внеску «жовтого» каналу кольорів і відповідно зменшення «голубого» каналу [5; 6]. Зважаючи на те, що абсорбційна модель колірності сітківки [7] свідчить про відносно більше значення кольору в синій частині спектра для меланіну, порівняно з макулярним пігментом і гемоглобіном, зниження частки синього кольору, що було характерним для результатів наших досліджень, доводить зменшення внеску меланіну у загальний спектр характеристик кольору у пацієнтів з діабетом. Разом із тим для макулярного пігменту більш характерним є передавання кольору в червоній частині спектра, тому визначене в роботі зменшення цієї частки у хворих на діабет також може свідчити про зменшення внеску макулярного пігменту у загальні спектральні характеристики очного дна. Указані зміни добре узгоджуються зі здатністю обох пігментів реагувати з вільними радикалами, змінюючи

при цьому спектральні характеристики кінцевих продуктів [1].

Слід наголосити, що багатьма авторами визнано появу МА діагностичним індикатором наявності діабетичної ретинопатії [2; 7; 9]. При цьому патогенез виникнення МА пов'язаний із тривалим впливом перекисних сполук, вільних радикалів на перичити капілярів, що викликає їх відмирання. Одним із важливих результатів цього дослідження є встановлений факт зміни «колірності» сітчастої оболонки як результат втрати кольору певних пігментів, що передуює виникненню цитотоксичного ефекту. У подальших дослідженнях цей факт можна використати як прогностичний у хворих на ДР.

#### Висновки

1. Використання з метою контролю колірності ділянки артеріальної судини, яка мінімально змінює RGB кольори у хворих на цукровий діабет 2 типу, дозволяє нормувати показники колірності за шкалою CIELAB і діагностувати зміну кольору в зоні макули.

2. За шкалою CIELAB у хворих на діабетичну ретинопатію до виникнення мікроаневризм спостерігається збільшення світлості ділянки макули у зелено-жовтому діапазоні кольорів при зменшенні в червоному діапазоні.

3. Установлені зміни кольору ділянки макули хворих на діабет є прогностичними щодо виникнення мікроаневризм: інтегральний показник відмінностей кольору корелює з виникненням мікроаневризм при  $r=-0,56$ .

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Кресюн Н. В. Патологіологічні механізми формування діабетичної ретинопатії та обґрунтування підходів

до її терапії / Н. В. Кресюн // Інтегративна антропологія. – 2013. – № 1 (21). – С. 43–48.

2. *Применение* метода многомасштабного текстурного градиента в автоматизации диагностики диабетической ретинопатии по цифровым снимкам глазного дна / Н. В. Кресюн, Т. В. Татарчук, К. С. Шакун, Л. С. Годлевский // Офтальмологический журнал. – 2014. – № 4. – С. 9–13.

3. *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.] // China Journal of Modern Medicine. – 2014. – N 15. – P. 10–14.

4. *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.

5. *Berendschot T. T. J. M. Fundus reflectance-historical and present ideas* / T. T. J. M. Berendschot, P. J. DeLint, D. Norren // Progress in Retinal and Eye Research. – 2003. – Vol. 22. – P. 171–200.

6. *Extraction and reconstruction of retinal vasculature* / M. H. A. Fadzil, L. I. Izhar, P. A. Venkatachalam, T. V. N. Karunakar // J. Medical Engineer. Technol. – 2007. – Vol. 31. – P. 435–442.

7. *Hani A. F. M. Retinal vasculature enhancement using independent component analysis* / A. F. M. Hani, H. A. Nugroho // J. Biomed. Sci. Engineer. – 2009. – Vol. 2. – P. 543–549.

8. *Mc Laren K. The Colour Science of Dyes and Pigments* / K. Mc Laren. – Bristol : Adam Hilger Ltd., 1986.

9. *Nonmydriatic fundus photography for teleophthalmology diabetic retinopathy screening in rural and urban clinics* / E. K. Chin, B. V. Ventura, K. Y. See [et al.] // Telemed. J. e-Health. – 2014. – Vol. 1. – P. 102–108.

10. *Novaković M. Teorija i tehnologija oplemenjivanja tekstila bojenjem i štampanjem* / M. Novaković. – Beograd, 1996.

11. *Wyszecki G. Uniform color scales: CIE 1964 U\*V\*W\* conversion of OSA Committee selection* / G. Wyszecki // J. Opt. Soc. Am. – 1975. – Vol. 65. – P. 456–460.

УДК 616.4-008.6

Н. В. Кресюн

**ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ МЕТОДУ  
РАНЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНО-  
ПАТІЇ**

Проведено аналіз знімків очного дна у пацієнтів, які страждають на цукровий діабет 2 типу протягом  $(4,5 \pm 0,3)$  року і у яких було діагностовано відсутність мікроаневризм як ранньої ознаки діабетичної ретинопатії. Визначали характеристики кольору в зоні макули за шкалою CIELAB. Отримані показники нормували за відповідними характеристиками кольору артеріальних судин сітківки. Установлено, що у пацієнтів спостерігалось збільшення світлості в 2,71 разу порівняно з групою контролю ( $p < 0,05$ ). Крім того, інтегральний показник різниці кольорів  $\Delta E$  перевищував такий, що реєструвався в групі контролю, у 2,87 разу ( $p < 0,05$ ). Подальше спостереження пацієнтів протягом року визначило появу мікроаневризм, термін виникнення яких мав обернену лінійну кореляцію з вихідними значеннями  $\Delta E$  при  $r = -0,92$ , що підтверджує можливість ранньої діагностики діабетичної ретинопатії за розробленою методикою.

**Ключові слова:** патогенез, діабетична ретинопатія, офтальмоскопія, кольорова шкала CIELAB, макулярний пігмент.

UDC 616.4-008.6

N. V. Kresyun

**PATHOGENESIS-BASED METHOD OF EARLY DI-  
AGNOSTICS OF DIABETIC RETINOPATHY**

The analysis of ophthalmoscope color images in macular zone in accordance to CIELAB scale have been undertaken in patients who suffered from type 2 diabetes during  $(4.5 \pm 0.3)$  years and who did not demonstrated the presence of microaneurisms as the most early mark of diabetic retinopathy. Obtained data on colors have been normalized pertained to the color characteristics of arterial retinal vessels. It was established that in patients with diabetes the increasing of the lightness was registered by 2.71 times when compared to control group ( $p < 0.05$ ). Besides, the integral color index difference  $\Delta E$  exceeded that one which was registered in practically healthy patients 2.87 times ( $p < 0.05$ ). The microaneurisms appearance was controlled during the one year period from the moment of inclusion patients into observation. The correlation between  $\Delta E$  initial values and dynamics of microaneurisms appearance was at value of coefficient  $r = -0.92$ . This result is in favor for the possibility of early diagnostics of diabetic retinopathy using proposed technology.

**Key words:** diabetic retinopathy pathogenesis, ophthalmoscopy, color scale CIELAB, macular pigment.

УДК 613.97:334.716-057.51

Н. В. Пац

**УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПОДХОДОВ  
К ДИАГНОСТИКЕ И ПРОФИЛАКТИКЕ  
СОВРЕМЕННЫХ ПРОБЛЕМ  
ФОРМИРОВАНИЯ ЗДОРОВОГО ОБРАЗА ЖИЗНИ  
НА ПРОМЫШЛЕННЫХ ПРЕДПРИЯТИЯХ**

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»,  
Гродно, Республика Беларусь*

Одним из приоритетных направлений современного периода развития Белорусского государства является формирование у каждого гражданина здоровьесберегающего мировоззрения и поведения [3; 4]. Приказом Министерства здравоохранения № 335 от 31.03.2011 г. утверждена Концепция реализации государственной политики формирования здорового образа жизни населения Республики Беларусь на период до 2020 г., цель которой — создание системы формирования, сохранения и укрепления здоро-

вья людей, реализации потенциала здоровья для ведения активной производственной, социальной и личной жизни, направленной на снижение преждевременной смертности, заболеваемости, инвалидизации населения, увеличение средней продолжительности и повышения качества жизни, улучшение демографической ситуации в стране [4].

Своевременное выявление проблем, препятствующих формированию здорового образа жизни — это одно из важных звеньев, обеспечивающих ре-

зультат. Сформировавшийся образ жизни, привычки, стереотип поведения гораздо труднее изменить в старших возрастных группах. Поэтому обучение навыкам здоровьесбережения должно идти параллельно развитию личности [10]. Ряд статей Закона Республики Беларусь «О санитарно-эпидемическом благополучии населения» определяет, что гигиеническое воспитание и обучение граждан, направленные на повышение их санитарной культуры, профилактику заболеваний и распространение знаний о здоровом

образе жизни, являются обязательными.

У населения недостаточен уровень развития культуры здоровья, сохраняется потребительское отношение к здоровью, отсутствует личная ответственность за его сохранение и укрепление.

К основным проблемам здорового образа жизни в настоящее время можно отнести стрессы, неумение организовывать свое время и пространство. С развитием высоких технологий большое значение приобретает гиподинамический стресс и влияние на здоровье новых для организма физических и химических факторов [1], к которым не смогли адаптироваться физиологические механизмы. Отмечается неумение грамотно подобрать себе набор продуктов питания с учетом, в первую очередь, индивидуальных особенностей организма, затрат энергии, выполняемых нагрузок. При большом ассортименте продуктов все острее встает проблема переизбытка, неграмотной комбинации продуктов и блюд в течение дня и недели. Отмечено преобладание углеводной составляющей в рационе питания современного человека, увеличение суточного потребления поваренной соли. В рационе питания увеличилось количество жареных блюд, копченостей, продуктов, содержащих большое количество вкусовых добавок. Проблемой можно считать и появление блюд, не характерных для данной территории, что также является стрессом для ферментативной системы желудочно-кишечного тракта, распространение фаст-фуда.

Отдельное место в цепи проблем здорового образа жизни занимают вредные привычки [2; 5]. Пьянство, табакокурение,

токсикомания, наркомания дополнились пивной алкоголизацией населения, применением спайса, насвая [2; 5]. Гиподинамия в обществе поддерживается модой на виртуальное общение в социальных сетях. В итоге сокращается время пребывания на свежем воздухе в светлое время суток, увеличивается срок нахождения в пределах помещений, выполненных из набора далеко не «здоровых» материалов: пластмассы, линолеума, древесно-стружечных элементов мебели и др.

Многообразие современных проблем здорового образа жизни обусловлено и производственной средой [11], регионом проживания и спецификой профессии [6; 8; 11; 13]. Организация охраны труда и отдыха сотрудников промышленных предприятий вносит весомый вклад в предупреждение рисков нарушения здоровья работников.

Обучение постулатам здорового образа жизни основывается, в первую очередь, на осознании рисков [5; 7; 9]. Мало обозначить круг проблем, важно понимать удельный вес каждого из рисков для самого человека и его окружения, а самое главное — уметь без ущерба для себя и окружающих строить свое поведение, умело и грамотно организовывать свой образ жизни и влиять на образ жизни своего окружения.

Существует необходимость совершенствования системы оздоровления с выходом на индивидуальное самосознание, соответствующий образ жизни, оперативный контроль резервов здоровья, формирование экономической ценности здоровья, а также эффективное применение здоровьесберегающих технологий [2; 12].

Методология содействия здоровому образу жизни [12] сре-

ди различных кругов населения требует усовершенствования, в том числе и среди работников промышленных предприятий.

**Цель** исследования — выявить основные проблемы здорового образа жизни у рабочих промышленных предприятий, разработать модель профилактики проблем формирования здорового образа жизни у работников предприятий энергообеспечения с использованием информационно-образовательных технологий. Для достижения цели поставлены задачи:

1. Изучить осведомленность сотрудников предприятия о проблемах здорового образа жизни.

2. Выявить медицинские и валеолого-гигиенические риски у работников промышленных предприятий, связанные с проблемами здорового образа жизни.

3. Разработать модель профилактики проблем формирования здорового образа жизни у работников предприятий энергообеспечения с использованием информационно-образовательных технологий.

4. Оценить эффективность новой модели профилактической работы при решении валеолого-гигиенических задач, связанных с проблемами здорового образа жизни на промышленном предприятии.

#### **Материалы и методы исследования**

Обследовано 236 сотрудников предприятия энергообеспечения — Республиканского унитарного предприятия «Гродно-энерго» (филиал «Гродненские электрические сети») в возрасте 20–59 лет до и после внедрения модели профилактических мероприятий.

Использован анкетный метод опроса. Нами разработана оригинальная методика диагностики проблем здорового образа жизни у работников промышленных предприятий, которая состоит из алгоритма опросника, включающего блоки вопросов, касающихся здорового образа жизни, по разделам: гигиена питания, вредные привычки, физическая активность, состояние здоровья и физическое развитие, риски ишемической болезни сердца, профессиональные риски (всего 30 вопросов). Сами испытуемые в конце опроса определяют все риски, препятствующие здоровому образу жизни и выделяют направления по их предупреждению с учетом индивидуальных особенностей образа жизни. Диагностика осуществляется при методическом руководстве медицинского специалиста, перед началом диагностики проводится обучающий семинар.

Эффективность различных форм профилактической работы в среде сотрудников промышленных предприятий при решении валеолого-гигиенических проблем, обусловленных проблемами формирования здоровьесберегающего поведения, оценивалась по итоговому уровню осведомленности о проблемах здорового образа жизни и умению выявить риски и выстроить индивидуальную схему профилактики.

Статистическая обработка проведена с использованием пакета прикладных программ "Statistica 6.1".

### Результаты исследования и их обсуждение

Исходный уровень осведомленности о проблемах формирования здорового образа жизни в аудитории инженерно-техни-

ческого персонала был средним, у рабочих — низким ( $p < 0,05$ ), он ограничивался у 85 % этих респондентов только знанием проблем, обусловленных вредными привычками (табакокурение, злоупотребление крепкими спиртными напитками, употребление наркотиков).

У работников предприятия энергообеспечения Гродно выявлено преобладание ( $p < 0,05$ ) проблем образа жизни, обусловленных гиподинамией, нарушением режима приема пищи и несбалансированностью питания по витаминам и минеральным компонентам, злоупотреблением в суточном рационе поваренной солью, а также вредной привычкой (табакокурение), стрессовым фактором. У 27 % респондентов отмечено злоупотребление пивом (рис. 1).

При наличии проблем формирования здорового образа жизни выявлены риски нарушения здоровья. Обусловленный проблемами здорового образа жизни явный риск ишемической болезни сердца выявлен у 32 % сотрудников предприятия «Гродненские электрические сети», минимальный — у 46 %, отсутствие риска — у 12 %, максимальный риск имеют 10 % из числа обследованных (рис. 2). Группу минимального риска составили сотрудники в возрасте до 30 лет. Достоверных различий по половому признаку не отмечено.

Нами разработана оригинальная модель профилактики проблем здорового образа жизни и внедрена на предприятии энергообеспечения в Гродно.

Модель профилактики проблем здорового образа жизни у работников предприятий энергообеспечения включает этапы информационной составляющей здоровьесбережения, фор-

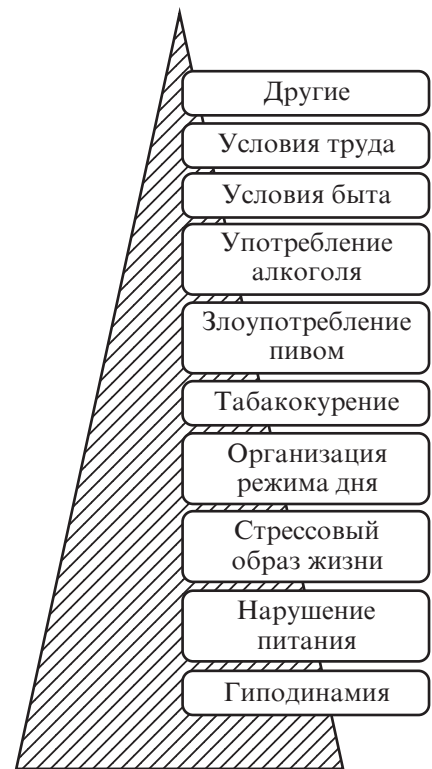


Рис. 1. Пирамида проблем здорового образа жизни у сотрудников предприятия энергообеспечения Гродно

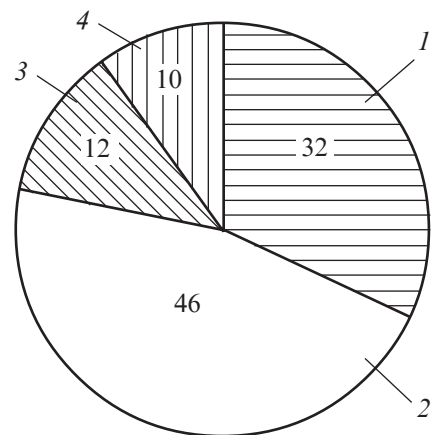


Рис. 2. Риск ишемической болезни сердца у сотрудников предприятия энергообеспечения при наличии проблем формирования здорового образа жизни, %: 1 — явный риск; 2 — минимальный риск; 3 — отсутствие риска; 4 — максимальный риск

мирования мотивации на здоровый образ жизни, выработку навыков самодиагностики индивидуальных проблем здорового образа жизни, навыков здоровьесберегающего поведе-



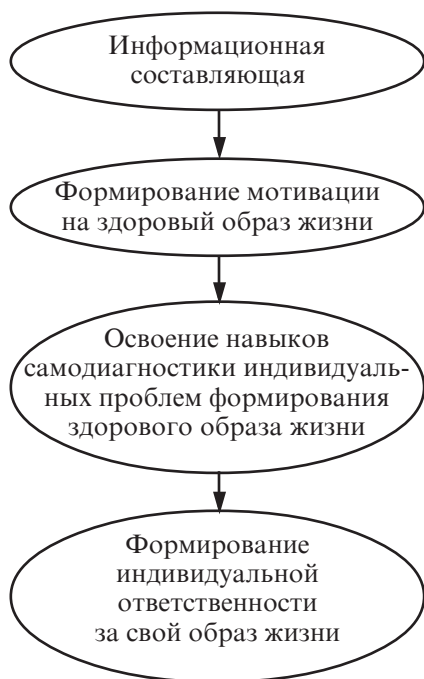


Рис. 3. Схема модели профилактики проблем по формированию здорового образа жизни у работников предприятий энергообеспечения

ния с разработкой индивидуальной модели предупреждения проблем здорового образа жизни, формирование индивидуальной ответственности за свой образ жизни (рис. 3).

В течение 6 мес. на предприятии энергообеспечения внедрена оригинальная модель профилактики проблем здорового образа жизни с использованием информационно-образовательных технологий в виде семинаров, включающих методические разработки с видеопрезентациями, видеороликами и обучающими тренингами.

Медицинская служба предприятия активно сотрудничает с учеными Гродненского государственного медицинского университета на всех этапах внедрения модели профилактики проблем здорового образа жизни.

На этапе формирования мотивации на здоровый образ жизни активное участие принима-

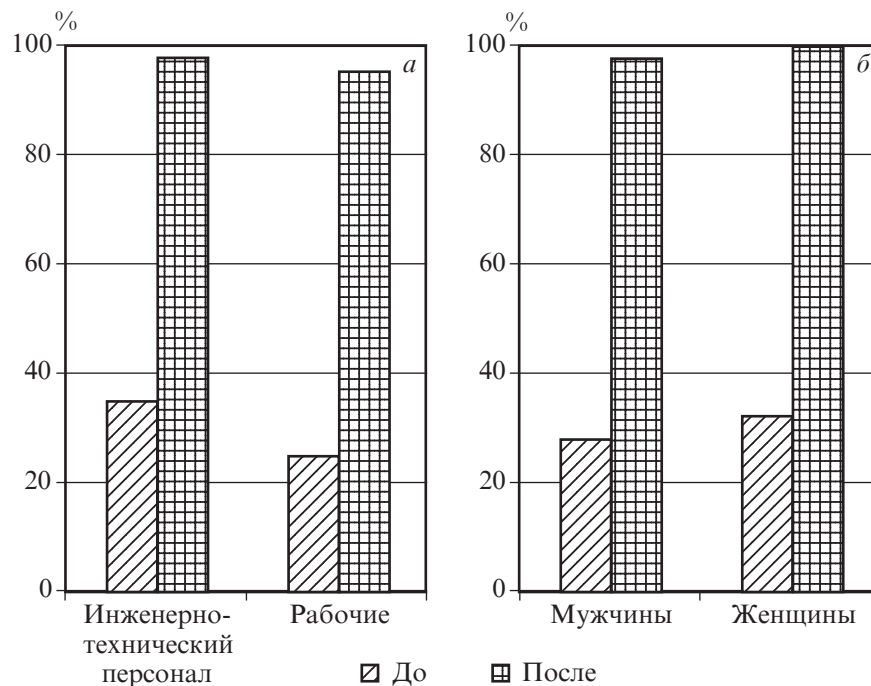


Рис. 4. Осведомленность о проблемах формирования здорового образа жизни у сотрудников предприятия энергообеспечения до и после внедрения модели профилактики проблем формирования здорового образа жизни: а — среди рабочих и инженерно-технического персонала; б — среди мужчин и женщин

ет руководство предприятия, принимая административные меры поощрения и взыскания.

Применение разработанной модели профилактики способствовало повышению уровня осведомленности о проблемах здорового образа жизни у инженерно-технического персонала до 98,6 %, у рабочих — до 96,2 % (рис. 4).

После проведенных обучающих семинаров уровень освоения практического навыка по выявлению индивидуальных проблем здорового образа жизни по десятибалльной шкале составил у 86 % испытуемых 10 баллов, у 13 % — 9, у 1 % — от 8 до 6 баллов (рис. 5).

Успешно освоили методику самоконтроля по выявлению рисков ишемической болезни сердца, обусловленных проблемами здорового образа жизни, с применением на практике разработанной диагностической модели 92 % инженерно-техни-

ческого персонала и 88 % из состава рабочих.

Применение этой новой модели профилактики позволило снизить на предприятии некоторые валеолого-гигиенические риски ишемической болезни сердца. В среде наблюдаемых

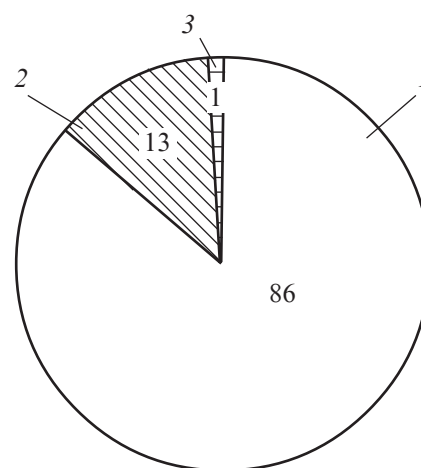


Рис. 5. Освоение практических навыков по выявлению индивидуальных проблем здорового образа жизни на предприятии энергообеспечения Гродно, %: 1 — 10 баллов; 2 — 9 баллов; 3 — 8-6 баллов

сотрудников уменьшилось количество лиц, злоупотребляющих пивом и выкуривающих от 5 до 10 сигарет в сутки ( $p < 0,05$ ).

Умение выстроить индивидуальную схему профилактики освоили 78 % сотрудников на 10 баллов, по 8 % — на 9 и 8 баллов, 6 % — на 7 баллов и ниже (рис. 6).

### Выводы

1. У рабочих предприятия энергообеспечения Гродно выявлен низкий исходный уровень осведомленности о проблемах здорового образа жизни.

2. В структуре проблем здорового образа жизни у сотрудников предприятия энергообеспечения Гродно преобладают гиподинамия, нарушение питания, вредная привычка (табакокурение), стрессовый образ жизни ( $p < 0,05$ ).

3. Риск развития ишемической болезни сердца, обусловленный проблемами здорового образа жизни, выявлен у 78 % сотрудников (у 32 % — явный, у 46 % — минимальный). Группу минимального риска составили сотрудники в возрасте до

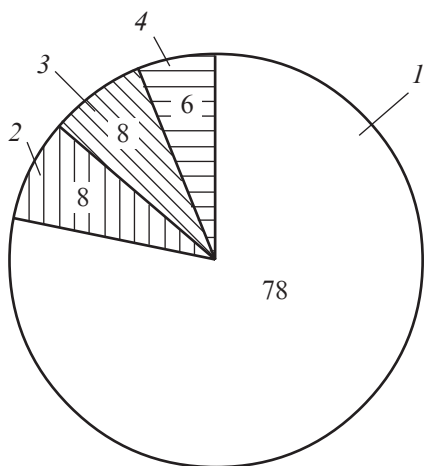


Рис. 6. Освоение практических навыков формирования индивидуальной программы профилактики проблем здорового образа жизни сотрудниками предприятия энергообеспечения Гродно, %: 1 — 10 баллов; 2 — 9 баллов; 3 — 8 баллов; 4 — 7–6 баллов

30 лет. Достоверных различий по половому признаку не отмечено.

4. В результате внедрения на предприятии энергообеспечения новой модели профилактики проблем здорового образа жизни уровень осведомленности о проблемах здорового образа жизни у инженерно-технического персонала повысился до 98,6 %, у рабочих — до 96,2 %.

5. Внедрение новой модели профилактики проблем здорового образа жизни способствовало успешному освоению практических навыков по самодиагностике проблем здорового образа жизни и умения составления индивидуальной программы профилактики по предупреждению проблем, препятствующих здоровому образу, у 78 % сотрудников предприятия энергообеспечения.

6. У работников предприятия энергообеспечения Гродно в результате применения разработанной модели профилактики проблем здорового образа жизни повышен уровень индивидуальной ответственности за свой здоровый образ жизни.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Антонович О. А. Влияние экологических факторов на формирование здорового образа жизни и сохранения долголетия / О. А. Антонович // Охрана окружающей среды, образ жизни и здоровье : материалы научно-практической конференции студентов и аспирантов / под ред. Е. И. Макшановой. — Гродно : ГрГМУ, 2007. — С. 70–75.

2. Досуговые мероприятия как альтернативные способы работы с молодежью по вопросам установки на здоровый образ жизни и профилактике злоупотребления психоактивными веществами // Студенческая молодежь в меняющемся обществе : материалы Республ. науч. конф., Брест, 2003. — Брест : БрГУ им. А. С. Пушкина, 2003.

3. *Здравоохранение Республики Беларусь: прошлое, настоящее и будущее*

/ В. И. Жарко, И. В. Малахова, И. И. Новик, М. М. Сачек. — Минск : Минск-типпроект, 2012. — 320 с.

4. *Концепция реализации государственной политики формирования здорового образа жизни населения Республики Беларусь на период до 2020 года*: утв. МЗ Республики Беларусь, 31 апр. 2011 г., № 335 // Национальный Интернет-портал Республики Беларусь [Электронный ресурс]. — Минск, 2011. — Режим доступа : <http://www.pravo.by>. — Дата доступа : 19.05.2014.

5. Косарева Н. В. Опыт работы молодежного волонтерского клуба «Альтернатива» по профилактике поведения высокой степени риска среди подростков и молодежи / Н. В. Косарева, П. Л. Дрибинский, А. Г. Семенова // Физкультура в профилактике, лечении и реабилитации. — 2004. — № 5. — С. 55–58.

6. Лисицин Ю. П. Общественное здоровье и здравоохранение : учебник / Ю. П. Лисицин. — М. : ГЭОТАР-МЕД, 2002. — 520 с. : ил. — (Серия XXI век).

7. Лоскутов М. А. Валеологические основы педагогической деятельности на уроках ОБЖ / М. А. Лоскутов. — Ставрополь : Ставропол. гос. ун-т, 2010. — С. 48.

8. Наумов И. А. Валеология : пособие для врачей-интернов / И. А. Наумов, Т. И. Зиматкина, С. П. Сивакова. — Гродно : ГрГМУ, 2012. — 260 с.

9. Пац Н. В. Валеолого-гигиенические риски нарушения здоровья подростков и молодежи, обусловленные спортивной формой одежды, и методы их профилактики / Н. В. Пац, Е. И. Кухарчик, Д. С. Демко // Современные проблемы гигиены, радиационной и экологической медицины, посв. памяти первого зав. кафедрой общей гигиены и экологии УО «ГрГМУ» проф. В. Н. Нижегородова (1925–1999) : сб. науч. статей. — Гродно, 2012. — С. 169–178.

10. Перетягина Н. Н. Целостное образование как духовно-нравственная и социально-психологическая детерминанта формирования экологического сознания современного человека / Н. Н. Перетягина // Сохрани мне жизнь. Ценность жизни в контексте гуманитарного и утилитарного подходов : 2-я междисциплинар. науч.-практ. конф. с междунар. участием. Смоленск, 2012. — Смоленск : Смоленская гос. мед. акад., 2012. — С. 117–119.

11. Рындова О. Н. Стресс и работоспособность / О. Н. Рындова, Д. С. Демко // Здоровье для всех : материа-

лы 4-й Междунар. науч.-практ. конф. УО «Полесский государственный университет», Пинск, 26–27 апреля 2012 г. / Нац. банк Республики Беларусь [и др.]. – Пинск : ПолесГУ, 2012. – С. 171–173.

12. *Codeйствие* здоровому образу жизни : учеб.-метод. пособие / Т. В.

Матвейчик [и др.]; науч. ред. Т. В. Матвейчик. – Минск : РИПО, 2011. – 276 с.

13. *Шебеко Л. Л.* Сравнительный анализ самооценки состояния здоровья и восприятия проблем образа жизни среди мужчин двух высших учебных заведений в Беларуси и Шотлан-

дии (Великобритания) / Л. Л. Шебеко [и др.] // Здоровье для всех : материалы 4-й Междунар. науч.-практ. конф. УО «Полесский государственный университет», Пинск, 26–27 апреля 2012 г. / Нац. банк Республики Беларусь [и др.]. – Пинск : ПолесГУ, 2012. – С. 218–221.

УДК 613.97:334.716-057.51

Н. В. Пац

#### УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПОДХОДОВ К ДИАГНОСТИКЕ И ПРОФИЛАКТИКЕ СОВРЕМЕННЫХ ПРОБЛЕМ ФОРМИРОВАНИЯ ЗДОРОВОГО ОБРАЗА ЖИЗНИ НА ПРОМЫШЛЕННЫХ ПРЕДПРИЯТИЯХ

Изучена осведомленность сотрудников предприятия энергообеспечения о проблемах здорового образа жизни. Выявлены медицинские и валеолого-гигиенические риски у работников промышленных предприятий, связанные с проблемами здорового образа жизни.

Разработаны методика самодиагностики проблем здорового образа жизни работниками промышленных предприятий и модель профилактики проблем формирования здорового образа жизни у работников предприятий энергообеспечения с использованием информационно-образовательных технологий. Оценена эффективность новой модели профилактической работы при решении валеолого-гигиенических задач, связанных с проблемами здорового образа жизни на промышленном предприятии.

**Ключевые слова:** осведомленность, валеолого-гигиенические риски, модель профилактики, информационно-образовательные технологии.

UDC 613.97:334.716-057.51

N. V. Pats

#### IMPROVEMENT OF APPROACHES TO THE DIAGNOSIS AND PREVENTION OF MODERN PROBLEMS OF HEALTHY LIFESTYLE AT INDUSTRIAL ENTERPRISES

There was studied awareness of the power supply enterprise employees on the problems of healthy lifestyle. There were revealed medical and valeology-hygienic risks for the employees of industrial enterprises connected with the problems of healthy lifestyle.

There were developed the method of self-diagnostics of healthy life problems for the workers of industrial enterprises and prevention model for problems of healthy lifestyle among power supply employees with the use of information and educational technologies. There was evaluated the effectiveness of the new model of preventive work while resolving valeology-hygienic tasks connected with the problems of healthy lifestyle at the industrial enterprise.

**Key words:** awareness, valeology-hygienic risks, the model of prevention, information and education technology.

УДК 616.89+616.85.831.31-009.24

Т. Н. Муратова, канд. мед. наук, доц.

## КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ В РАЗЛИЧНЫХ УСЛОВИЯХ ФАРМАКОТЕРАПИИ

*Одесский национальный медицинский университет*

Эпилепсия представляет собой одно из наиболее тяжелых заболеваний нервной системы, отличающееся прогрессивным характером течения, развивающимся на основе патогенетических механизмов нарушения нейромедиаторных систем, биоэлектрогенеза, синтеза и обмена макромолекулярных соединений. В структуре неврологических заболеваний эпилепсия занимает третье место, а по тяжести проявлений, их устойчивости к лечению относится к

наиболее тяжелым заболеваниям [1; 2; 8]. Поэтому в спектре проявлений заболевания наблюдаются нарушения множества соматических и вегетативных функций, затрагивающие высшие нервные функции, социальную активность пациентов, что сопровождается ухудшением качества жизни больных эпилепсией [1–4].

Исследования качества жизни пациентов, страдающих эпилепсией, показывают, что проявления депрессии, а также трево-

ги — основные факторы, обеспечивающие его снижение [6; 9]. Необходимость длительного приема лекарств, отмечаемая пациентами неэффективность лечения, смена противоэпилептической терапии отрицательно влияют на психологическое состояние больных [1; 8].

Фармакотерапия эпилепсии — основной компонент лечебных мероприятий при этом заболевании. Главная цель в лечении эпилепсии — это медикаментозная ремиссия при высо-

ком качестве жизни [1; 2; 7]. На основании анализа многих клинических исследований доказано, что применение антиэпилептических препаратов влияет на качество жизни больных эпилепсией [4; 6; 8].

Оценка качества жизни позволяет получить как исходную информацию о физическом, психологическом и социальном функционировании больного, так и осуществить мониторинг этих функций и течения заболевания, что способствует улучшению результатов лечения [3; 8]. Проведенные исследования качества жизни пациентов отмечают отрицательную динамику показателей в том случае, когда частоту приступов не удается уменьшить более чем на 50 % [8]. При этом, однако, побочные эффекты препаратов оказывают более выраженное отрицательное влияние на показатели качества жизни независимо от частоты судорожных припадков [4; 6; 8]. Поэтому актуальной остается проблема исследования качества жизни пациентов, страдающих эпилепсией, в различных условиях фармакологического лечения.

**Цель** настоящего исследования — изучение качества жизни больных эпилепсией в условиях монотерапии антиэпилептическими препаратами, а также комплексной фармакотерапии с применением леветирацетама и никотинамида, действие которых оказывает потенцированный противосудорожный эффект у пациентов с резистентными к лечению формами эпилепсии [2].

#### **Материалы и методы исследования**

В исследование были включены мужчины и женщины в возрасте от 18 до 62 лет с впервые установленной или ранее

подтвержденной симптоматической или криптогенной эпилепсией. Критериями исключения из наблюдения были выраженный неврологический дефицит (афатические нарушения, двигательные расстройства), а также текущие неврологические заболевания (опухоль, сосудистые мальформации, нейродегенеративные заболевания), тяжелая сопутствующая соматическая патология. Все исследования проведены в соответствии с требованиями приказа МЗ Украины № 281 от 01.11.2000 г. и одобрены комиссией по биоэтике Одесского национального медицинского университета.

Из общего числа 102 больных с эпилепсией 57 (55,9 %) — мужчины, 42 (44 %) — женщины. Средний возраст составил  $(41,27 \pm 6,82)$  года. В соответствии с международной классификацией эпилепсии и эпилептических синдромов (ILAE, 1989), число пациентов с локально обусловленной симптоматической эпилепсией — 87 (85,3 %), локально обусловленной криптогенной эпилепсией — 15 (14,7 %). Клиническая картина заболевания была представлена следующими типами приступов: простыми парциальными — 7 (6,9 %), сложными парциальными (автоматизмы) — 15 (14,7 %), вторично-генерализованными припадками — 80 (78,4 %).

Первичное обследование включало: сбор анамнеза, клинический, неврологический осмотр больного, лабораторные исследования крови (общий и биохимический анализы), ЭКГ, КТ (МРТ) головного мозга (для исключения острого или текущего неврологического заболевания и дифференциальной диагностики варианта эпилепсии), ЭЭГ, шкальную оценку качества жизни с помощью опросни-

ка MOS SF-36 [3; 5]. При каждом последующем визите (через 4 и 24 нед.) пациентам повторно проводились ЭЭГ-исследование, шкальная оценка качества жизни с помощью опросника MOS SF-36.

Все пациенты с эпилепсией находились на монотерапии, в зависимости от типа приступов получали следующие противоэпилептические препараты: карбамазепин — 21 (20,6 %); леветирацетам — 19 (18,6 %); топирамат — 16 (15,7 %); ламотриджин — 16 (14,7 %), вальпроаты — 17 (16,7 %); 14 (13,7 %) человек получили комбинированное лечение — леветирацетам и никотинамид.

Всем пациентам с учетом типа припадков, данных ЭЭГ, сопутствующей патологии в качестве монотерапии были назначены: карбамазепин в дозе 200 мг 3 раза в день, леветирацетам в дозе 1000–2000 мг в сутки, топирамат в дозе 200–400 мг в сутки, ламотриджин в дозе 200–400 мг в сутки и вальпроаты в дозе 15–20 мг/кг массы тела. В группе с сочетанным применением никотинамида препарат (5,0 % раствор) применяли по 10,0 мг 2 раза в сутки в/м в течение двух недель, за две недели до повторного осмотра.

Эффективность терапии оценивали в соответствии со следующими критериями [2; 8]:

— отличный результат — полное прекращение припадков;

— хороший результат — урежение частоты припадков более чем на 50 %;

— удовлетворительный результат — урежение припадков на 25–50 %;

— отсутствие эффекта (неудовлетворительный результат) — урежение в пределах до 25 %.

Опросник MOS SF-36, применяющийся для определения



качества жизни пациентов, включает 36 вопросов, которые формируют 8 шкал [3; 5]. Вопросы ориентированы на формирование представлений о физическом и психологическом состоянии здоровья пациента. Результаты исследований выражают в баллах от 0 до 100 по каждой из восьми шкал. Чем выше балл по шкале опросника MOS SF-36, тем лучше показатель качества жизни.

Анализ частоты припадков и побочных эффектов, а также исследование качества жизни пациентов проводились до начала терапии и в конце 4-й и 24-й недель.

Для статистической оценки результатов исследований использовали статистический метод ANOVA и критерий Newman-Keuls.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Полученные результаты показали, что при втором визите у одного пациента, которому назначали карбамазепин отмечался отличный результат, т. е. полное отсутствие судорожных проявлений (табл. 1). Отличные результаты в этот период отмечались также в группах пациентов, которым применяли ла-

мотриджин (6,7 %) и вальпроат (5,9 %). Наибольшее количество (11,8 %) отличных результатов зарегистрировано у пациентов, получивших комбинированное лечение ламотриджином и никотиномидом.

Хорошие результаты лечения (снижение частоты судорожных проявлений более чем наполовину) регистрировались у 3 (14,2 %) пациентов, которым в лечении применяли карбамазепин, и этот показатель был наиболее высоким в группе с применением вальпроата (17,6 %), в то время как в группе с применением одного леветирацетама он составил 5,3 %, а в условиях применения одного ламотриджина — 6,7 %. В группе пациентов с комбинированным применением леветирацетама и никотиномидом исследуемый показатель составил 11,8 %.

Удовлетворительные результаты (снижение частоты судорожных проявлений на 25–50 %) у пациентов с применением одного карбамазепина отмечены в 38,1 % случаев. При этом применение топирамата сопровождалось формированием удовлетворительных результатов у 12,5 % пациентов, а ламотриджина — у 46,7 %. Число удовлетворительных результатов в

группах с применением одного леветирацетама, вальпроата и комбинированного применения леветирацетама и никотиномидом было сопоставимым и составляло соответственно 26,3; 29,4 и 23,5 %.

Неудовлетворительные результаты лечения (снижение частоты судорожных проявлений менее чем на 25 %) наблюдались у большей части пациентов, которым в лечении применяли один топирамат (75,0 %) и наименьшим — у пациентов с комбинированным применением леветирацетама и никотиномидом (35,3 %).

Оценка эффективности противосудорожной терапии, проведенная при третьем визите (полгода с момента начала лечения) показала общую тенденцию к уменьшению числа отличных результатов — в пять раз в сравнении с показателями, зарегистрированными через четыре недели с начала лечения, а также двукратным уменьшением числа хороших результатов лечения при незначительном (на 6,5 %) снижении показателя удовлетворительных результатов. Общее число неудовлетворительных результатов лечения при этом возросло на 22,2 %. Отличный ре-

Таблица 1

Эффективность лечения пациентов с резистентной формой височной эпилепсии в различных условиях фармакотерапии, абс. (%)

Группа пациентов	4 нед. лечения				24 нед. лечения			
	Отличный	Хороший	Удовлетворительный	Неудовлетворительный	Отличный	Хороший	Удовлетворительный	Неудовлетворительный
Карбамазепин, n=21	1 (4,8)	3 (14,2)	8 (38,1)	9 (42,9)	—	1 (4,8)	8 (38,1)	12 (57,1)
Леветирацетам, n=19	—	1 (5,3)	5 (26,3)	13 (68,4)	—	1 (5,3)	4 (21,0)	14 (73,7)
Топирамат, n=16	—	2 (12,5)	2 (12,5)	12 (75,0)	—	—	3 (18,8)	13 (81,2)
Ламотриджин, n=15	1 (6,7)	1 (6,7)	7 (46,7)	6 (40,0)	—	—	6 (40,0)	9 (60,0)
Вальпроат натрия, n=17	1 (5,9)	3 (17,6)	5 (29,4)	8 (47,1)	—	1 (5,9)	5 (29,4)	11 (64,7)
Леветирацетам + никотиномид, n=14	2 (11,8)	2 (11,8)	4 (23,5)	6 (35,3)	1 (5,9)	3 (17,6)	3 (17,6)	7 (41,2)
Всего	5	12	31	54	1	6	29	66

зультат и увеличение числа хороших результатов лечения регистрировались только в группе пациентов, которым комбинировано применяли леветирацетам и никотинамид (см. табл. 1).

Через 24 нед. с момента начала лечения в группе пациентов, которым применяли карбамазепин, регистрировались 1 (4,8 %) хороший результат и 8 (38,1 %) удовлетворительных. В то же время число отрицательных результатов лечения возросло до 57,1 %. Число неудовлетворительных результатов лечения увеличивалось и в группах пациентов, которым применяли один леветирацетам (до 73,7 %), топирамат (до 81,2 %), ламотриджин (до 60,0 %), а также вальпроат натрия (до 64,7 %).

В наименьшей степени указанный показатель изменялся у пациентов с одним только применением леветирацетама, а также комбинированным применением леветирацетама и никотинамида, когда число неудовлетворительных результатов лечения увеличивалось в сравнении с показателем после четырехнедельного лечения на 5,3 и 5,9 % соответственно. При этом по градиенту увеличения числа неудовлетворительных результатов лечения препараты располагались следующим образом: леветирацетам (5,3 %); леветирацетам + никотинамид (5,9 %); топирамат (6,2 %); карбамазепин (14,2 %); вальпроат натрия (17,6 %); ламотриджин (20,0 %).

У пациентов с применением карбамазепина в качестве монотерапии регистрировалось достоверное возрастание показателя шкалы боли в сравнении с показателем, который отмечался до начала лечения — на 19,4 % ( $p < 0,05$ ; рис. 1). Достоверно возрастали показатели шкалы общего состояния здоровья (СЗ) — на 23,1 % ( $p < 0,05$ ),

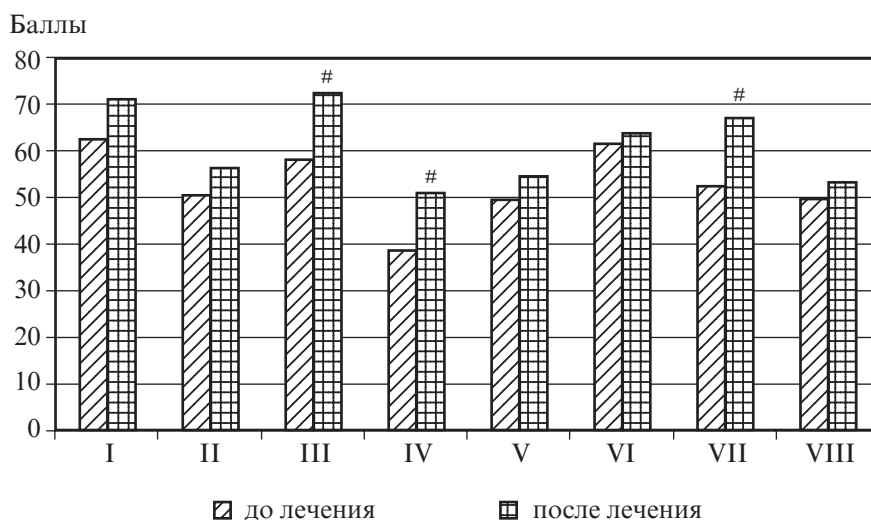


Рис. 1. Показатели качества жизни пациентов, страдающих эпилепсией в условиях монотерапии карбамазепином. На рис. 1–6: I — ролевое физическое функционирование; II — физическое функционирование; III — боль; IV — общее состояние здоровья; V — жизнедеятельность; VI — социальное функционирование; VII — ролевое эмоциональное функционирование; VIII — психологическое здоровье. # —  $p < 0,05$  в сравнении с показателем до лечения (метод ANOVA + Newman-Keuls тест)

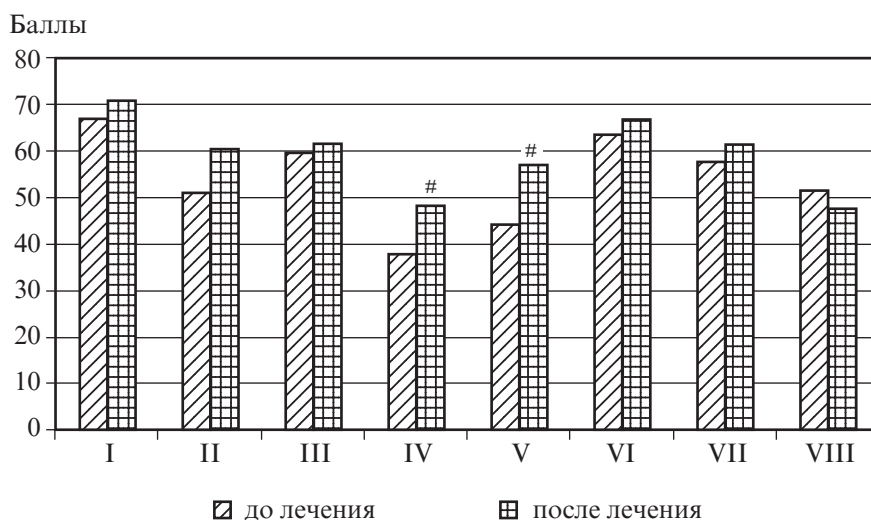


Рис. 2. Показатели качества жизни пациентов в условиях лечения с применением вальпроата

ролевого эмоционального функционирования (РЭФ) — на 22,5 % ( $p < 0,05$ ). Показатели остальных пяти шкал также имели тенденции к возрастанию в сравнении с показателями, регистрировавшимися до начала лечения ( $p > 0,05$ ; см. рис. 1).

В группе пациентов, которым в качестве фармакотерапии применяли вальпроат натрия, регистрировалось увеличение показателей по шкале об-

щего СЗ — на 20,9 % в сравнении с таковым до начала лечения ( $p < 0,05$ ; рис. 2). Также достоверно происходило увеличение показателя жизнедеятельности (Ж) — на 29,3 % ( $p < 0,05$ ). Следует отметить, что большинство показателей, за исключением психологического здоровья (ПЗ), имели тенденцию к улучшению в сравнении с исходными значениями ( $p > 0,05$ ).

В группе пациентов, которым для лечения в качестве фармакотерапии применяли ламотриджин, отмечалось достоверное увеличение показателей по шкале физического функционирования (ФФ) — на 21,97 % ( $p < 0,05$ ; рис. 3). Также регистрировалось достоверное возрастание показателей по шкале РЭФ — на 23,4 % ( $p < 0,05$ ). Показатели остальных шести шкал, хотя и демонстрировали тенденцию к увеличению в сравнении с показателями до лечения, однако не достигали значений достоверных различий (см. рис. 3).

В группе пациентов, которым в качестве лечения применяли леветирацетам, регистрировалось увеличение показателя ролевого физического функционирования (РФФ) на 16,8 % в сравнении с таковым до лечения ( $p < 0,05$ ; рис. 4). Кроме того, отмечалось достоверное возрастание показателей по шкалам СЗ — на 31,4 %, Ж — на 22,4 %, а также по шкале ПЗ — на 15,0 % ( $p < 0,05$ ; см. рис. 4).

В группе пациентов, которым применяли топирамат в качестве основной фармакотерапии, отмечалось возрастание показателя шкалы РФФ — на 16,3 % ( $p < 0,05$ ; рис. 5). Также достоверно в сравнении с показателями, отмечавшимися до лечения, происходило увеличение показателя шкалы ПЗ — на 20,9 % ( $p < 0,05$ ). По остальным шкалам изменения характеризовались положительными терапевтическими тенденциями, однако не достигали значимой статистической достоверности (см. рис. 5).

В условиях комбинированного применения леветирацетама и никотинамида в отдаленном периоде отмечалось увеличение показателей по шкале РФФ на 19,1 %, по шкале ФФ — на 17,3 % ( $p < 0,05$ ; рис. 6).

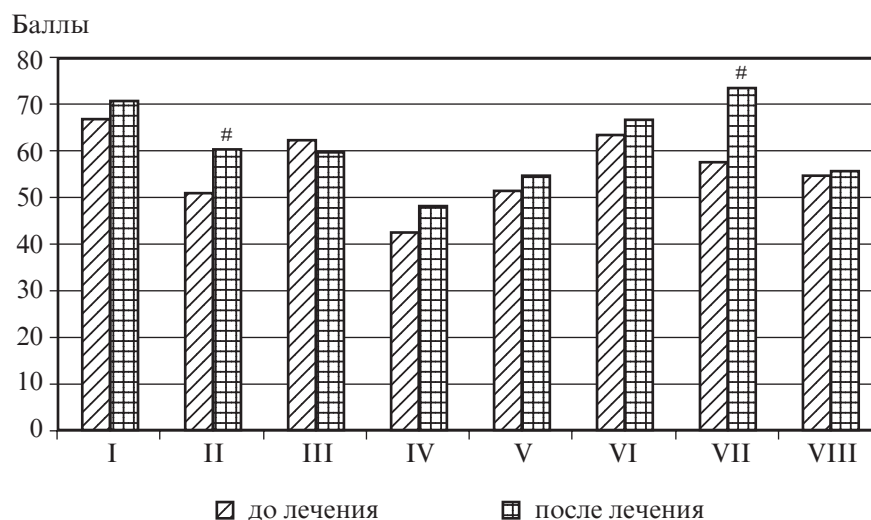


Рис. 3. Показатели качества жизни пациентов в условиях лечения с применением ламотриджина

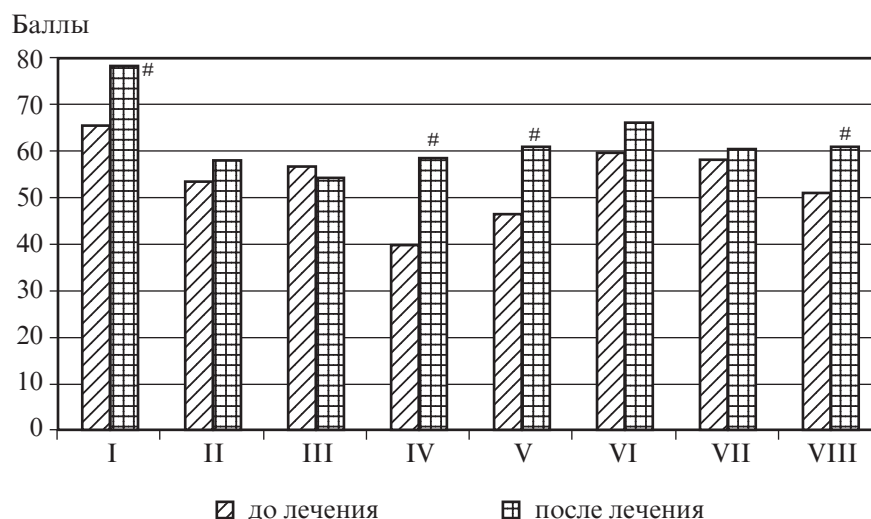


Рис. 4. Показатели качества жизни пациентов в условиях лечения с применением леветирацетама

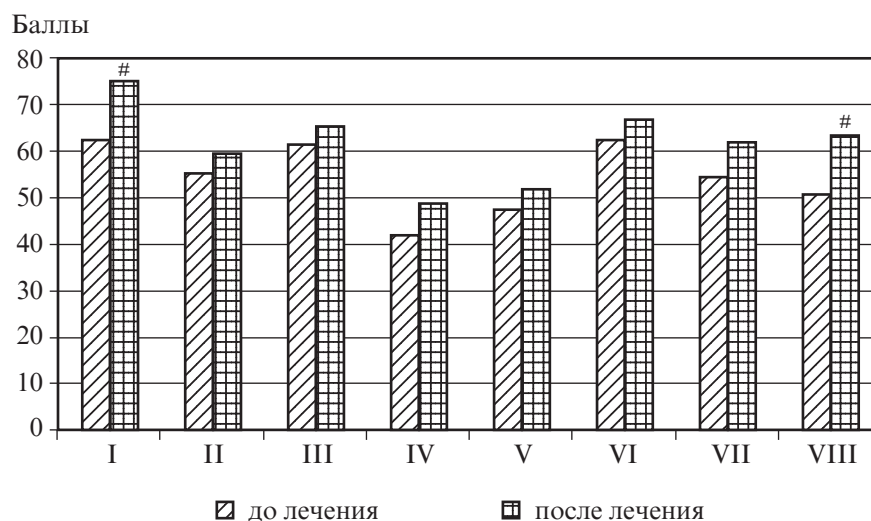


Рис. 5. Показатели качества жизни пациентов в условиях лечения с применением топирамата

Также достоверно возросли показатели шкал СЗ — на 32,9 %, Ж — на 17,3 %, СФ — на 15,3 %, РЭФ и ПЗ — соответственно на 27,2 и 14,5 % ( $p < 0,05$ ; см. рис. 6).

Таким образом, в соответствии с результатами лечения, в первые 4 нед. у пациентов эффективность препаратов, расположенных в порядке убывания противоэпилептической эффективности, определявшейся по числу неудовлетворительных результатов, выглядит следующим образом: леветирацетам + никотинамид; ламотриджин; карбамазепин; вальпроат натрия; леветирацетам и топирамат. Через 24 нед. лечения по градиенту увеличения числа неудовлетворительных результатов лечения препараты располагались по-другому: леветирацетам (увеличение в сравнении с показателем после 4 нед. лечения составило 5,3 %), леветирацетам в сочетании с никотинамидом (5,9 %); топирамат (6,2 %); карбамазепин (14,2 %); вальпроат натрия (17,6 %); ламотриджин (20,0 %). Полученные результаты свидетельствуют о том, что продолжительный прием антиэпилептических препаратов связан с некоторым снижением эффективности, что в несколько большей степени выражено в отношении ламотриджина и вальпроата натрия. Наблюдаемые различия соответствуют имеющимся данным о том, что длительный прием указанных препаратов может сопровождаться развитием толерантности к их противоэпилептическим эффектам [4; 8]. При этом толерантность к ламотриджину может сопровождаться перекрестной толерантностью к карбамазепину, что показано на моделях хронической эпилептической активности [10].

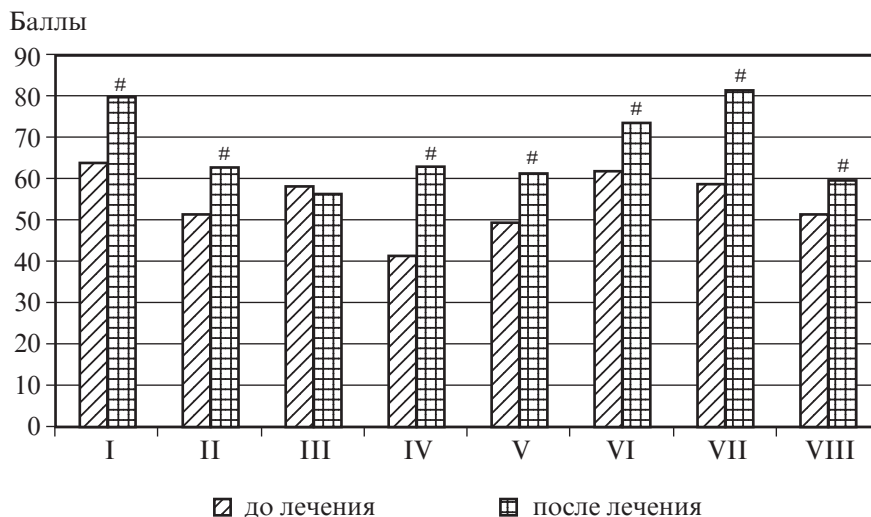


Рис. 6. Показатели качества жизни пациентов в условиях лечения сочетанным применением леветирацетама и никотинамида

Полученные результаты также показали, что совместное применение леветирацетама и никотинамида сопровождается повышением эффективности лечения пациентов, больных эпилепсией. Причем речь может идти о потенцировании противоэпилептического действия леветирацетама, поскольку при его самостоятельном применении, через 4 нед. с начала лечения, по числу неудовлетворительных результатов он располагался на предпоследнем месте, уступая только топирамату. Важным также был эффект сохранения высокой противоэпилептической эффективности сочетанного применения леветирацетама и никотинамида в течение 24 нед., что также отличало данный вид лечения от других форм фармакотерапии.

Учитывая отмеченное в исследовании повышение эффективности лечения пациентов, страдающих в основном комплексными парциальными судорожными проявлениями со вторичной генерализацией, под влиянием комбинированного применения леветирацетама и никотинамида, существенно

важным было изучение показателей качества жизни пациентов при их применении. Оценивая в целом эффективность фармакотерапии пациентов с резистентной формой эпилепсии, следует отметить, что в большинстве случаев монотерапии антиэпилептическими препаратами отмечается положительная тенденция к изменению показателей качества жизни. Одинаковую эффективность в этом отношении демонстрировали топирамат, ламотриджин и вальпроат — улучшение отмечалось по двум из восьми шкал качества жизни, в то время как несколько большую эффективность отмечали у карбамазепина (три шкалы) и леветирацетама (четыре шкалы). Сочетание леветирацетама и никотинамида сопровождалось улучшением качества жизни пациентов по большинству исследуемых шкал (семь из восьми).

Достаточная эффективность леветирацетама в отношении улучшения показателей качества жизни больных эпилепсией может объясняться его способностью оказывать антидепрессивное действие [7], так как де-



прессия во многом определяет низкое качество жизни данной категории пациентов [6]. Возможно полагать, что эффекты комбинированного применения леветирацетама и никотинамида также могут реализовываться в связи с известной способностью никотинамида связываться с бензодиазепиновыми рецепторами [2]. В последнее время показано, что не только антидепрессивные, но и анксиолитические эффекты улучшают показатели качества жизни у пациентов, страдающих эпилепсией [7]. При этом наиболее часто улучшение отмечалось по шкале СЗ (в 4 из 6 исследуемых групп), а также по шкалам РФФ, Ж, РЭФ и ПЗ (в половине групп пациентов — 3 из 6).

Необходимо также подчеркнуть, что качество жизни пациентов зависит и от формирования побочных эффектов фармакотерапии [1; 6], выраженность которых снижается в условиях применения никотинамида [2].

### Выводы

1. Применение леветирацетама в сочетании с никотинамидом повышает эффективность лечения пациентов, стра-

дающих комплексными парциальными и вторично-генерализованными формами эпилепсии.

2. Под влиянием леветирацетама и никотинамида показатели качества жизни пациентов увеличиваются в большей степени, чем при применении одного леветирацетама, и превышают показатели, отмечавшиеся в условиях монотерапии с применением карбамазепина, ламотриджина, вальпроатов и топирамата.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Меликян Э. Г. Качество жизни в эпилептологии / Э. Г. Меликян, Л. Е. Мильчакова, А. Б. Гехт // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. – 2008. – № 3. – С. 9–11.

2. Муратова Т. Н. Противозепилептическая эффективность леветирацетама и никотинамида у детей, страдающих резистентной к терапии формой эпилепсии / Т. Н. Муратова // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2014. – № 3. – С. 123–126.

3. Новик А. А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А. А. Новик, Т. И. Ионова. – 2-е изд. – М.: ОЛМА Медиагруп, 2007. – 315 с.

4. Эпилепсия, качество жизни, лечение / Н. Г. Незнанов, С. А. Громов, В. А. Михайлов [и др.]. – СПб., 2005. – 294 с.

5. A comparison of quality of life in adolescents with epilepsy or asthma using the Short-Form Health Survey (SF-36) / J. Wang, Y. Wang, L. B. Wang [et al.] // *Epilepsy Research*. – 2012. – Vol. 101, N 1/2. – P. 157–165.

6. Determinants of health-related quality of life in pharmacoresistant epilepsy: results from a large multicenter study of consecutively enrolled patients using validated quantitative assessments / C. Luoni, F. Bisulli, M. P. Canevini [et al.] (SOPHIES study group) // *Epilepsia*. – 2011. – Vol. 52, N 12. – P. 2181–2191.

7. Effect of levetiracetam on depression and anxiety in adult epileptic patients / M. Mazza, A. Martini, M. Scopetta, S. Mazza // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. – 2008. – Vol. 32, N 2. – P. 539–543.

8. Health-related quality of life in Russian adults with epilepsy: the effect of socio-demographic and clinical factors / E. Melikyan, A. Guekht, L. Milchakova [et al.] // *Epilepsy Behav.* – 2012. – Vol. 25, N 4. – P. 670–675.

9. Kwon O. Y. What is the role of depressive symptoms among other predictors of quality of life in people with well-controlled epilepsy on monotherapy? / O. Y. Kwon, S. P. Park // *Epilepsy Behav.* – 2011. – Vol. 20, N 3. – P. 528–532.

10. Srivastava A. K. Carbamazepine, but not valproate, displays pharmacoresistance in lamotrigine-resistant amygdala kindled rats / A. K. Srivastava, Y. S. White // *Epilepsy Res.* – 2013. – Vol. 104, N 1/2. – P. 26–34.

УДК 616.89+616.85.831.31-009.24

Т. Н. Муратова

### КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ В РАЗЛИЧНЫХ УСЛОВИЯХ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Качество жизни 102 больных, страдающих комплексными парциальными и вторично-генерализованными судорожными припадками, которое определяли с помощью опросника MOS SF-36 через 24 нед. с начала монотерапии, возрастало в следующем ряду: топирамат, ламотриджин и вальпроат — улучшение отмечалось по двум из восьми шкал качества жизни; карбамазепин — по трем шкалам и леветирацетам — по четырем шкалам. Наибольшее улучшение качества жизни (семь шкал) отмечено у пациентов, которым применяли леветирацетам с никотинамидом. В этот период противосудорожная эффективность также была наиболее выраженной у пациентов, которым применяли леветирацетам с никотинамидом, и число положительных результатов лечения возрастало в ряду: топирамат, леветирацетам, вальпроаты, ламотриджин и карбамазепин.

**Ключевые слова:** противозепилептическая фармакотерапия, леветирацетам, никотинамид, комплексная парциальная эпилепсия, качество жизни.

UDC 616.89+616.85.831.31-009.24

T. N. Muratova

### THE QUALITY OF LIFE OF PATIENTS SUFFERED FROM EPILEPSY UNDER DIFFERENT CONDITIONS OF PHARMACOTHERAPY

The quality of life was determined in 102 patients who suffered from complex partial and secondarily generalized seizure fits in accordance to MOS SF-36 questionnaire in 24 weeks from the moment of start of mono-pharmacotherapy. The topiramate, lamotrigine and valproates induced the improvement detected by two scales out of eight of mentioned questionnaire. Carbamazepine-induced improvement was shown on three scales while levetiracetam caused improvement detectable by four scales. Most pronounced improvement, which was seen on seven scales was induced by combined usage of levetiracetam and nicotinamide. The antiseizure effects were also most pronounced in the group of patients treated with combination of levetiracetam and nicotinamide and the number of positive results of treatment increased in the row of drugs: topiramate, levetiracetam, valproates, lamotrigine and carbamazepine.

**Key words:** antiepileptic pharmacotherapy, levetiracetam, nicotinamide, complex partial epilepsy, quality of life.

## АНАЛІЗ ЗАГАЛЬНИХ РІВНІВ ЗАХВОРЮВАНОСТІ ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ ЗБРОЙНИХ СИЛ ЗА 2009–2013 рр.

<sup>1</sup> Обласний перинатальний центр, Рівне,

<sup>2</sup> Національна академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, Київ,

<sup>3</sup> Українська військово-медична академія, Київ,

<sup>4</sup> Одеський національний медичний університет

### Вступ

Серед медичних показників здоров'я захворюваність посідає особливе місце. Її медико-соціальне значення визначене тим, що саме захворюваність є основною причиною смерті, тимчасової та стійкої втрати працездатності, що, у свою чергу, призводить до економічних втрат суспільства, негативного впливу на здоров'я майбутніх поколінь і зменшення чисельності населення [1].

Дані про рівень і структуру захворюваності військовослужбовців у різних видах і родах Збройних Сил (ЗС), особливо в динаміці за кілька років, необхідні для розробки програм щодо зміцнення здоров'я військовослужбовців, зокрема при розгортанні мережі військових лікувально-профілактичних закладів і підготовки медичних кадрів. Показники захворюваності є одним із найбільш інформативних критеріїв діяльності закладів військової охорони здоров'я й ефективності проведення лікувально-профілактичних заходів [2; 3].

Аналіз існуючої системи профілактичного забезпечення військ ЗС України вказує на те, що вона не відповідає сучасним вимо-

гам, а недостатній рівень її фінансування і матеріально-технічного забезпечення призводить до зниження бойової та мобілізаційної готовності, боєздатності військ, не забезпечує виконання ними завдань за призначенням [3; 4]. З метою підвищення рівня профілактичного забезпечення військ (сил) нами проведено поглиблений аналіз структури загальної захворюваності військовослужбовців ЗС України.

### Матеріали та методи дослідження

Для досягнення мети проведено добір і вивчення даних статистичної звітності Військово-медичного департаменту Міністерства оборони України щодо загальної захворюваності в ЗС України.

Для дослідження захворюваності вихідним матеріалом служили дані статистичної звітності за період 2009–2013 рр. (форма 2/мед), внесені в автоматизовану інформаційну систему ведення медичних звітів закладів охорони здоров'я «Контингент», проаналізовані й узагальнені фахівцями лікувально-профілактичного відділу Військово-медичного департаменту Міністерства оборони України. При

цьому визначали рівень, структуру і динаміку захворюваності за основними класами хвороб за кожен рік у період з 2009 по 2013 рр. та середні показники за п'ять років.

### Результати дослідження та їх обговорення

Нами був проведений аналіз показників загальної захворюваності військовослужбовців ЗС України за 2009–2013 рр., у тому числі, з урахуванням категорій військовослужбовців (строкова служба, офіцери, за контрактом).

Загальна захворюваність у військовослужбовців строкової служби становила 3162,1 ‰, у офіцерів 1456,9 ‰, у військовослужбовців за контрактом — 1161,3 ‰ (рис. 1).

Загальні рівні захворюваності у військовослужбовців строкової служби за класами хвороб мали тенденцію до збільшення показників з 2933,2 ‰ у 2009 р. до 3493,5 ‰ у 2013 р.

У структурі загальної захворюваності військовослужбовців строкової служби перше місце посіли хвороби органів дихання (Х клас) — 45,9 ‰ (1451,52 ‰). Показники даного класу мали тенденцію до підвищення з 1488,5 до 1689,8 ‰ (рис. 2).

Друге рангове місце у структурі захворюваності рядового складу посіли хвороби шкіри та підшкірної клітковини (XII клас), вони становили 16,6 % (524,1 ‰). Показники зросли з 482,5 ‰ у 2009 р. до 578,7 ‰ у 2013 р.

Третє рангове місце посіли хвороби органів травлення (з урахуванням хвороб порожнини рота), які становили 14,6 % (461,2 ‰). Для даного класу також спостерігалось поступове зростання показників з 393,1 ‰ у 2009 р. до 547,6 ‰ у 2013 р.

Четверте місце посіли деякі інфекційні та паразитарні хвороби (I клас) — 6,4 % (201,7 ‰). Показники I класу мали тенденцію до підвищення з 161,1 ‰ у 2009 р. до 471,6 ‰ у 2012 р. та різкого зниження до 98 ‰ у 2013 р.

П'яте рангове місце у структурі захворюваності рядового складу посіли хвороби кістково-м'язової системи та сполучної тканини (XIII клас), вони становили 3,1 % (98,7 ‰). Відмічалось зростання показників з 85,1 ‰ у 2009 р. до 116,9 ‰ у 2013 р.

Загальні рівні захворюваності в офіцерів були нижчими, ніж у рядового складу, відмічалась тенденція до зменшення показників з 1555,5 ‰ у 2009 р. до 981,4 ‰ у 2013 р.

У структурі загальної захворюваності офіцерів перше місце посіли хвороби органів дихання (X клас) — 46,9 % (683,7 ‰). Показники даного класу мали тенденцію до зниження з 764,8 ‰ у 2009 р. до 475,2 ‰ у 2013 р. (рис. 3).

Друге рангове місце посіли хвороби органів травлення з урахуванням хвороб порожнини рота (XI клас), які у структурі загальної захворюваності становили 16,6 % (242,1 ‰). Показники характеризувалися по-

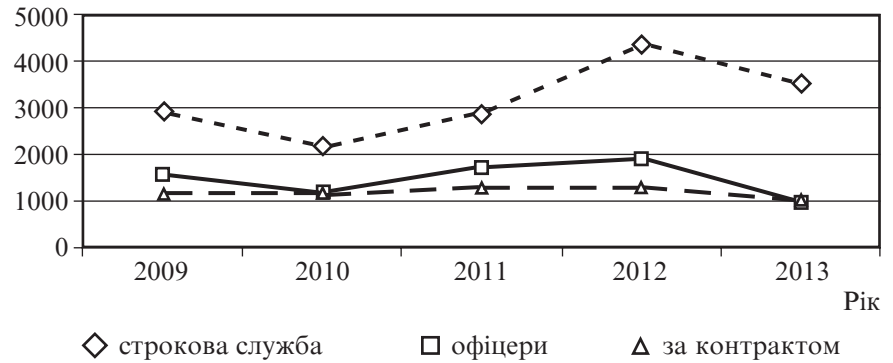


Рис. 1. Динаміка рівнів загальної захворюваності серед військово-службовців Збройних Сил України за 2009–2013 рр.

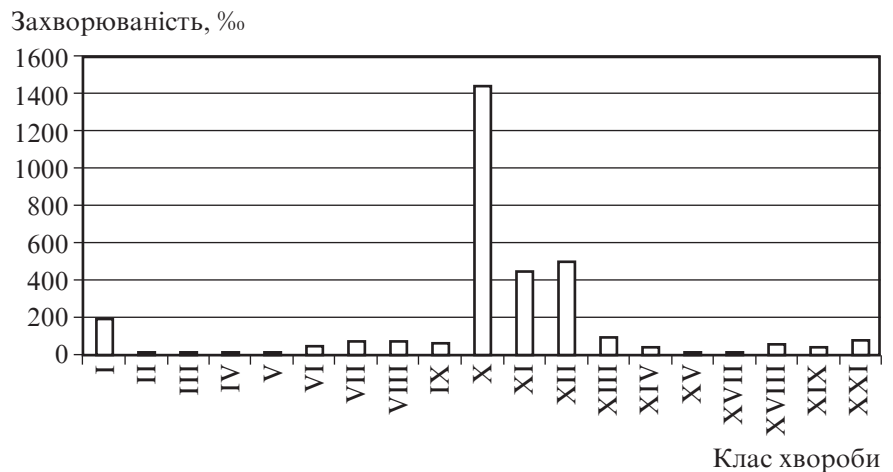


Рис. 2. Показники загальної захворюваності військово-службовців строкової служби Збройних Сил України за класами хвороб у середньому за 2009–2013 рр.

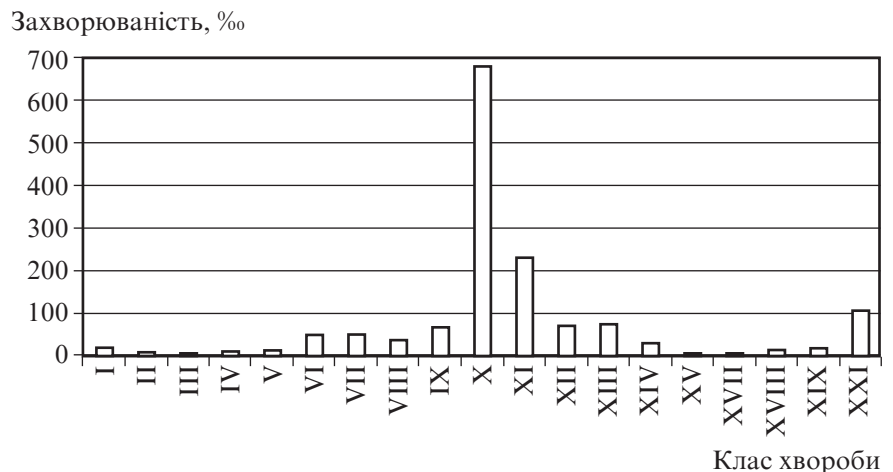


Рис. 3. Показники загальної захворюваності офіцерів Збройних Сил України за класами хвороб у середньому за 2009–2013 рр.

ступовим зниженням з 313,2 ‰ у 2009 р. до 132,4 ‰ у 2013 р.

Третє місце посіли фактори, що впливали на стан здоров'я населення та кількість звернень до установ охорони здоров'я

(XXI клас) — 7,2 % (104,9 ‰). Показники даного класу мали тенденцію до різкого підвищення з 62,8 ‰ у 2009 р. до 289,4 ‰ у 2012 р. та різкого зниження до 32,3 ‰ у 2013 р.

Четверте рангове місце посіли хвороби кістково-м'язової системи та сполучної тканини (XIII клас), вони становили 5,5 % (79,7 ‰). Відмічалось зростання показників з 70 ‰ у 2009 р. до 78,5 ‰ у 2013 р.

П'яте рангове місце у структурі захворюваності офіцерів посіли хвороби системи кровообігу (IX клас), вони становили 4,4 % (64,5 ‰). Відмічалось незначне зростання показників з 61,9 ‰ у 2009 р. до 63,3 ‰ у 2013 р.

Загальні рівні захворюваності у військовослужбовців за контрактом мали тенденцію до зростання показників з 1129,5 ‰ у 2009 р. до 1265,9 ‰ у 2013 р.

У структурі захворюваності військовослужбовців за контрактом перше місце, як і в офіцерів і військовослужбовців строкової служби, посіли хвороби органів дихання (X клас) — 48,3 % (561,2 ‰). Показники даного класу мали тенденцію до зниження з 556,6 ‰ у 2009 р. до 484,1 ‰ у 2013 р. (рис. 4).

Друге рангове місце у структурі захворюваності військовослужбовців за контрактом посіли хвороби органів травлення (з урахуванням хвороб порожнини рота), вони становили 14,5 % (167,8 ‰). Показники знижувалися з 181,8 ‰ у 2009 р. до 120,2 ‰ у 2013 р.

Третє рангове місце посіли хвороби шкіри та підшкірної клітковини (XII клас), які становили 6,5 % (75,9 ‰). У даного класу також спостерігалось незначне зростання показників з 75,6 ‰ у 2009 р. до 76,7 ‰ у 2013 р.

Четверте місце посіли хвороби кістково-м'язової системи та сполучної тканини (XIII клас) — 6,3 % (72,8 ‰). Показники XIII класу мали тенденцію до підвищення з 61,1 ‰ у 2009 р. до 68,3 ‰ у 2013 р.

Захворюваність, ‰

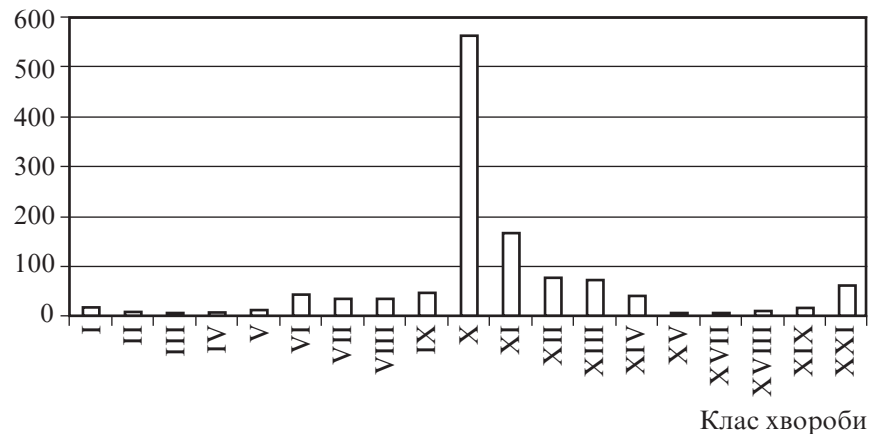


Рис. 4. Показники загальної захворюваності військовослужбовців за контрактом за класами хвороб у середньому за 2009–2013 рр.

П'яте рангове місце у структурі захворюваності військовослужбовців за контрактом посіли фактори, що впливали на стан здоров'я населення та кількість звернень до установ охорони здоров'я (XXI клас) — 4,7 % (54,1 ‰). Відмічалось зростання показників з 35,9 ‰ у 2009 р. до 56,8 ‰ у 2013 р.

### Висновки

1. Вивчення загальної структури захворюваності військовослужбовців Збройних Сил України надає загальне уявлення щодо найбільш розповсюджених хвороб серед особового складу військ. Це дуже важливо для прогнозування подальших змін у рівнях захворюваності та плануванні кадрового та матеріального медичного забезпечення військ.

2. Привертають увагу високі рівні загальної захворюваності на хвороби органів дихання та хвороби органів травлення у всіх підрозділах Збройних Сил України, що потребує подальшого детальшого вивчення причин і факторів ризику виникнення цих захворювань, а також розробки та впровадження ефективних комплексних профілактичних програм для запобігання виникненню, розвитку

та можливим ускладненням цих захворювань.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Волик О. М. Динаміка показників здоров'я військовослужбовців Збройних Сил України кадрового складу за даними щорічної статистичної звітності / О. М. Волик // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2002. – № 3. – С. 15–17.
2. Хижняк М. І. Методичні вказівки щодо оцінки стану здоров'я військовослужбовців Збройних Сил України / М. І. Хижняк, І. Д. Думайський, Л. І. Бідненко. – Ірпінь, 2003. – С. 2–9.
3. Огороднійчук І. В. Захворюваність, госпіталізація та працевтрати військовослужбовців Збройних Сил України 2001–2004 рр. / І. В. Огороднійчук, В. В. Нарожнов, М. І. Хижняк // Проблеми військової охорони здоров'я : зб. наук. праць УВМА. – К., 2006. – Вип. № 15. – С. 505–511.
4. Огороднійчук І. В. Вивчення загальних питань щодо захворюваності особового складу Збройних Сил України / І. В. Огороднійчук // Проблеми військової охорони здоров'я : зб. наук. праць Укр. військ.-мед. академії. – К. : УВМА, 2013. – Вип. № 37. – С. 58–64.



За результатами статистичної звітності авторами проведено аналіз рівня, структури та динаміки захворюваності у військовослужбовців Збройних Сил України протягом 2009–2013 рр. Одержані дані свідчать про зростання темпів захворюваності серед досліджуваних контингентів. Вивчення загальної структури захворюваності військовослужбовців Збройних Сил України надає загальну уяву про найбільш розповсюджені хвороби серед особового складу військ. Це дуже важливо для прогнозування подальших змін рівнів захворюваності та планування кадрового і матеріального медичного забезпечення військ.

**Ключові слова:** захворюваність, рівні захворюваності, строкова служба, офіцери, військовослужбовці за контрактом.

According to statistic data the authors of the article analyzed the level, structure and morbidity dynamics of the servicemen of armed forces of Ukraine during 2009–2013. The results testify to the increase of rates of morbidity among the investigated contingents. The study of general structure of morbidity of servicemen of the Armed Forces of Ukraine gives general view about most spread diseases among the personnel of troops. It is very important for prognostication of subsequent changes in the levels of morbidity and planning the skill and material medical providing of troops.

**Key words:** morbidity, levels of morbidity, military service, officers, servicemen by contract.

УДК 616.12-008.331.1-085.214.2/225.2

Ю. М. Пришляк

## ДИНАМІКА ДЕЯКИХ ПОКАЗНИКІВ ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ПІД ВПЛИВОМ КОМБІНОВАНОГО АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОГО ЛІКУВАННЯ ІЗ ПОЄДНАНИМ ЗАСТОСУВАННЯМ НЕЙРОЛЕПТИКА СУЛЬПРИДУ

*Одеський національний медичний університет*

### Вступ

Порушення вегетативної нервової регуляції відіграють важливу роль в етіопатогенезі первинної артеріальної гіпертензії (ПАГ). У низці наукових робіт було показано, що дисбаланс у діяльності надсегментарних структур може бути одним із пускових факторів, які викликають виникнення і розвиток указанного захворювання [1; 4]. Підтвердженням цьому є факт підвищення ефективності антигіпертензивних лікарських препаратів при комбінованому застосуванні їх із седативними засобами, які здатні регулювати тонус симпатичних нервових структур [2]. Зменшення величини артеріального тиску (АТ) при цьому досягається за рахунок

загального периферичного судинного опору й ударного об'єму крові, а також шляхом зниження рівня активності лімбіко-ретикулярного комплексу.

Серед лікарських препаратів першої лінії в лікуванні ПАГ провідне місце посідають кардіоселективні бета-адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту та діуретики [6]. Перші дві зазначені групи фармакологічних препаратів впливають на стан симпатичної нервової системи, знижуючи її тонус за рахунок зменшення рівня катехоламінів у крові та інгібування ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Діуретики зменшують об'єм циркулюючої крові, що призводить до зниження ударного і, відповідно, хвилинного

об'єму крові. Крім цього, вони здатні потенціювати ефекти інших антигіпертензивних лікарських препаратів. Проте у деяких випадках навіть комбінація усіх трьох фармакологічних груп не дозволяє досягти достатнього контролю АТ і частоти серцевих скорочень (ЧСС). Саме тому пошук нових підходів до лікування ПАГ з урахуванням відомих даних про її патогенез продовжує залишатися важливою проблемою сучасної кардіології та клінічної фармакології [2]. Беручи до уваги важливу роль вегетативної нервової системи у становленні, прогресуванні ПАГ та виникненні її ускладнень, дослідження ефективності комбінованої антигіпертензивної терапії, доповненої нейролептиком сульпіридом, є досить актуальним.

**Мета** роботи — удосконалення модифікованої комбінованої фармакотерапії первинної артеріальної гіпертензії шляхом визначення параметрів функціонування вегетативної нервової системи.

### **Матеріали та методи дослідження**

На кафедрі внутрішньої медицини № 2 Одеського національного медичного університету було проведено обстеження та лікування 40 пацієнтів із установленим згідно з чинними клінічними протоколами та рекомендаціями діагнозом ПАГ II стадії 2-го ступеня (ризик 2–3) [6]. Серед них 20 чоловіків, середній вік яких ( $53,4 \pm 0,7$ ) року, і 20 жінок — середній вік ( $56,2 \pm 0,5$ ) року. Додатково до обов'язкових методів дослідження, після отримання інформованої згоди, усім пацієнтам було проведено тестування на спіроартеріокардіоритмографі (САКР), розробленому компанією ТОВ «Интокс» (Санкт-Петербург, Росія) і сертифікованому для використання в Україні [3; 5]. Завдяки використанню даного приладу можна провести одночасну неінвазивну реєстрацію в режимі on-line параметрів серцевого ритму, артеріального тиску, зовнішнього дихання, а також поєднаний аналіз отриманих результатів. Перше обстеження проводили до початку застосування антигіпертензивної фармакотерапії, повторні — кожні 7 днів протягом місяця. Тестування на приладі САКР виконувалося вранці, натще-серце.

Критерії виключення з дослідження: вторинна артеріальна гіпертензія, обструктивні хвороби легень, системні захворювання сполучної тканини, гостра коронарна патологія, оклюзійні захворювання артерій верхніх кінцівок, психічні розлади.

З урахуванням клінічної картини захворювання і лабораторно-інструментальних даних пацієнтам було призначено таке антигіпертензивне лікування: бісопролол 2,5 мг ввечері, периндоприлу аргінін 2,5 мг та індапамід 0,625 мг вранці, сульпірид 30 мг о сьомій годині вечора. Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою пакетів програм Statistica 10.0 та Microsoft Excel 7.0. Також був використаний центильний метод (а саме модифікована система Крістлі).

### **Результати дослідження та їх обговорення**

Більшість обстежених пацієнтів (90 %) обіймали керівні посади з високим рівнем стресу. Серед їхніх провідних скарг у порядку зниження реєструвалися такі: безсоння, відчуття внутрішньої тривоги, депресія, швидка стомлюваність, неможливість розслабитися під час відпочинку, головний біль, швидка м'язова стомлюваність. Зазначені розлади свідчать про перенапруження структур лімбіко-ретиккулярного комплексу [1]. Призначена антигіпертензивна фармакотерапія, доповнена нейролептиком сульпіридом, виявилася ефективною у 86 % пацієнтів, при цьому жоден з обстежених не скаржився на сонливість, пригнічений настрій і зменшення концентрації уваги. Досягти стійкого контролю АТ і цільової ЧСС (60–65 за 1 хв) на першому тижні лікування вдалося у 73 % пацієнтів, на другому — ще у 13 %. Якщо до 14-ї доби фармакотерапія виявлялася не ефективною, то в подальшому отримати клінічний ефект від її застосування не уявлялося можливим.

Перед проведенням антигіпертензивної фармакотерапії у більшості пацієнтів відзначалася помірна або виражена тахі-

кардія. Максимальний ефект щодо нормалізації серцевої діяльності відзначався на третьому тижні клінічного спостереження за пацієнтами (у 75 % обстежених вдалося досягти нормокардії, а у 25 % — помірної брадикардії). Однак наприкінці першого місяця лікування ЧСС у межах нормативних значень реєструвалася лише у 65 % пацієнтів. Таке зниження негативного хронотропного ефекту використаної антигіпертензивної фармакотерапії може лежати в основі так званого феномену зникання, природа якого й досі залишається нез'ясованою. З огляду на вищевказане, обстеження пацієнта на 14–21-й день після призначення досліджуваних лікарських препаратів повинно бути особливо уважним. Це дозволить скоригувати дозу, а також визначити час максимальної вираженості ефекту антигіпертензивного препарату.

Для того щоб оцінити функціональний стан вегетативної нервової системи, були проаналізовані параметри, які характеризують вегетативне забезпечення серцевого ритму та загальний стан адаптаційних систем організму. На стартовому етапі проведення лікарської терапії нормальні показники ТР (дисперсії інтервалів РР в заданому часовому інтервалі) реєструвалися у 31 % пацієнтів. На сьомий день лікування до нормологічного ранжиру належали тільки 23 % отриманих результатів, при цьому відзначалося збільшення показників ТР, які характеризували виражену напруженість вегетативного забезпечення кардіоваскулярної системи, до 41 %. Наприкінці періоду клінічного спостереження значення ТР знову повернулися до нормологічного ранжиру, що підтверджує гіпотезу про найбільш виражений ефект антигіпертензивної фармакотерапії на 7–14-й день лікування.

Зменшення показника ТР відображає зниження адаптаційних можливостей кардіоваскулярної системи пацієнта, що потребує ретельного лікарського контролю для профілактики та своєчасного розпізнавання кардіоваскулярних катастроф.

Інформативним також вважаємо аналіз співвідношення LF/HF, яке відображає збалансованість симпатичної та парасимпатичної ланок регуляції серцевої діяльності. Під впливом антигіпертензивної фармакотерапії кількість нормологічних показників збільшилася від 44 до 58 % (з максимумом на 14-й день лікування), в основному за рахунок помірно гіпофункціональних зрушень. Це свідчить про активацію парасимпатичної системи та перехід її в режим більшої «економізації». Таким чином, використана схема антигіпертензивної фармакотерапії надає протективного впливу на кардіоваскулярну систему і захищає її від надлишкових перевантажень, викликаних дією катехоламінів.

Інтерес становить динаміка показників вдиху та видиху в обстежуваних пацієнтів. За місячний період спостереження було виявлено, що кількість нормологічних значень  $T_{insp}$  збільшилася від 37 до 50 %. Це можна пояснити двояко. По-перше, зменшенням симпатичних впливів через використання бісопрололу, а по-друге — нормалі-

зацією стану надсегментарних структур вегетативної нервової системи, зумовленої застосуванням сульпіриду. Аналогічним змінам піддавався показник, що характеризує час видиху — Техр. Поступова нормалізація акту дихання за відсутності кардіальних причин задишки може бути викликана поліпшенням роботи поперечно-смугастої мускулатури, яка, за сучасними даними, є одним з органів-мішеней ПАГ.

### Висновки

1. На діагностичному, долікувальному етапі встановлені порушення в регуляторній діяльності надсегментарного і сегментарного відділів вегетативної нервової системи щодо впливу на кардіоваскулярну та респіраторну системи, а також їх взаємовідношення.

2. Клінічні та фармакологічні параметри дозволили провести обґрунтований вибір антигіпертензивних препаратів, які сприяли нормалізації функціонування структур вегетативної нервової системи як такої, формуванню стабільного нормологічного типу кровообігу і, отже, збалансованої діяльності кардіоваскулярної системи.

3. Істотний вклад у підвищення ефективності антигіпертензивної лікарської терапії вносить сульпірид у дозі 30 мг.

4. Вивчені параметри САКР відображають більш глибоке

розуміння порушень, які відбуваються в регуляції кардіоваскулярної та дихальної систем і можуть використовуватися як метод клініко-фармакологічного контролю для оцінки ефективності антигіпертензивної лікарської терапії.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Гогин Е. Е. Выбор тактики лечения больных гипертонической болезнью: его индивидуализация, показания и критерии / Е. Е. Гогин // Терапевтический архив. – 2010. – № 12. – С. 5–10.

2. Очеретяна Н. Критерії ефективності артеріальної гіпертензії та вибір оптимального препарату / Н. Очеретяна // Здоров'я України. – 2012. – № 3/4. – С. 72–73.

3. Пивоваров В. В. Информационно-измерительные системы медицинской диагностики нервной регуляции кровообращения / В. В. Пивоваров. – СПб., 2010. – 205 с.

4. Подзолков В. И. Новые горизонты комбинированной терапии артериальной гипертонии / В. И. Подзолков, К. К. Осадчий // Лечащий врач. – 2008. – № 6. – С. 17–21.

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

6. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: Артеріальна гіпертензія : Наказ МОЗ України від 24.05.2012 р. № 384 (про затвердження та впровадження медико-технологічних документів та стандартів медичної допомоги при артеріальній гіпертензії).

УДК 616.12-008.331.1-085.214.2/225.2

Ю. М. Пришляк

ДИНАМІКА ДЕЯКИХ ПОКАЗНИКІВ ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ПІД ВПЛИВОМ КОМБІНОВАНОГО АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОГО ЛІКУВАННЯ ІЗ ПОЄДНАНИМ ЗАСТОСУВАННЯМ НЕЙРОЛЕПТИКА СУЛЬПІРИДУ

Обґрунтована ефективність комбінованого антигіпертензивного лікування первинної артеріальної гіпертензії із застосуванням нейролептику сульпіриду. Наведено основні клінічні та спіроартеріокардіоритмографічні показники, на підставі яких можна здійснювати контроль ефективності проведеного лікування, своєчасно вносити корекцію в режим застосування та дозування лікарських засобів.

**Ключові слова:** первинна артеріальна гіпертензія, антигіпертензивна фармакотерапія, сульпірид.

UDC 616.12-008.331.1-085.214.2/225.2

Yu. M. Pryshlyak

INFLUENCE OF COMBINED WITH SULPIRID ANTIHYPERTENSIVE PHARMACOTHERAPY ON THE DYNAMIC STATE OF VEGETATIVE NERVOUS SYSTEM

This article explains the efficacy of combined antihypertensive pharmacotherapy with sulpirid. Main clinical and spirometric coefficients, which may be used for the control of treatment were described.

**Key words:** primary arterial hypertension, antihypertensive pharmacotherapy, sulpirid.

## РЕЗУЛЬТАТИ КОМПЛЕКСНОГО БАКТЕРІОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ВМІСТУ ПІХВИ ЗА УМОВ БАКТЕРІАЛЬНОГО ВАГІНОЗУ

Одеський національний медичний університет

Незважаючи на певні успіхи, досягнуті в діагностиці та лікуванні інфекційно-запальних захворювань жіночих статевих органів, поширеність цих захворювань неухильно зростає та становить, за даними різних авторів, від 30 % серед стаціонарних і до 60–65 % серед амбулаторних хворих [2; 3]. Поряд з інфекціями, які передаються статевим шляхом, такими як сифіліс, гонорея, трихомоніаз, хламідіоз, пахова лімфогранульозма, герпетична і папіломавірусна інфекція та ін., вагомим клінічним значенням набувають умовно-патогенні мікроорганізми (УПМ) — мікробіоти урогенітального тракту [1]. Факультативно- й облигатно-анаеробні УПМ, що становлять резидентну мікрофлору урогенітального тракту, за умов реалізації певних екзо- й ендогенних факторів можуть призвести до гнійно-запального процесу статевих органів [5; 8]. Етіологічна структура збудників інфекційних процесів за останнє десятиліття істотно змінилася, що пов'язано з постійною еволюцією бактерій і залученням у патологічні процеси УПМ [2].

**Мета** дослідження — комплексне визначення широкого спектра УПМ на тлі нормальної флори у виділеннях із піхви жінок різного віку без ознак інфекційно-запального процесу,

але за наявності неспецифічного бактеріального вагінозу.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводилось у 298 жінок віком від 16 до 64 років. До 1-ї групи увійшли 53 клінічно здорові пацієнтки віком від 18 до 52 років. Лабораторним критерієм включення до цієї групи була величина індексу умовно-патогенної мікрофлори (ІУПМ) менше — 3 ум. од. До 2-ї та 3-ї груп увійшли жінки віком від 16 до 64 років з наявним інфекційно-запальним процесом у піхві різного ступеня вираженості. Критерієм диференціювання їх за групами був ІУПМ, який у 2-й групі становив від -3 до -1 ум. од., а у 3-й групі — більше -1 ум. од. Матеріал для дослідження брали шляхом зішкрібання із задньобочкової стінки піхви урогенітальним зондом у пробірку типу «Еппендорф». Біоценоз піхви досліджували методом полімеразної ланцюгової реакції з використанням набору реактивів «Фемофлор» (ТОВ «НВФ-ДНК-технологія») [4]. Нуклеїнові кислоти виділяли за допомогою набору реактивів «Проба-ГС»; ампліфікацію проводили з використанням ДТ-Lite (ТОВ «НВФ-ДНК-технологія»). За допомогою спеціального програмного забезпечення розраховували кількість (у геном-еквівалентах

на зразок — ГЕ/зразок) загальної бактеріальної маси (ЗБМ), лактобацил і кожної групи УПМ. Статистичну обробку даних проводили методами варіаційного та кореляційного аналізів із використанням пакета прикладних програм Statistica v. 10 (StatSoft, Inc.).

### Результати дослідження та їх обговорення

Якісний і кількісний склад досліджуваної мікрофлори у виділених групах подано у табл. 1. Оцінку проводили, враховуючи такі критерії [3; 7]:

— при відносному вмісті лактобактерій більше 90 %, а умовно-патогенних аеробів і анаеробів — менше 10 % від ЗБМ і при кількісному вмісті *Candida spp.*, *Mycoplasma hominis* та *genitium*, *Ureaplasma urealyticum* і *parvum* менше  $10^{4.5}$  ГЕ/зразок зараховували як нормоценоз [1; 6];

— у разі поєднання вмісту лактобактерій (більше 90 %) та грибів або мікоплазм (більше  $10^{4.5}$  ГЕ/зразок) мікрофлору піхви розцінювали як відносний нормоценоз;

— дисбаланс біоценозу I ступеня констатували при зниженні частки лактобактерій від 90 до 20 % на тлі підвищення вмісту аеробів (аеробний дисбаланс) або анаеробів (анаеробний дисбаланс), а II ступеня — нижче 20 % [1; 4].



Таблиця 1

Кількісний склад біоценозу виділень із піхви залежно від величини індексу умовно-патогенної мікрофлори, Іg GE/зразок, M±m

Мікроорганізм	Клінічний діагноз за вмістом ІУПМ		
	1-ша група — нормоценоз, n=53, ІУПМ≤-3	2-га група — дисбаланс І ст., n=128, ІУПМ>-3; ІУПМ≤-1	3-тя група — дисбаланс ІІ ст., n=117, ІУПМ>-1
Загальна бактеріальна маса	7,740±0,037	7,600±0,039*	6,774±0,076**
Нормофлора			
<i>Lactobacillus spp.</i>	7,622±0,039	7,009±0,044*	4,945±0,173**
Факультативно-анаеробні (аеробні) мікроорганізми			
<i>Enterobacteriaceae spp.</i>	3,777±0,109	5,169±0,068*	5,179±0,072*
<i>Streptococcus spp.</i>	0,964±0,205	1,020±0,149	1,753±0,212**
<i>Staphylococcus spp.</i>	1,045±0,205	1,316±0,166	1,309±0,169
Облігатно-анаеробні мікроорганізми			
<i>Gardnerella vaginalis, Prevotella bivia, Porphyromonas spp.</i>	0,923±0,178	2,190±0,193*	3,950±0,267**
<i>Eubacterium spp.</i>	1,840±0,174	3,276±0,165*	4,150±0,202**
<i>Sneathia spp., Leptotrichia spp., Fusobacterium spp.</i>	0,000±0,000	0,465±0,112*	1,301±0,231**
<i>Megasphaera spp., Veillonella spp., Dialister spp.</i>	0,357±0,121	1,038±0,159*	2,704±0,264**
<i>Lachnobacterium spp., Clostridium spp.</i>	0,413±0,138	1,172±0,168*	1,590±0,201*
<i>Mobiluncus spp., Corynebacterium spp.</i>	1,951±0,143	3,010±0,106*	3,085±0,134*
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	0,504±0,130	1,184±0,157*	1,830±0,223**
<i>Atopobium vaginalis</i>	0,489±0,123	0,699±0,119	2,356±0,267**
Мікоплазми			
<i>Mycoplasma hominis + genitalium</i>	0,000±0,000	0,023±0,023*	0,467±0,173**
<i>Ureaplasma urealyticum + parvum</i>	1,104±0,228	1,622±0,023*	2,062±0,223**
Дріжджоподібні гриби			
<i>Candida spp.</i>	2,864±0,177	3,197±0,092	2,832±0,137#

Примітка. \* — p<0,05 при порівнянні показників 1-ї групи з 2-ю та 3-ю; # — p<0,05 при порівнянні показників 2-ї та 3-ї груп (за t-критерієм).

Аналіз отриманих даних дозволив оцінити стан біоценозу піхви у 1-ї групі як нормоценоз, ЗБМ у цих пацієнток коливалася від 7,0 до 8,0 Іg GE/зразок (медіана 7,7). Вміст лактобактерій становив від 96,3 до 100,0 %, медіана — 98,7 %. Частота розподілу факультативно-анаеробних мікроорганізмів сягала 0,115 ум. од. Серед них най-

частіше траплялись ентеробактерії (98,1 %), стафіло- і стрептококи — 32,1 і 30,2 % відповідно. Однак у кількісному відношенні їх вміст не перевищував 10<sup>4,7</sup> (медіана для ентеробактерій — 10<sup>4</sup>; для стафіло- і стрептококів — 0). Серед облігатно-анаеробних мікроорганізмів переважали *Mobiluncus spp.* + *Corynebacterium spp.* (81,1 %) і

*Eubacterium spp.* (69,8 %). У кількісному відношенні їх вміст не досягав 10<sup>4</sup> (медіана для *Mobiluncus spp.* + *Corynebacterium spp.* — 10<sup>2,2</sup>; для *Eubacterium spp.* — 10<sup>2,3</sup>). Кількість *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* становила до 10<sup>3,9</sup> (медіана — 0). Рідше траплялися інші представники УПМ. Мікроорганізми родів *Sneathia spp.* + *Leptotrichia spp.* + *Fusobacterium spp.* у пацієнток 1-ї групи не виявлено. Максимальний вміст *Ureaplasma urealyticum* + *parvum* дорівнював 10<sup>4,6</sup>; медіана — 0, тимчасом як *Mycoplasma hominis* + *genitalium* у пацієнток 1-ї групи не виявлено. Дріжджоподібні гриби виявлено у відносно невеликій кількості (до 10<sup>4,4</sup>, медіана — 3,2), хоча необхідно відзначити, що у 75 % жінок 1-ї групи їх кількість перевищувала 10<sup>3</sup>.

Отримані результати не збігаються з даними інших авторів [1; 4], а саме: за умов нормоценозу піхви виявлено більший вміст *Mobiluncus spp.* + *Corynebacterium spp.* (81,1 %) і *Eubacterium spp.* (69,8 %) порівняно з даними [1], які становлять 30–38 %. Крім того, у наших дослідженнях абсолютна кількість УПМ не перевищувала 10<sup>4,5</sup>, а за висновками авторів інших досліджень, можливе підвищення їхнього вмісту при нормоценозі до 10<sup>5</sup> і вище [1; 4]. При проведенні кореляційного аналізу за показниками вмісту мікроорганізмів нами, на відміну від результатів інших дослідників [1; 4], були встановлені позитивні зв'язки між ЗБМ і вмістом лактобактерій (+0,98; p<0,05) і ентеробактерій (+0,51; p<0,05). Відповідно і показники вмісту лакто- й ентеробактерій мали позитивний кореляційний зв'язок (+0,47; p<0,05). Це, на нашу думку, вказує на наявність факторів взаємовигід-

ного співіснування лакто- й ентеробактерій, що забезпечує показники бактеріального обсі- меніння вмісту піхви.

У пацієток 2-ї групи ІУПМ становив від 3 до -1 lg GE/зразок, що дозволило визначити у них дисбаланс I ступеня, а ЗБМ варіювала від 6,0 до 8,0 lg GE/зразок (медіана 7,7). Частка лактобактерій становила від 73,1 до 99,4 %, медіана — 95,0 %. При порівнянні середніх величин було встановлено, що показник ЗБМ у 2-й групі був нижчим, ніж у 1-й, на 1,8 % ( $p < 0,05$ ). Виявлено зниження вмісту *Lactobacillus spp.* (на 8,0 %;  $p < 0,05$ ) при збільшенні майже усіх УПМ. Відповідно показник нормобіоти (ПНБ), який розраховується як різниця ЗБМ і кількості лактобакте- рій, був вищим у 2-й групі, ніж у 1-й (відповідно 0,1 і 0,6 lg GE/зразок). Як і в 1-й групі, з мак- симальною частотою виявлялися ентеробактерії (98,4 %), ста- філо- і стрептококи — у 34,4 і 28,1 % випадків відповідно. Кіль- кість ентеробактерій була істот- но вищою (на 36,9 %;  $p < 0,05$ ), ніж у 1-й групі. При цьому у всіх хворих їх абсолютна кіль- кість була більше  $10^4$  (медіана для ентеробактерій 5,2 lg GE/зразок). У 2-й групі, як і у 1-й, переважали *Mobiluncus spp.* + *Corynebacterium spp.* (87,5 %) і *Eubacterium spp.* (79,7 %); у кіль- кісному відношенні їх вміст був вищим, ніж у 1-й групі (відпо- відно на 54,3 і 78,0 %;  $p < 0,05$  в обох випадках). Медіана для *Mobiluncus spp.* + *Corynebacte- rium spp.* становила  $10^{3,3}$ ; для *Eubacterium spp.* —  $10^{3,5}$ . Вміст *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas spp.* пере- вищив  $10^4$  у 22,7 % жінок. Кіль- кість *Atopobium vaginalis* і *Pepto- streptococcus spp.* збільшилась, особливо останнього (на 134,9 %;  $p < 0,05$ ). Також нами частіше

виявлялися *Megasphaera spp.* + *Veillonella spp.* + *Dialister spp.* і *Lachnobacterium spp.* + *Clostridium spp.* — відповідно у 26,6 і 29,7 % випадків, що було ста- тистично значущо порівняно з 1-ю групою (на 76,1 і 96,7 % від- повідно;  $p < 0,05$  для обох випад- ків). На відміну від 1-ї групи, у 2-й з'явилися мікроорганізми видів *Sneathia spp.* + *Leptotrihia spp.* + *Fusobacterium spp.* Показ- ники мікоплазм і дріжджоподіб- них грибів суттєво не відрізня- лися від 1-ї групи, що не збіга- ється з даними літератури [1–4].

Отже, характерними для 2-ї групи пацієток виявилися зни- ження ЗБМ, кількості лактобак- терій і поява представників видів *Sneathia spp.* + *Leptotrihia spp.* + *Fusobacterium spp.* і *Mycoplasma hominis* + *genitalium*. Проведений нами аналіз пока- зав ослаблення позитивного ко- реляційного зв'язку між ЗБМ і вмістом лактобактерій (+0,62;  $p < 0,05$ ) та зникнення зв'язку між ЗБМ і вмістом ентеробак- терій. При цьому виявлено чис- ленні позитивні зв'язки серед- ньої сили між показниками фа- культивних і облігатних ана- еробів. Це, у свою чергу, вка- зує на появу в 2-й групі чинни- ків, які сприяють зростанню цих мікроорганізмів. Будь-яких кореляційних зв'язків між міко- плазмами та грибами, як і у 1-й групі пацієток, не виявлено.

Зміни, що є характерними для 2-ї групи, у 3-й групі були значно більш виражені: ІУПМ був більшим — 1 lg GE/зразок, що дозволило діагностувати дисбаланс II ступеня. Відзначе- но значне зниження ЗБМ, яке було меншим, ніж у 1-й групі, на 12,5 і меншим, ніж у 2-й, на 10,9 % ( $p < 0,05$  в обох випад- ках). Різко знижений вміст лак- тобактерій, частка яких ста- новила від 0 до 98,6 %. Вели- чина ЗБМ варіювала від 4,5 до

8,0 lg GE/зразок (медіана 7,5), ПНБ дорівнював 1,8 lg GE/зразок (перевищив показник у 1-й групі в 15,5 рази і в 2-й групі — у 3,1 разу;  $p < 0,05$  в обох ви- падках). Абсолютна кількість ентеробактерій порівняно з 2-ю групою не змінилася. Від- значено, що у більшості хворих (95,7 %) їх вміст перевищував  $10^4$  (медіана для ентеробактерій 5,1 lg GE/зразок). У 3-й групі діагностовано значну кількість стрептококів — на 81,8 і 71,8 % ( $p < 0,05$  в обох випадках) біль- ше, ніж у 1-й і 2-й групах відпо- відно.

Необхідно зазначити, що кіль- кість *Eubacterium spp.* переви- щувала показник не тільки у 1-й групі, але й у 2-й (на 26,7 %;  $p < 0,05$ ), а медіана для *Mobilun- cus spp.* + *Corynebacterium spp.* становила 103,2; для *Eubacteri- um spp.* — 103,5. З меншою час- тототою виявлялися *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas spp.* — 69,2 %. Вміст *Atopobium vaginalis* і *Pepto- streptococcus spp.* перевищував показники 1-ї групи в 4,8 і 3,6 ра- зу відповідно ( $p < 0,05$ ). *Mega- sphaera spp.* + *Veillonella spp.* + *Dialister spp.* та *Lachnobacterium spp.* + *Clostridium spp.* діагносто- вано у 51,3 і 37,6 % пацієток, що перевищує вміст даної мікро- флори не тільки у 1-й, але і в 2-й групі (у 2,6 разу;  $p < 0,05$ ). У 39,3 % жінок їх абсолютний вміст був більше  $10^4$ . *Ureaplasma urealyti- cum* + *parvum* виявлено у 45,3 % випадків. Появу *Mycoplasma ho- minis* + *genitalium* у 3-й групі від- значено в 11,1 % випадків, при цьому їх вміст вище  $10^4$  зафік- совано у 6,8 % жінок. Дріжджо- подібні гриби траплялися з тією ж частотою, що і в інших гру- пах (80,3 % випадків).

Таким чином, для 3-ї групи характерне ще більше, ніж в інших групах жінок, зниження ЗБМ, кількості лактобактерій

при збільшенні стафіло- та стрептококів і облигатних анаеробів. Виявлені позитивні кореляційні зв'язки між ЗБМ і вмістом лактобактерій (+0,67;  $p < 0,05$ ) та між показниками вмісту факультативних і облигатних анаеробів свідчать про пригнічення ростового впливу на біоценоз піхви. Це, у свою чергу, підтверджується численними позитивними зв'язками мікоплазм з анаеробами. Дані кореляційного аналізу показали, що з поглибленням ступеня дисбіозу збільшуються кількість і сила позитивних зв'язків УПМ. Можна припустити, що при бактеріальному вагінозі ця мікрофлора набуває властивості самопідтримки та прогресивної самостимуляції. Сімейство кандидат кореляційних залежностей не утворювало в усіх трьох досліджуваних групах жінок.

## Висновки

1. За умов нормоценозу серед факультативно-анаеробної флори піхви переважають ентеробактерії, а облигатно-анаеробної — *Mobiluncus spp.* + *Corynebacterium spp.* і *Eubacterium spp.* Представники видів *Sneathia spp.* + *Leptotrihia spp.* + *Fusobacterium spp.* і *Mycoplasma hominis*

+ *genitalium* при нормоценозі відсутні.

2. Для дисбіозу I ступеня характерне зниження ЗБМ і кількості лактобактерій на тлі збільшення вмісту анаеробів, у тому числі *Sneathia spp.* + *Leptotrihia spp.* + *Fusobacterium spp.* і *Mycoplasma hominis* + *genitalium*.

3. При дисбіозі II ступеня зафіксовані найменші показники ЗБМ і лактобактерій при значному збільшенні абсолютної кількості стрептококів й облигатних анаеробів. За даними кореляційного аналізу виявлено, що з поглибленням ступеня дисбіозу зменшується пряма залежність ЗБМ і кількості лактобактерій при збільшенні кількості та сили позитивних зв'язків показників УПМ (але не дріжджоподібних грибів), що свідчить про процеси самопідтримки та стимуляції при бактеріальному вагінозі.

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Биоценоз влагалища с точки зрения количественной полимеразной цепной реакции: что есть норма?* / Е. С. Ворошилина, А. В. Тумбинская, А. Е. Донников [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 1. – С. 57–65.

2. *Мавзютов А. Р.* Бактериальный вагиноз: этиопатогенетические аспекты / А. Р. Мавзютов, К. Р. Бондарен-

ко, В. М. Бондаренко // ЖМЭИ. – 2007. – № 6 (33). – С. 93–100.

3. *Тихомиров А. Л.* Бактериальный вагиноз: некоторые аспекты этиологии, патогенеза, клиники, диагностики и лечения / А. Л. Тихомиров, Ч. Г. Олейник // Гинекология. – 2004. – Т. 2. – С. 62–65.

4. *Болдырева М. Н.* Фемофлор: исследование биоценоза урогенитального тракта у женщин методом ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени: метод. пособие для лаборантов / сост.: М. Н. Болдырева, А. Е. Донников, Л. В. Тумбинская; Ин-т иммунологии ФМБА России. – М., 2010. – 42 с.

5. *Характеристика биоты урогенитального тракта у женщин репродуктивного возраста методом ПЦР в режиме реального времени* / М. Н. Болдырева, Е. В. Липова, Л. П. Алексеев [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Т. LVIII, вып. 6. – С. 36–42.

6. *Macklaim J. M.* Comparative meta-RNA-seq of the vaginal microbiota and differential expression by *Lactobacillus iners* in health and dysbiosis / J. M. Macklaim, A. D. Fernandes, J. M. Di Bella [et al.] // Microbiome. – 2013, Apr. 12. – Vol. 1 (1). – P. 12.

7. *Nugent R. P.* Reliability of diagnosing bacterial vaginosis in improved by a standardized method of gram stain interpretation / R. P. Nugent, M. A. Krohn, S. L. Hiller // J. Clin. Microbiol. – 1991. – Т. 29, N 2. – P. 297–301.

8. *Ravel J.* Daily temporal dynamics of vaginal microbiota before, during and after episodes of bacterial vaginosis / J. Ravel, R. M. Brotman, P. Gajer // Microbiome. – 2013. – Vol. 2, N 1 (1). – P. 1–29.

UDC 618.15-002:616-093-/098

О. А. Грузевський, М. П. Владимірова

## РЕЗУЛЬТАТИ КОМПЛЕКСНОГО БАКТЕРІОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ВМІСТУ ПІХВИ ЗА УМОВ БАКТЕРІАЛЬНОГО ВАГІНОЗУ

З метою визначення кількісного та якісного складу умовно-патогенної мікрофлори вмісту піхви при неспецифічному бактеріальному вагінозі з використанням полімеразної ланцюгової реакції обстежено 298 жінок від 16 до 64 років. За умов нормоценозу з переважанням ентеробактерій індекс умовно-патогенної мікрофлори становив 3 lg GE/зразок, а кількість умовно-патогенних мікроорганізмів не перевищувала  $10^{4,5}$  при відсутності мікоплазм. Водночас при дисбіозі I та II ступеня індекс умовно-патогенної мікрофлори становив від 3 до 1 та менше 1 lg GE/зразок відповідно. Також діагностовано значне зниження загальної бактеріальної маси та лактобацил (більш виражені при дисбіозі II), появу мікоплазм за умов майже незмінного вмісту кандидат.

**Ключові слова:** бактеріальний вагіноз, полімеразна ланцюгова реакція, нормоценоз, дисбіоз.

UDC 618.15-002:616-093-/098

О. А. Грузевский, М. П. Владимірова

## THE RESULTS OF COMPLEX BACTERIOLOGICAL EXAMINATION OF VAGINAL SECRETION IN BACTERIAL VAGINOSIS

In order to determine qualitative and quantitative content of vaginal secretion in non-specific bacterial vaginosis 298 women aged from 16 to 64 were examined. PCR was used for this examination. In normocenosis and enterobacteria prevalence index of conditionally-pathogenic microflora wasn't more than 3 lg GE/sample, and quantity of conditionally-pathogenic microorganisms wasn't more than  $10^{4,5}$  in the absence of mycoplasmas. In dysbiosis of I and II degree index of conditionally-pathogenic microflora was from 3 to 1 and less than 1 lg GE/sample correspondingly; valuable decreasing of general bacterial mass was diagnosed. Simultaneously, decreasing of *Lactobacillus* quantity (more expressed in dysbiosis-II) appearance of mycoplasmas under condition of constant level of *Candida* was revealed.

**Key words:** bacterial vaginosis, PCR, normocenosis, dysbiosis.



## ВИКОРИСТАННЯ ЛАРИНГЕАЛЬНОЇ МАСКИ ДРУГОГО ПОКОЛІННЯ I-GEL В АНЕСТЕЗИОЛОГІЧНОМУ ЗАБЕЗПЕЧЕННІ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ З ВИСОКИМ РИЗИКОМ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ УСКЛАДНЕНЬ

*Одеський національний медичний університет*

Рак молочної залози (РМЗ) є одним з найбільш значущих захворювань у жінок не лише через високу частоту та серйозність наслідків, але також через особливе ставлення жінок до молочних залоз, навіть за відсутності будь-яких захворювань. Молочні залози — важлива «складова» зображення жіночого тіла, має найбільше соціальне значення як символ материнства, жіночності та сексуальної привабливості.

Рак молочної залози — надзвичайно часта онкологічна патологія, у розвинених країнах він уражає щонайменше кожну десяту жінку. Поповнення популяції розвинених країн переважно літніми людьми є однією з основних причин зростання кількості онкологічних хворих. Дійсно, ризик розвитку РМЗ у віці після 65 років у 5,8 разу вищий, ніж до 65 років, і майже у 150 разів вищий, ніж у молодому віці (до 30 років). Статистичні дані щороку невблаганно констатують збільшення кількості знову діагностованих випадків РМЗ. При такому розвитку на початку ХХІ ст. виникла висока ймовірність найближчим часом перевищити межу в 1 млн жінок, що захворіли на РМЗ протягом року у світі. Кожні 2,5 хв у країнах Європейського союзу діагностується один випадок РМЗ і кожні 6,5 хв від нього вмирає одна жінка.

В Україні РМЗ посідає перше місце у структурі онкологічної захворюваності та смертності серед жінок. У нашій країні щороку реєструється більше 17 тис. нових випадків цього захворювання, доводиться констатувати тенденцію до зростання захворюваності з року в рік, 8 тис. випадків РМЗ закінчуються летальним результатом. Згідно з уточненими даними Національного канцер-реєстру за 2010 р., показник захворюваності на РМЗ на 100 тис. жіночого населення сягав 69,8; показник смертності — 32,0 на 100 тис. населення. Одеська область, на жаль, входить до числа лідерів із захворюваності на РМЗ — 79,8 на 100 тис., а смертність від РМЗ по Одеській області — 34,2 на 100 тис.

Основними методами лікування РМЗ сьогодні є хірургічне лікування, променева й ад'ювантна терапія, яка включає хіміо- й ендокринну терапію. Хірургічне лікування у тому чи іншому вигляді отримують більше двох третин пацієнток із РМЗ.

Загальний ризик хірургічних ускладнень залежить від індивідуальних факторів і від типу хірургічної процедури. Наприклад, старечий вік є фактором підвищеного ризику хірургічної морбідності та летальності. Основа для збільшення частоти

хірургічних ускладнень у людей похилого віку полягає у високій імовірності наявності в них фонового (супровідного) захворювання, оскільки у багатьох дослідженнях з'ясовано, що частота хірургічних ускладнень у здорових людей похилого віку порівнянна з їх частотою у молодих здорових осіб. Підвищеним ризиком хірургічних ускладнень супроводжуються, насамперед, серцеві та респіраторні захворювання, порушення обміну й цукровий діабет.

Серцево-судинні захворювання, разом з онкологічними захворюваннями та цукровим діабетом, міцно утримують першість серед найпоширеніших і найнебезпечніших хвороб ХХ ст., а тепер уже і ХХІ ст. При виконанні хірургічного втручання серцево-судинна система зазнає значного навантаження внаслідок депресії скоротливості міокарда та дихання, зміни температури тіла, артеріального тиску (АТ), об'єму циркулюючої крові, активності вегетативної нервової системи. Ускладнення анестезії та операції (кровотеча, інфекція, гарячка, емболія легеневої артерії та ін.) створюють додатковий несприятливий вплив на серцево-судинну систему. Деякі пацієнти з компенсованим станом до операції можуть не витримати збільшення вимог під час пере-



бігу періопераційного періоду. У цих випадках можуть розвинути аритмії, ішемія міокарда та (або) серцева недостатність. Як наслідок, причиною значної частини загальної летальності є серцево-судинні ускладнення, такі як інфаркт міокарда (ІМ), нестабільна стенокардія, серцева недостатність, небезпечні порушення ритму серця під час оперативного втручання та в післяопераційному періоді. Ключовими моментами у розвитку ішемічної судинної катастрофи міокарда є: підвищення потреби серцевого м'яза в кисні та порушення згортання крові, які здатні призвести до тромбоутворення з розвитком обструкції коронарних артерій.

Забезпечення безпеки хворого під час індукції анестезії та прохідності верхніх дихальних шляхів (ВДШ) залишається однією з найважливіших проблем анестезіології. У зв'язку з цим можна навести висловлювання А. А. Бунятяна (1989): «У сучасній анестезіології серйозну проблему становлять ускладнення при анестезії, більша частина яких припадає на період індукції та інтубації». Патолофізіологічні зміни, що виникають у відповідь на інтубацію трахеї, мають не менше значення, ніж вплив оперативного втручання. Повсякденні методи моніторингу стану хворого не завжди дозволяють виявити швидкоплинні зміни з боку різних систем організму. У літературі, присвяченій цій проблемі, особливого значення надають реакціям серцево-судинної системи у відповідь на інтубацію трахеї та можливим методам запобігання розвитку цих реакцій [6; 7]. Тимчасом як для здорової людини транзиторна гіпертензія та тахікардія не мають суттєвого клінічного зна-

чення, за наявності супровідних захворювань вони становлять серйозну небезпеку. Описані випадки порушень серцевого ритму, зупинки серця, розриву аневризми судин головного мозку, ішемії міокарда, набряку легень, підвищення внутрішньочерепного тиску та порушення мозкового кровообігу.

Прагнучи компенсувати недоліки лицьової маски й інтубаційної трубки, доктор Archie Brain (1982) висунув концепцію нового штучного надгортанного повітроводу [1; 2]. На його думку, найоптимальнішим рішенням забезпечення прохідності дихальних шляхів є конгруентне сполучення «кінець-у-кінець» дихальних шляхів і повітроводу, а ділянка герметизації анастомозу має припадати на ті анатомічні структури, які філогенетично пристосовані до тиску при ковтанні їжі. Ларингеальна маска — одне з розв'язань проблеми підтримання прохідності дихальних шляхів. Класична ларингеальна маска (сLMA) була розроблена і впроваджена в клінічну практику в 1982 р. Це перша, справді ефективна альтернатива лицьовій масці та інтубаційній трубці для забезпечення прохідності дихальних шляхів протягом анестезії. Сьогодні проведено більше ніж 800 млн оперативних втручань з використанням ларингеальних масок різних типів. Починаючи з року впровадження, концепція ларингеальної маски продовжує розвиватися та вдосконалюватися.

Нині розроблені та широко використовуються кілька різновидів ларингеальних масок. «Родина» ларингеальних масок включає два покоління: стандартну, або класичну LMA (сLMA), гнучку Flexible LMA (fLMA), інтубаційну LMA (ILMA), LMA Fastrach, а також ларингеаль-

ні маски другого покоління з більш зручним obturatorом і каналом для забезпечення дренажу стравоходу та виходу повітря з ротоглотки: I-GEL, ProSeal (PLMA) та LMA Supreme [2; 8]. Принципова відмінність цих масок у тому, що вони дозволяють дрениувати підмасковий простір, знижуючи ризик перероздування шлунка повітрям, і встановити шлунковий зонд з метою декомпресії шлунка, тим самим значно знизити ймовірність потрапляння шлункового вмісту в дихальні шляхи.

Ларингеальна маска I-gel (Intersurgical Ltd, Wokingham, UK) є надгортанним повітроводом другого покоління. Винахідником цього пристрою був англійський анестезіолог Muhammed Aslam Nasir (2007). Особливістю цієї ларингеальної маски є відсутність манжети, що роздувається повітрям, і термопластичний прозорий еластомер, з якого виконана ларингеальна маска, що забезпечує зручність у використанні, а також, за рахунок термопластичності, більшу конгруентність до анатомічних структур гортані та герметичність. Крім цього, ця маска має канал для забезпечення дренажу стравоходу. I-gel є дзеркальним відображенням структур гортаноглотки, тому завдяки своїй точній анатомічній відповідності не викликає їх зміщення та стиснення. I-gel було розроблено як повітровід, який можна розташувати точно над входом у гортань і забезпечити герметичний контакт із навколишніми структурами таким чином, що необхідність у манжеті, яка роздувається повітрям, відповідає [3].

**Мета роботи** — підвищення безпеки анестезіологічного забезпечення хворих на РМЗ із високим ризиком серцево-

судинних ускладнень, зниження кількості ускладнень за рахунок забезпечення підтримання прохідності верхніх дихальних шляхів ларингеальною маскою другого покоління I-gel.

### Матеріали та методи дослідження

Роботу виконано на базі відділення анестезіології та інтенсивної терапії центру реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) ОНМедУ.

Після отримання інформованої згоди від пацієнток і виконання вимог локального біоетичного комітету були обстежені 96 пацієнток, яким виконували радикальні оперативні втручання на молочній залозі з метою локального хірургічного контролю над пухлинним ростом при РМЗ.

Пацієнток було розподілено на дві групи залежно від способу забезпечення прохідності дихальних шляхів. Пацієнткам 1-ї групи (n=48) підтримку прохідності ВДШ забезпечували інтубацією трахеї ендотрахеальною трубкою (ЕТТ). Пацієнткам 2-ї групи (n=48) для підтримки прохідності ВДШ застосовували ларингеальну маску другого покоління I-gel.

Середній вік пацієнток 1-ї групи коливався від 49 до 73 років і дорівнював (59,3±6,4) року, аналогічний показник у жінок 2-ї групи коливався від 48 до 76 років і дорівнював (60,3±6,9) року. Отже, за віковим показником жінки, яких ми зарахували до обох груп обстеження, були порівнюваними.

Клінічний індекс періопераційного ризику кардіальних ускладнень при позасерцевих втручаннях уперше був опублікований у 1998 р. Американським коледжем кардіологів й Американською асоціацією сер-

ця (ACC / AHA; L. Goldman, D. L. Galdera, 1977) [4].

Аналізуючи фактори ризику хворих при позасерцевих операціях, як критерії використовували вік, парціальний тиск O<sub>2</sub> і CO<sub>2</sub> крові, анамнестичні, фізикальні та інструментальні параметри стану серцево-судинної системи: вказівка в анамнезі на перенесений інфаркт міокарда (ІМ), набухання яремних вен і ритм галопу серця, шлуночкову аритмію, несинусовий ритм. Клінічний індекс періопераційного ризику розраховували з урахуванням екстреності та характеру хірургічного втручання. Цей індекс дозволяє ідентифікувати групи хворих із ризиком кардіальних ускладнень низького, помірного і високого рівня. Внаслідок використання методу вдалося знизити кількість кардіальних ускладнень і кількість операцій, що необґрунтовано проводилися за невідкладними показаннями.

Т. Н. Lee et al. (1999) [5] запропонували власну модифікацію методу оцінки кардіального ризику, яка була схвалена Американським коледжем кардіологів й Американською асоціацією серця (ACC / AHA) у третьому перегляді (2007). Індекс Т. Н. Lee включає п'ять незалежних детермінант за основними періопераційними кардіоваскулярними ускладненнями: анамнез ішемічної хвороби серця, серцеву недостатність, інсулінозалежний цукровий діабет, інсульт або транзиторну іше-

мічну атаку, порушення функції нирок і гемодіаліз. Залежно від наявності факторів ризику пацієнти поділяються на чотири групи. Вірогідність розвитку кардіоваскулярних ускладнень за даним індексом має лінійну залежність від кількості факторів: у групі найвищого ризику (3 і більше предикторів) ризик ускладнень сягає 11 %. Досвід використання методу Lee показав свою доцільність у випадках позасерцевих операцій у хворих із множинними факторами ризику (клас рекомендацій I-A). Ризик серцево-судинних ускладнень у пацієнток за шкалою Lee оцінювався як проміжний та високий — 2–3 бали, ризик ускладнень становив 6–11 % (табл. 1).

Обсяг виконуваних хірургічних втручань включав у себе таке: мастектомія з пахвовою лімфодисекцією та розширена квадрантектomia з пахвовою лімфодисекцією. Тривалість виконання та травматичність цих оперативних втручань є порівнюваними, тому для анестезіологічного забезпечення використовували методику тотальної внутрішньовенної анестезії на основі пропофолу та фентанілу.

Моніторинг біомеханіки дихання проводили за допомогою спірометричного блоку апарата Leon і підтверджували системою VTL-08 spiro, стан системної гемодинаміки перевіряли за допомогою інтегральної реографії комплексом «Реоком-професіонал»), контрольовани-

Таблиця 1

#### Антропометричні характеристики досліджуваних жінок

Показник	1-ша група, ЕТТ, n=48	2-га група, I-gel, n=48
Вік, років	59,30±0,96	60,30±1,19
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	24,1±1,1	23,7±1,3
Клас за шкалою Lee (III/IV)	28/20	27/21

ми критеріями у досліджуваних пацієнтів були серцевий індекс (СІ) і загальний периферичний опір судин (ЗПОС). Ці показники вимірювали до моменту вступної анестезії, після індукції та після забезпечення прохідності ВДШ.

Окремо аналізували випадки післяопераційної нудоти та блювання, скарги на біль і дискомфорт при ковтанні, а також наявність залишків крові на засобі забезпечення прохідності дихальних шляхів. Крім того, реєструвався час, що був витрачений на маневр інтубації або встановлення ларингеальної маски. Отримані дані були піддані статистичній обробці.

Після надходження до операційної кожній пацієнтці забезпечувався периферичний венозний доступ за допомогою встановлення венозного катетера та стандартний анестезіологічний моніторинг: електрокардіографія, пульсоксиметрія, неінвазивне вимірювання артеріального тиску. Крім того, здійснювали фіксацію електродів реографа та виконували першу контрольну реографію для оцінки вихідного стану центральної гемодинаміки.

Після проведення преоксигенації, що виконувалася протягом 3 хв чистим киснем (потік 5 л/хв) через лицюву маску наркозного апарата, індукцію анестезії проводили болосним (протягом 2–3 хв) введенням пропофолу (2,5–3,0 мг/кг) та фентанілу (1–4 мкг/кг). Після втрати мовного контакту та реакції на зовнішні подразники рівень необхідної міорелаксації досягався введенням атракурію бесілату (0,4–0,5 мг/кг). Зазвичай створення необхідних умов для встановлення ларингеальної маски введення міорелаксантів не потрібне, тому що адекватний

рівень анестезії забезпечує значне зниження захисних глоткових рефлексів. З метою створення порівняльних умов із групою, де застосовували інтубаційну трубку, та з метою уникнення впливу м'язового тону дихальної мускулатури на показники об'ємів дихання міорелаксанти застосовували в обох групах.

Здійснювали ручну штучну вентиляцію легень за допомогою лицювої маски та дихального мішка наркозного апарата протягом 3–5 хв до досягнення адекватного рівня міорелаксації. Повторну реєстрацію гемодинамічних параметрів (АТсист, АТдіаст, АТсер, ЧСС, СІ, ЗПОС) виконували через 1 хв після досягнення втрати мовного контакту та введення міорелаксанту. При досягненні достатнього рівня міорелаксації встановлювали ларингеальну маску I-gel згідно з вимогами інструкції виробника (у другій групі) або проводили інтубацію трахеї за допомогою прямої ларингоскопії (у першій групі). Роз-

мір ларингеальної маски підбирали відповідно до маси тіла і за даними попереднього огляду структур ротоглотки. Адекватність установаження ларингеальної маски й ендотрахеальної трубки підтверджували даними капнографії та аускультатії грудної клітки. Після забезпечення прохідності ВДШ і контролю правильності встановлення повітроводу — ЕТТ або I-gel починали штучну вентиляцію легень наркозним апаратом LEON у режимі PCV (вентиляція з контролем за тиском) зі встановленням пікового тиску в дихальних шляхах на рівні 10 см вод. ст., а також утретє реєстрували параметри гемодинаміки.

### Результати дослідження та їх обговорення

У групах дослідження визначено показники гемодинаміки та проведено їх аналіз (табл. 2).

Після забезпечення прохідності ВДШ спостерігається достатньо виражена гіпердинамічна реакція системи кровообігу,

Таблиця 2  
Досліджувані показники гемодинаміки у групах пацієнтів

Показник	Період вимірювання		
	До анестезії	Після індукції	Після інтубації
1-ша група, ЕТТ			
АТсист	132,29±2,78	119,60±2,41	139,72±3,03
АТдіаст	82,18±1,82	74,56±1,32	90,00±1,59
АТсер	98,58±2,10	89,27±1,58	106,31±2,04*
ЧСС	74,18±1,55	70,14±1,42	84,56±1,60*
СІ	3,15±0,06	2,91±0,05	3,480±0,058
ЗПОС	1096,00±28,75	961,00±23,57	1158,00±34,18
2-га група, I-gel			
АТсист	138,16±2,42	116,43±2,12	131,60±2,00
АТдіаст	84,56±1,58	74,97±1,29	82,20±1,19
АТсер	102,08±1,83	88,40±1,45	9837,0±1,4
ЧСС	74,64±1,21	67,33±1,13	74,93±1,29**
СІ	3,290±0,057	2,97±0,05	3,19±0,05**
ЗПОС	1098,50±29,57	895,0±19,7	1037,00±28,46**

Примітка. \* —  $p > 0,05$  порівняно з рівнем до анестезії; \*\* —  $p > 0,05$  порівняно з таким показником у 1-й групі.

що призводить до підвищення АТ вище вихідного рівня, незважаючи на гіпотензивну дію індукційних препаратів унаслідок рефлекторної відповіді на маніпуляції у верхніх дихальних шляхах. Вираженість гіпертензивної відповіді дещо більша у групі з ендотрахеальною трубкою, але ця різниця невірогідна.

Після забезпечення прохідності ВДШ у обох групах виникла помірна тахікардія, що є рефлекторною відповіддю серцево-судинної системи на подразнення рефлексогенних зон гортаноглотки. Але якщо у групі з ларингеальною маскою показник ЧСС практично не відрізнявся від вихідного, то в групі з інтубаційною трубкою значення ЧСС після інтубації трахеї було не тільки вірогідно вищим, ніж у групі з ларингеальною маскою, але також значно вищим за вихідний показник ЧСС.

Вірогідне збільшення значення ЧСС після інтубації трахеї зумовлене більшим подразненням рефлексогенних ділянок ротоглотки та входу в гортань при інтубації, ніж при встановленні ларингеальної маски.

Забезпечення прохідності ВДШ є одним з найбільш небезпечних моментів анестезіологічного забезпечення пацієнтів із високим ризиком ускладнень з боку серцево-судинної системи саме за рахунок гіпердинамічної відповіді системи кровообігу на подразнення гортані при інтубації. Ішемія міокарда трапляється у тому випадку, коли потреба в кисні перевищує його фактичне надходження в тканини. Гіпертензія збільшує міокардіальне післянавантаження та потребу серця в кисні. Гіпотензія може знизити доставку кисню при зменшенні коронарного кровотоку.

Однак найбільш важливою детермінантою відношення доставка/потреба є тахікардія, тому що тривалість діастолічного коронарного наповнення зменшується одночасно з посиленням роботи міокарда. Більше того, саме ЧСС визначає ішемічний поріг при гіпертензії або гіпотензії. Інтраопераційна ішемія міокарда може перебігати без значних змін гемодинаміки.

Показником, що найбільш повно відображає навантаження на міокард, є серцевий індекс, відношення хвилинного об'єму серця до площі поверхні тіла. Отримані дані свідчать, що показники СІ в обох групах знизилися після вступної анестезії внаслідок дії анестетиків та опіоїдів, але після забезпечення прохідності ВДШ відбулося значне підвищення значення СІ в групі з ендотрахеальною трубкою, що вірогідно більше за показник СІ у групі з ларингеальною маскою.

Значення показника СІ після інтубації у 1-й групі не тільки вірогідно більше, ніж у 2-й групі, але ще й значно перевищує вихідне значення (на відміну від групи з ларингеальною маскою, де СІ після встановлення маски навіть не досяг вихідного значення). Значне зростання СІ після інтубації зумовлене переважно зростанням ЧСС, що є ознакою значного підвищення потреби міокарда в кисні, та моментом чималого ризику виникнення ішемічних змін у серцевому м'язі.

Показником, що певною мірою відображає післянавантаження на серце, є ЗПОС. Значення цього показника початково в обох групах не відрізняється на вихідному етапі. Після індукції відбувається помірне зниження показника ЗПОС в обох групах унаслідок зниження сим-

патичного тону судин внаслідок дії анестетичних агентів. Після маневру забезпечення прохідності ВДШ реєструється вірогідне збільшення ЗПОС у групі з інтубаційною трубкою. Враховуючи те, що на значення показника ЗПОС більшою мірою впливає саме рівень симпатичного тону, можна зробити висновок, що інтубація трахеї викликає вірогідно більш виражену реакцію з боку симпатичного відділу вегетативної нервової системи, ніж установлення ларингеальної маски другого покоління I-gel. Підвищене післянавантаження також призводить до збільшення потреби серця в кисні, тим самим створюючи умови для розвитку ішемії міокарда.

У нашій роботі ми проводили штучну вентиляцію легень на тлі застосування міорелаксантів, це дозволяє досягати необхідного об'єму хвилинної вентиляції на мінімальних рівнях тиску при вентиляції в режимі PCV. Як видно з табл. 3, при константному значенні тиску показники об'єму та фракції витоку дещо вищі у групі з ларингеальною маскою, але ця різниця невірогідна.

Додатково до визначення функціонального стану систем, які підтримують життєдіяльність організму, ми також ви-

Таблиця 3  
Показники об'єму та фракції витоку

Показник дихання	1-ша група, ЕТТ	2-га група, I-gel
V <sub>вд</sub> , мл	397,27± ±32,10	423,33± ±41,20
V <sub>вид</sub> , мл	369,85± ±34,50	392,91± ±31,20
Об'єм витоку, мл	27,41± ±2,10	30,41± ±2,70
Фракція витоку, %	6,47± ±0,50	6,68± ±0,60



**Порівняння зручності застосування ларингеальної маски I-gel і ендотрахеальної трубки у групах порівняння**

Фактори, які брали до уваги	1-ша група, ЕТТ	2-га група, I-gel
Сліди крові	8 (16,6 %)	3** (6,2 %)
Скарги на дискомфорт у горлі		
2 год	13 (27 %)	8* (16,6 %)
8 год	6 (12,5 %)	1** (2 %)
Нудота	16 (33,3 %)	11* (22,9 %)
Блювання	8 (16,6 %)	3* (6,25 %)
Час на інтубацію, с	14	7**

*Примітка.* \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$  — вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими даними у 1-й групі (статистичний критерій Крускала — Валіса).

значили показники, що відображають зручність застосування ларингеальної маски другого покоління I-gel для пацієнта і для лікаря та оцінили їх (табл. 4).

Епізоди нудоти ( $p < 0,05$ ) та випадки блювання ( $p < 0,01$ ) суттєво менше реєструються у пацієнток 2-ї групи. До цього ще слід додати значно менший ( $p < 0,01$ ) проміжок часу, необхідний для забезпечення прохідності ВДШ при застосуванні ларингеальної маски другого покоління I-gel, що спричиняє менший травматичний вплив. Наявність слідів крові та скарги на дискомфорт у ротоглотці також вірогідно частіше супроводжують інтубацію трахеї.

### Висновки

У роботі подано теоретико-клінічне обґрунтування та розв'язання завдання анестезіології щодо підвищення безпеки анестезіологічного забезпечення у хворих на РМЗ із супровідною патологією серцево-судинної системи на підставі комплексного вивчення у порівняльному аспекті особливостей застосування різних типів інтубації ВДШ (інтубаційна трубка, ларингеальна маска). Отримані результати свідчать про значну ефективність і безпечність для анестезіологічного використання ларингеальної маски другого покоління I-gel.

1. При проведенні анестезіологічного забезпечення оперативних втручань у хворих з високим ризиком серцево-судинних ускладнень спостерігаються значні гемодинамічні коливання під час маневру забезпечення прохідності ВДШ. Використання ларингеальної маски другого покоління I-gel, на відміну від інтубації трахеї, дозволяє уникнути значних гемодинамічних реакцій на забезпечення

прохідності ВДШ, що підтверджується вірогідно меншими значеннями показників гемодинаміки: частоти серцевих скорочень, серцевого індексу та загального периферичного опору судин — в усіх випадках ( $p < 0,05$ ).

2. При штучній вентиляції легень у режимі PCV з тиском 10 см вод. ст. зміни показників біомеханіки дихання, що відображають герметичність, вірогідно не відрізнялися, що свідчить про безпечність й ефективність застосування ларингеальної маски I-gel порівняно з інтубаційною трубкою.

3. Застосування ларингеальної маски I-gel супроводжується вірогідно нижчою кількістю скарг на післяопераційну нудоту, меншою травматизацією ротоглотки та потребує вдвічі менше часу на забезпечення прохідності ВДШ.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Brain A. I. J. The laryngeal mask airway / A. I. J. Brain // Br. J. Anaesth. – 1983. – Vol. 55. – P. 801–804.
2. Brimacombe J. R. Anatomy / J. R. Brimacombe // Laryngeal Mask Anesthesia ; ed. by J. R. Brimacombe. – 2nd ed. – Philadelphia : WB Saunders, 2005. – P. 73–104.
3. Evaluation of the size 4 I-gel airway in one hundred non-paralysed patients / J. J. Gatward, T. M. Cook,

C. Seller [et al.] // Anaesthesia. – 2008. – Vol. 63. – P. 1124–1130.

4. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures / L. Goldman, D. L. Caldera, S. R. Nussbaum [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1977, Oct 20. – Vol. 297 (16). – P. 845–850. PubMed PMID: 904659.

5. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery / T. H. Lee, E. R. Marcantonio, C. M. Mangione [et al.] // Circulation. – 1999, Sep 7. – Vol. 100 (10). – P. 1043–1049. PubMed PMID: 10477528.

6. Resistance of laryngeal mask airway and tracheal tube in mechanically ventilated patients / H. Reissmann, W. Pothmann, B. Fullekrug [et al.] // Br. J. Anaesth. – 2000. – Vol. 85. – P. 410–416.

7. Laryngeal reflex before and after placement of airway interventions: Endotracheal tube and laryngeal mask airway / A. Tanaka, S. Isono, T. Ishikawa, T. Nishino // Anesthesiology. – 2005. – Vol. 102. – P. 20–25.

8. Место и роль ларингеальной маски в современной анестезиологии / А. Л. Бобыр, В. И. Босенко, С. И. Бойчук [и др.] // Достижения биологии та медицины. – 2012. – № 1 (19). – С. 29–32.

УДК 618.19-006.6-06:616.1]-089.5-032:611.2

О. О. Тарабрін, А. Л. Бобир

ВИКОРИСТАННЯ ЛАРИНГЕАЛЬНОЇ МАСКИ ДРУГОГО ПОКОЛІННЯ I-GEL В АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОМУ ЗАБЕЗПЕЧЕННІ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ З ВИСОКИМ РИЗИКОМ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ УСКЛАДНЕНЬ

Мета роботи — підвищення безпеки анестезіологічного забезпечення хворих на рак молочної залози з високим ризиком серцево-судинних ускладнень і зниження кількості ускладнень за рахунок забезпечення підтримання прохідності верхніх дихальних шляхів ларингеальною маскою другого покоління I-gel.

Використання ларингеальної маски супроводжується вірогідно меншою реакцією з боку серцево-судинної системи при порівнянних показниках герметичності. Отримані дані дозволяють рекомендувати використання ларингеальної маски I-gel при проведенні тотальної внутрішньовенної анестезії зі штучною вентиляцією легень у плановій хірургії раку молочної залози у пацієнок з високим ризиком серцево-судинних ускладнень як методу вибору для забезпечення прохідності верхніх дихальних шляхів.

**Ключові слова:** рак молочної залози, серцево-судинні ускладнення, ларингеальна маска I-gel, анестезія.

UDC 618.19-006.6-06:616.1]-089.5-032:611.2

O. O. Tarabrin, A. L. Bobyr

I-GEL SECOND GENERATION LARENGEAL MASK AIRWAY USAGE IN ANESTHETIC MANAGEMENT OF PATIENT SUFFERING FROM BREAST CANCER WITH HIGH RISK OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS

The aim of the work is increasing of safety of anesthesiologic management of patients suffering from breast cancer with high risk of cardiovascular complications and decreasing of complications rate due to providing patency of upper airways with larengeal mask airway I-gel.

Larengeal mask airway I-gel usage cause the lesser reaction on the cardiovascular system with compared hermetic indices. The obtained data allow to recommend larengeal mask airway I-gel usage when conducting a total intravenous anesthesia with artificial lung ventilation in planned surgery of breast cancer in patients with high risk of cardiovascular complications as a choice method for providing patency of upper airways.

**Key words:** breast cancer, cardiovascular complications, larengeal mask airway I-gel, anesthesia.

*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 577.21.004+579.843:616.34(477)

О. В. Петренко

## ПАТОГЕННІ ВЛАСТИВОСТІ ПРЕДСТАВНИКІВ РОДУ *VIBRIO* ТА ЇХ РОЛЬ У ВИНИКНЕННІ ГОСТРИХ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЙ

*Інститут епідеміології та інфекційних хвороб  
ім. Л. В. Громашевського НАМН України, Київ*

Вивчення процесу еволюції патогенних властивостей бактерій — нагальна проблема мікробіології, розв'язання якої відкриває принципово нові можливості для вивчення причин появи генетичної різноманітності збудників інфекційних хвороб. Одним із модельних об'єктів вивчення еволюції геному і детермінант патогенності є мікроорганізми роду *Vibrio*.

Сьогодні виявлено понад 200 серогруп холерних вібріонів, які різняться за структурою О-антигену. Більшість холерних вібріонів, які пов'язані з епідеміями та пандеміями, належать до токсигенних варіантів серогруп *V. cholerae* O1 та O139 [1; 18; 21; 26]. Вібріони, які належать до інших серогруп або інших видів, зазвичай це *V. cholerae* non O1 та *V. parahaemolyticus*, викликають як поодинокі випадки, так і спалахи гострих кишкових інфекцій (ГКІ) [12; 22; 23; 25].

Специфічні особливості організації геному вібріонів забезпечують внутрішньовидову різноманітність, що дозволяє їм легко адаптуватися як в умовах навколишнього середовища, так і в організмі людини. Нині є актуальним перенесення генів

вірулентності за рахунок мобільних геномних елементів (МГЕ), що може призвести до виникнення нових токсигенних штамів у сприятливій для вібріонів водній екосистемі. Мобільні геномні елементи — плазміди, IS-елементи, транспозони, геномні острови, інтегриони, бактеріофаги — у своєму складі мають гени, які не впливають на життєдіяльність бактерій, але дають їм перевагу виживати у постійно змінюваних умовах навколишнього середовища [6]. Набуття клітинами бактерій нового генетичного матеріалу може призводити до зміни їх властивостей, і якщо такі зміни є корисними для нього, вони закріплюються у його геномі. Такі перенесення генетичного матеріалу призводять до розвитку еволюційних змін у бактеріях, але ці зміни не завжди виявляються корисними для людини [16; 17; 20; 25; 30].

У південних регіонах України постійно виділяються з об'єктів навколишнього середовища різні види вібріонів і реєструються періодичні спалахи ГКІ, у тому числі холера [1; 2; 5; 13; 14].

**Метою** даного огляду є вивчення поширеності основних

генів вірулентності, додаткових факторів патогенності у представників роду *Vibrio* та їх роль у виникненні ГКІ.

### Матеріали та методи дослідження

У роботі використані вітчизняні та іноземні наукові літературні джерела, монографії, статті, щорічні звіти про біологічні властивості та генетичні детермінанти вібріонів.

### Результати дослідження та їх обговорення

#### *Vibrio cholerae* O1

З'ясовано, що тільки вірулентні *V. cholerae* O1-серогрупи здатні викликати холеру, бо мають у своєму геномі повну «касету» генів вірулентності та здатні продукувати холерний екзотоксин СТ, який і викликає діарею. Епідемічна азіатська холера з'явилася на світовій арені у 1817 р., вийшовши за межі своєї батьківщини — Індії, тим самим спричинивши масові епідемії. Перші 6 пандемій азіатської холери (1817–1926) були викликані *V. cholerae* O1-серогрупи класичного біовару, а збудником 7-ї пандемії холери, яка почалася у 1961 р. і триває досі, стали холерні вібріони тієї ж

О1-серогрупи, але іншого біовару, названого Ель-Тор [21].

З часом відбулися ще одні суттєві зміни у *Vibrio cholerae*. У 1992 р. в Індії виник спалах холери, збудником якої була раніше невідома О139-серогрупа *V. cholerae*. Значний потенціал збудника нової серогрупи проявив себе у швидкому розповсюдженні у країні Південно-Східної Азії, Європи, Америки і викликав у багатьох занепокоєність, що *V. cholerae* О139 може стати збудником 8-ї пандемії [18; 21].

Таким чином, менше ніж за 150 років у збудника холери відбулася зміна біовару, а потім майже через 30 років і серогрупи. Сьогодні холера може бути викликана кількома патогенними варіантами холерного вібріона: *V. cholerae* О1-серогрупи

класичного і Ель-Тор біоварів (сероварів Інаба, Огава або Гікошима) та *V. cholerae* О139-серогрупи.

Незважаючи на значну морфологічну, антигенну і біохімічну схожість, класичні й Ель-Тор вібріони суттєво відрізняються один від одного за структурною організацією ключових генів вірулентності *ctxAB* і *tcp*, які входять до складу мобільних генетичних елементів — ниткоподібних фагів СТХФ та VPIФ відповідно, а також різним контролем регуляції експресії вказаних генів, кодуючи біосинтез холерного токсину СТ і токсинокоригувальних пілей адгезії — ТСР.

Молекулярно-генетичні дослідження та секвенування геному *V. cholerae* дало можливість виявити відмінності у

структурній особливості геному холерного вібріону різних біоварів (рис. 1).

Вібріони Ель-Тор мають від 1 до 8 копій профага СТХФ, який розташований на великій хромосомі. Типові гени даного профага мають дві ділянки — корову і RS2 (repeat sequence). Корова ділянка несе гени *ctxAB*, які кодують СТ, а також гени *zot*, *ace*, *cep*, *orfU*, *psh*, необхідні для морфогенезу фагових частин та їх секретії з клітини. При цьому білки Zot і Ace одночасно є додатковими токсинами, які також можуть викликати розвиток помірної діареї [11]. Ділянка RS2 містить три гени, з яких *rstA* потрібний для реплікації фага СТХФ, *rstB* — для специфічної інтеграції фага в хромосому, *rstR* кодує репресор, який забороняє транскрип-

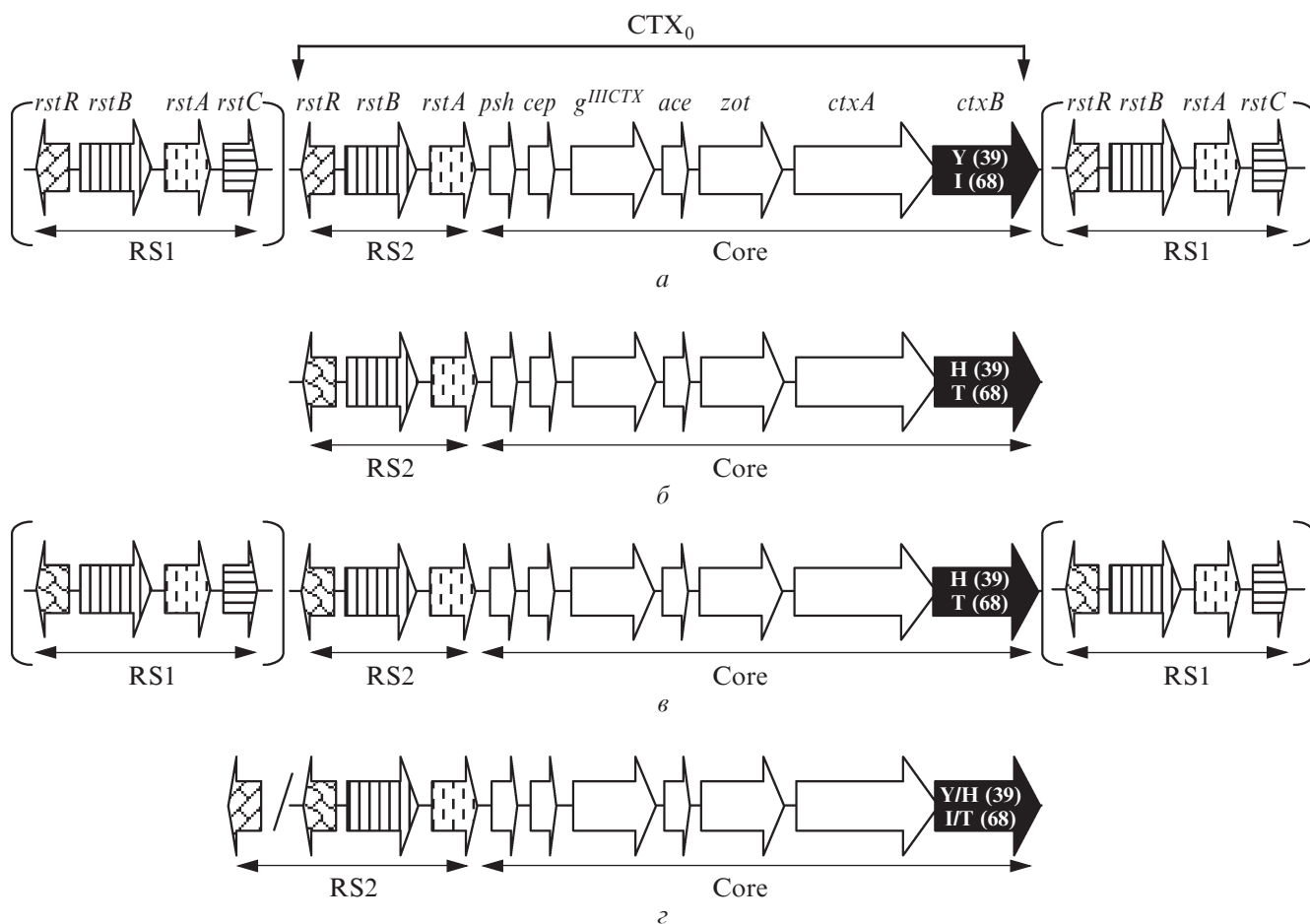


Рис. 1. Генетична характеристика геному *V. cholerae* [21]:  
 а — Ель-Тор; б — класичний; в — атипічний Ель-Тор; з — гібрид



цію гена *rstA* і відповідає за лізогенний стан холерних вібріонів. Як видно на рис. 1, у вібріонів Ель-Тор профаг СТХФ фланкований іншим профагом RS1φ, структура і функція якого практично схожі з послідовністю RS2. Проте на відміну від неї, у RS1φ присутній додатковий ген *rstC*, який блокує активність фагового репресора *rstR*, сприяє транскрипції генів профага СТХФ, необхідний для продукції вільних фагових частинок, що секретуються із клітин назовні. Біологічне значення присутності фага вірулентності у зовнішньому середовищі — перетворення нетоксигенних клонів у токсигенні внаслідок фагової конверсії. З найбільшою ймовірністю це відбувається в організмі людини [17; 21].

У свою чергу, оперон *ctxAB* складається з двох генів — *ctxA* і *ctxB*. Ген *ctxA* відповідає за токсичну активність вібріона, тобто за продукцію токсину, і є стабільною структурою, а ген *ctxB* забезпечує з'єднання молекул токсину з епітеліальними клітинами тонкого кишечника і, як виявилось, є варіабельною структурою. Останнім часом у гені *ctxB* вібріонів виявлено різні мутації, що дозволяє провести генотипування холерних вібріонів. Залежно від наявності тієї чи іншої амінокислоти у нуклеотидній позиції від першого стартового кодону геному *ctxB* холерні вібріони розділили на 7 генотипів [21].

Слід відмітити, що першим генетичним елементом, який необхідний для формування патогенного клону, є гени *tcpAF*, які кодують біосинтез основного фактора колонізації — токсинкоригувальних пілей адгезії TCP, що необхідні вібріонам для заселення тонкого кишечника людини. Саме TCP служать

рецептором для ниткоподібного фага СТХФ, який несе «касету вірулентності». Тому очевидно, що гени *tcp* розглядають як другий генетичний маркер епідемічно небезпечних штамів. Кластер генів, що кодує токсинкоригувальні пілі, розміщений на іншому «острові патогенності», який дістав назву VPI [16; 28].

Установлено також, що ідентичність нуклеотидної послідовності цього гена у класичного й Ель-Тор біоварів становить лише до 80 %. Тим не менше, останнім часом усе частіше описуються випадки виявлення гена *tcpA* класичного біовару серед холерних вібріонів Ель-Тор, а також штамів *V. cholerae* не O1/не O139-серогруп, виділених від хворих і з об'єктів навколишнього середовища [8; 28]. Таким чином, генетичні детермінанти двох основних факторів вірулентності (СТ і TCP), притаманні всім епідемічно небезпечним штамам *V. cholerae* O1, розміщені на МГЕ, що вказує на можливість їх передачі непатогенним вібріонам різних серогруп і біоварів.

Сьогодні також відомо, що прояв вірулентності вібріонами регулюється кількома системами, серед яких центральне місце посідає глобальна регуляторна система, до якої входять 7 хромосомних генів (*toxR*, *toxS*, *aphA*, *aphB*, *tcpP*, *tcpH*, *toxT*), які через регуляторний каскад координують змінюють експресію близько 20 різних генів вірулентності, включаючи гени *ctxAB* і *tcpAF*. Глобальним геном-регулятором у вказаній системі є ген *toxR*, який контролює активність оперону *ctxAB*. Білки вказаної системи здатні реагувати на зміни таких сигналів навколишнього середовища, як температура, рН, осмотичний тиск, за рахунок чого і відбувається «включення» або

«виключення» регуляторних генів [28].

Важливого значення набуває і ген *mshA*, який контролює продукцію манозочувливих гем-аглютинуючих пілей IV типу, що дає можливість вібріонам утворювати біоплівку, яка відіграє ключову роль у виживанні вібріонів у різних біологічних нішах. Біоплівка, зазвичай, складається з живих клітин і клітин, що перебувають у спокої, замкнених в екзополімерний матрикс, який забезпечує стійкість бактерій до впливу несприятливих факторів навколишнього середовища. Утворення біоплівки у *V. cholerae* Ель-Тор є важливим моментом у життєвому циклі холерних вібріонів, який сприяє їх збереженню у водних екосистемах у міжепідемічному періоді [5]. Отже, у процесі еволюції в Ель-Тор вібріона виник механізм, який дає йому можливість займати багато екологічних ніш і забезпечує високу життєздатність і конкурентоспроможність.

Важливу роль у структурі вібріонів відіграє кластер генів *wbe*, що кодують біосинтез O-антигену та відповідають за належність холерних вібріонів до O1-серогрупи. Кластер *wbe*-генів локалізований у вібріонів різних серогруп на одній і тій же ділянці хромосоми. Але у *V. cholerae* O139 дана ділянка геному замінена на *wbf* гени, які кодують біосинтез O139-антигену, що призвело до виникнення патогенного клону з новими антигенними властивостями. Поява нового O-антигену у холерних вібріонів захистило їх від дії імунної системи людини, оскільки більша частина населення в ендемічних за холерою містах мала природний імунітет до O1-антигену [17; 20].

Крім того, до принципово важливих генів вірулентності

належить і хромосомний ген *hapA*, що детермінує біосинтез розчинної гемаглютинінпротеази, яка порушує різні рецептори кишкового епітелію, зумовивши прикріплення вібріона до поверхні тонкої кишки та сприяючи виведенню вірулентних клонів з організму хворого у навколишнє середовище [7]. Також *V. cholerae* O1 біовару Ель-Тор містить у своєму геномі кластер генів *Hly* та *RTX*, які відповідають за продукування гемолізину і цитотоксинів як додаткових факторів патогенності [3; 9].

Таким чином, успішна комбінація різних генів вірулентності, пандемічності та персистенції призвела до невтішних для людства подій: за короткий еволюційний період виник новий штам *V. cholerae*. Очевидно, що основним механізмом еволюції збудників холери є горизонтальне перенесення генів. Локалізація основних генів вірулентності на чужорідних для холерного вібріона МГЕ забезпечує високий рівень варіабельності структури та функції геному *V. cholerae* і визначає можливість формування патогенних клонів із поєднанням нових властивостей.

У південних регіонах України постійно реєструються штамми *V. cholerae* O1 як з об'єктів навколишнього середовища, так і від хворих на ГКІ. Такі штамми холерного вібріона є авірулентними і не несуть у собі основних генів вірулентності [2; 15]. Проте з розвитком економічних зв'язків і міграцією населення періодично відбувається занесення вірулентних холерних вібріонів на територію країни, які викликають спалахи холери, як це трапилося у 1994 р. в АР Крим, у 1995 р. — у Миколаєві, у 2011 р. — у Маріуполі [1; 5; 14]. Наведені дані дають можливість зробити припущен-

ня, що укорінення *V. cholerae* O1 у водних акваторіях південних регіонів України та постійна циркуляція різноманітних представників вібріонів з різним генетичним потенціалом можуть призвести до формування місцевих клонів холерних вібріонів з новими патогенними властивостями.

#### *Vibrio cholerae non O1*

*V. cholerae non O1* також поширені у водних акваторіях і поряд з іншими патогенними й умовно-патогенними мікроорганізмами здатні викликати у людей ГКІ у вигляді спалахів або спорадичних випадків [22; 23; 30]. Вони, як і збудники холери, за основними таксономічними ознаками належать до виду *Vibrio cholerae*.

Літературні наукові джерела засвідчують той факт, що геном холерних вібріонів не O1-серогрупи не несе у своєму геномі основних генів вірулентності — *ctxAB*, *tcpA* і це унеможливорює їм спроможність колонізувати та розмножитися у тонкому кишечнику людини й у подальшому продукувати холерний екзотоксин [10; 20]. Водночас етіологічна небезпечність даних вібріонів зумовлена низкою додаткових токсинів, набір і рівні експресії яких можуть бути неоднаковими у певних штамів, тому визначають, відповідно, різну клінічну картину викликаних ними ГКІ — від слабкої та помірної діареї до вкрай тяжкого зневоднення [11; 29].

До основних факторів вірулентності *V. cholerae non O1* відносять гемолізину та цитотоксини, які кодуються кластерами генів *Hly* і *RTX*, та інші токсини, кількість яких щороку збільшується, проте роль кожного з них у розвитку захворювань залишається спірною або недостатньо вивченою [11].

Гени *Hly*, що контролюють синтез термолабільного гемолізіну *V. cholerae non O1*, локалізовані на хромосомі. Вони гомологічні генам *Hly V. cholerae* Ель-Тор. У *V. cholerae non O1* гени *Hly* існують як у клінічних штамів, так і у штамів, виділених з навколишнього середовища. Установлено, що продукція гемолізіну холерних вібріонів контролюється щонайменше 5 *hly* генами, які характерні для всіх представників *V. cholerae* незалежно від біовару, належності до O1-групи, наявності гена *ctx* і фенотипового прояву гемолітичності. Основними компонентами, які беруть участь у гемолізі еритроцитів барана атоксигенними холерними вібріонами, є галактозоспецифічний лектин (*HlyA*), лецитиназа (*lec*) і ліпаза (*hlyC*) [9; 29].

Продуктом гена *HlyA* є рициноподібний лектин. Рицин — отруйна речовина токсальбумін, який є одним із перших відкритих лектинів — білків рослинного походження, що мають здатність аглютинувати еритроцити за рахунок специфічного розпізнавання вуглеводів мембран. Наявність в амінокислотній послідовності поліпептиду *HlyA* мотиву β-ланцюга рицину і прояв специфічної активності до галактозидів підтверджують думку, що гемолізін холерних вібріонів є альтернативним токсином і може проявляти себе як фактор вірулентності [9].

З вірулентністю нехолеро-генних штамів вібріонів, можливо, пов'язаний нещодавно виявлений у холерних вібріонів комплекс факторів, що кодує так званий кластер генів *RTX* (*repeats in toxin*), який включає 4 зчеплені гени *rtxA*, *rtxC*, *rtxB*, *rtxD* [21; 22]. Схожість *RTX*-кластера холерних вібріонів із генами *RTX*-токсинів інших

грамнегативних бактерій (ентеропатогенних *E. coli*, *Pasteurella haemolytica*, *Bordetella pertussis*) дало підстави припустити аналогічне розподілення функцій кодуючих генів, тобто ген *A* кодує свій власний токсин, гени *B* і *D* — білки, які сприяють його секреції, а ген *C* є активатором токсину. Токсини, які належать до сімейства RTX, включаючи гемолізину і лейкотоксини грамнегативних бактерій, зазвичай є розчинними секретуючими білками, які проявляють цитотоксичну або гемолітичну активність. RTX-фактор холерних вібріонів виявився зв'язаним із клітиною, оскільки тільки завдяки бактеріальним клітинам, а не супернатант викликала округлення клітин Нер-2 та інших культур [11]. Припускають, що прояви вірулентності у *V. cholerae* non O1 можуть бути пов'язані з їх здатністю до продукції додаткових токсинів, у тому числі й RTX.

Наявність лише обмеженої інформації про організацію геному *V. cholerae* non O1 свідчить про актуальність даного питання. Різноманітність додаткових токсинів холерних вібріонів не обмежується розглянутими в даному огляді. Останнім часом надходять повідомлення про виявлення неідентифікованих токсинів у штамів, які пов'язані із захворюванням людей [11]. Можливо, у подальшому вони будуть ідентифіковані як уже відомі токсини, але є ймовірність виявлення нових, ще не описаних факторів.

В Україні, за результатами бактеріологічного контролю, щороку від людей, хворих на ГКІ, та з об'єктів навколишнього середовища виділяють *V. cholerae* non O1 на одних і тих самих природно-кліматичних географічних територіях. Найбільш поширене це явище у

Миколаївській, Донецькій, Запорізькій, Херсонській, Одеській, Луганській областях, а також в АР Крим [1; 2]. Зважаючи на вищевикладені дані про варіабельність геному холерних вібріонів і запобігання виникненню ГКІ на території України, вібріони не O1-серогрупи заслуговують на більш поглиблене вивчення їх молекулярно-біологічних властивостей.

#### *Vibrio parahaemolyticus*

Не менш актуальною проблемою є ГКІ, викликані галофільними вібріонами. Про галофільні вібріони, що викликають захворювання у людей, стало відомо з 50-х років минулого століття, коли в Японії почали виникати спалахи кишкових інфекцій нез'ясованої етіології після вживання морепродуктів. Дослідження встановили, що основним збудником даного захворювання був парагемолітичний вібріон [25]. *Vibrio parahaemolyticus* є провідним етіологічним фактором при харчових токсикоінфекціях, пов'язаних із вживанням морепродуктів або води, контамінованих даними мікроорганізмами. З 1996 р. у світі набув розповсюдженості *V. parahaemolyticus* серотипу O3:K6, який був уперше виділений від хворих на ГКІ у Калькутті (Індія). Сьогодні спалахи харчових токсикоінфекцій, викликані *V. parahaemolyticus*, реєструються на всіх континентах світу [19; 25].

Сучасні молекулярно-генетичні дослідження показали, що основним фактором вірулентності парагемолітичних вібріонів є прямиий термостабільний гемолізін (TDH), який має кардіотоксичну й ентеротоксичну дію. Установлено, що близько 90 % клінічних штамів парагемолітичних вібріонів здатні продукувати TDH, а штами,

виділені з навколишнього середовища, тільки від 1–10 % випадків [19].

Але з часом з'явилися повідомлення про виділення від хворих на гастроентерит у різних географічних регіонах парагемолітичних вібріонів, що містять й експресують гемолізін, близький, але не ідентичний TDH-гемолізіну, який дістав назву TRH (TDH-related hemolysin) [24; 27]. Він має таку ж структуру та біологічну активність, що і TDH, але відрізняється від нього термостабільністю і спектрами гемолітичної активності. Ген *trh* має близько 80 % ідентичності з *tdh*, відрізняється значною варіабельністю і тісно пов'язаний з кластером генів уреазини на малій хромосомі. Продукція TRH-гемолізіну відмічена тільки в уреазопозитивних штамів, але не всі уреазопозитивні вібріони продукують TRH *in vitro*, що підтверджує існуючу думку про незалежну експресію генів *trh* і уреазного кластера [24]. У літературі відсутні дані про можливі зв'язки *trh* і *ure*-кластера з якими-небудь мобільними елементами.

Здатність до експресії генів *tdh* виявляють за лізисом еритроцитів людини на спеціальному середовищі Вагацума, який називають феноменом Канагава (КР). Сутність феномена полягає у тому, що патогенні *V. parahaemolyticus* викликають чіткий гемоліз на кров'яному агарі з 7 % NaCl. TRH-гемолізін у даному тесті не проявляє гемолітичної активності. Він має інший спектр гемолітичної активності, а саме щодо еритроцитів курей [24].

У нашій країні вивчення галофільних вібріонів як збудників харчових токсикоінфекцій розпочали у 1975 р., коли були



зарєєстровані перші випадки ГКІ в акваторії Азовського моря [4]. Один з найбільших спалахів в Україні був зарєєстрований у 1984 р. у Бердянську, Керчі, Маріуполі та Миколаєві. При бактеріологічному дослідженні у захворілих були виділені паразитичні вібріони. Основним фактором передачі інфекції була в'ялена та слабосолона риба, приготовлена в домашніх умовах, а також морська вода, яку люди могли заковтнути при купанні у морі [12; 13].

Останні значні спалахи харчових токсикоінфекцій в Україні були зарєєстровані у Запорізькій області у 2003 р. та в Одесі у 2006 р., при яких джерелом інфекції була також слабосолона риба [13]. Такі періодичні спалахи можна розцінювати як випадкове потрапляння патогенних штамів у водні акваторії України. Але не виключається і варіант про можливе збереження та нагромадження збудника у гідробіонтах, які з часом за сприятливих кліматичних умов можуть швидко розмножуватися і викликати захворювання.

### Висновок

В основі зміни біологічних властивостей представників роду *Vibrio* лежать структурні порушення геному вібріонів, які пов'язані з набуттям нових генів унаслідок їх горизонтального перенесення. Відмічені молекулярно-генетичні особливості у геномі Ель-Тор вібріонів указують на незалежний еволюційний шлях розвитку геному, який виявився більш прогресивним, ніж геном класичного вібріона. Для геному холерних вібріонів, як і для багатьох інших бактерій, характерна модульна організація. Така організація геному забезпечує широкі можливості виникнення клонів з

різним поєднанням генів патогенності та пандемічності. Оскільки до роду *Vibrio* належать багато видів вібріонів, які широко розповсюджені у водних екосистемах, то, враховуючи високий рівень варіабельності структури їх геномів, не можна не визнати, що під час еволюційних змін у межах виду цілком імовірно виникнення нових, більш успішних, з точки зору набуття пандемічного потенціалу патогенних варіантів, поява яких створить чималі проблеми для людей. В Україні завжди є ризик виникнення спалаху ГКІ, викликаних різними представниками роду *Vibrio*, тому необхідно проводити постійний моніторинг за вібріофлорою, яка циркулює у водних акваторіях на епіднебезпечних територіях.

**Перспективи подальших досліджень.** Для запобігання виникненню нових клонів вібріонів на території України у подальшому необхідно розширити спектр визначення генетичних детермінант токсигенності у різних видів вібріонів.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Алексєенко В. В. Холера в Україні (історія і сучасність) / В. В. Алексєенко. – Кіровоград : Центр.-Укр. изд-во, 2007. – 171 с.
2. Біологічні властивості холерних вібріонів, виділених на території України у 2011 році / Інформаційно-аналітичне повідомлення ДЗ «Українська протичумна станція МОЗ України». – Сімферополь, 2012. – 19 с.
3. *Варіабельність* генома измененных вариантов *Vibrio cholerae* биовара Эль Тор, изолированных на территории России в современный период / Н. И. Смирнова, С. П. Заднова, А. В. Шашкова [и др.] // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2011. – № 3. – С. 11–18.
4. *Галофильные* вибрионы, выделенные из Азовского моря / А. Е. Либинзон, А. И. Демина, Г. И. Кулов [и др.] // ЖМЭИ. – 1977. – № 6. – С. 77–80.

5. Генетична характеристика геному *V. cholerae* O1, виділених від людей при спалахах холери в Україні / О. В. Петренко, О. Б. Хайтович, Н. Н. Підченко [та ін.] // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Вип. 3, Т. 2. – С. 279–283.

6. *Евгеньев М. Б.* Мобильные элементы и эволюция генома / М. Б. Евгеньев // Молекулярна біологія. – 2007. – № 2. – С. 234–245.

7. *Изучение* биологического действия гемагглютинин/протеазы холерных вибрионов на модели культур клеток / О. В. Маркина, Е. В. Монахова, Л. П. Алексеева [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2007. – Вып. 94, № 2. – С. 58–61.

8. *Смирнова Н. И.* Изучение распространенности регуляторных генов, контролирующей экспрессию генов вирулентности, среди штаммов *Vibrio cholerae* биовара Эльтор с разным пандемическим потенциалом / Н. И. Смирнова, К. С. Нефедов, А. В. Осин // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2007. – № 1. – С. 15–22.

9. *Телесманич Н. Р.* Механизм реализации гемолитической активности холерных вибрионов / Н. Р. Телесманич, Ю. М. Ломов, Л. С. Подосинникова // ЖМЭИ. – 2007. – № 4. – С. 85–92.

10. *Молекулярно-эпидемиологическая* характеристика и происхождение *Vibrio cholerae* не O1 / не O139 с полным и ограниченным набором генов вирулентности / Г. А. Ерошенко, Л. М. Куклева, Н. Ю. Шавина [и др.] // ЖМЭИ. – 2007. – № 5. – С. 24–28.

11. *Монахова Е. В.* Токсины холерных вибрионов / Е. В. Монахова, Р. В. Писанов // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2005. – № 2. – С. 7–18.

12. *Падченко А. Г.* Эпидемиология вибриозов и особенности циркуляции вибриофлоры на территории Украинской ССР : дис. ... кан. мед. наук : 14.00.30 / А. Г. Падченко. – К., 1986. – 146 с.

13. *Петренко О. В.* Виявлення генів патогенності у *V. parahaemolyticus*, виділених в південних регіонах України / О. В. Петренко, В. В. Алексєенко, З. А. Лисенко // *Анналы Мечниковского института*. – 2013. – № 2. – С. 25–28.

14. *Спалах* холери у місті Маріуполь у 2011 році / О. Б. Хайтович, М. К. Шварсалон, О. Л. Павленко [та



ін.] // Інфекційні хвороби (Тернопіль). – 2011. – № 3 (65). – С. 10–14.

15. Стеценко И. И. Изучение процесса формирования эндемического очага холеры в Мариуполе / И. И. Стеценко // Профилактическая медицина. – 2009. – № 2. – С. 37–41.

16. Эволюция генома *Vibrio cholerae*: пути формирования атипичных штаммов / Н. И. Смирнова, Н. Б. Челдышова, А. А. Горяев [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2008. – Вып. 3. – С. 5–11.

17. A large cholera outbreak due to a new cholera toxin variant of the *Vibrio cholerae* O1 El Tor biotype in Orissa, Eastern India / P. Kumar, M. Jain, A. Goel [et al.] // J. Med. Microbiol. – 2009. – Vol. 58. – P. 234–238.

18. A new variant of *Vibrio cholerae* O1 El Tor causing cholera in India / A. K. Goel, M. Jain, P. Kumar [et al.] // J. Infect. – 2008. – Vol. 57 (3). – P. 280–281.

19. Comparative genomic analysis of *Vibrio parahaemolyticus*: serotype conversion and virulence / C. Yuansha, S. Colin, J. Badger [et al.] // BMC Genomics. – 2011. – Vol. 12. – P. 1186–1199.

20. Comparative genomics reveals mechanism for short-term and long-term clonal transitions in pandemic *Vibrio*

cholera / J. Chun, C. Grim, R. Colwell [et al.] // PNAS. – 2009. – Vol. 106 (36). – P. 15442–15447.

21. Evolution of new variants of *Vibrio cholerae* O1 / A. Safa, G. B. Nair, R. Y. Kong [et al.] // Trends in Microbiol. – 2010. – Vol. 18. – P. 46–54.

22. Genetic and phenotypic analysis of *Vibrio cholerae* non-O1, non-O139 isolated from German and Austrian patients / F. Schirmeister, R. Dieckmann, S. Bechlars [et al.] // J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2014. – Vol. 33. – P. 767–778.

23. Genetic characterization of toxigenic *Vibrio cholerae* non-O1/non-O139 strains, isolated in the Middle Asia / G. A. Eroshenko, Ya. M. Krasnov, A. V. Fadeeva [et al.] // Rus. J. Genetics. – 2013. – Vol. 49, N 10. – P. 1013–1020.

24. Genetic characterization of DNA region containing the *trh* and *ure* genes of *Vibrio parahaemolyticus* / K.-S. Park, T. Iida, Y. Yamaichi [et al.] // Infect. Immun. – 2000. – Vol. 68, N 10. – P. 5742–5748.

25. Global dissemination of *Vibrio parahaemolyticus* serotype O3:K6 and its serovariants / G. B. Nair, T. Ramamurthy, S. K. Bhattacharya [et al.] // Clin. Microbiol. Rev. – 2007. – Vol. 20 (1). – P. 39–48.

26. Incidence, Virulence Factors, and Clonality among Clinical Strains of Non-O1, Non-O139 *Vibrio cholerae* Isolates from Hospitalized Diarrheal Patients in Kolkata, India / S. Chatterjee, K. Ghosh, A. Raychoudhuri [et al.] // J. of Clinical Microbiology. – 2009. – Vol. 47, N 4. – P. 1087–1095.

27. The *urease* gene cluster of *Vibrio parahaemolyticus* does not influence the expression of the thermostable direct hemolysin (TDH) gene or the TDH-related hemolysin gene / Y. Nakaguchi, J. Okuda, T. Iida [et al.] // Microbiol. Immunol. – 2003. – Vol. 47, N 3. – P. 233–239.

28. The *Vibrio cholerae* ToxR/TcpP/ToxT virulence cascade: distinct roles for two membrane-localized transcriptional activators on a single promoter / E. S. Krukonis, R. Yu Rosa, V. J. Di Rita [et al.] // Mol. Microbiol. – 2000. – Vol. 38, N 1. – P. 67–84.

29. Toxin(s), other than cholera toxin, produced by environmental non O1 non O139 *Vibrio cholera* / K. Begum, C. R. Ahsan, M. Ansaruzzaman [et al.] // Cell. & Molecular Immun. – 2006. – Vol. 3 (2). – P. 115–121.

30. *Vibrio cholerae* non-O1, non-O139 serogroups and cholera-like diarrhea, Kolkata, India / D. Dutta, G. Chomdhury, G. Pazhani [et al.] // Em. Infect. Dis. – 2013. – Vol. 19, N 3. – P. 464–467.

УДК 577.21.004+579.843:616.34(477)

О. В. Петренко

#### ПАТОГЕННІ ВЛАСТИВОСТІ ПРЕДСТАВНИКІВ РОДУ *VIBRIO* ТА ЇХ РОЛЬ У ВИНИКНЕННІ ГОСТРИХ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЙ

Вивчення процесу еволюції геномів патогенних бактерій роду *Vibrio* показало, що в основі зміни біологічних властивостей збудників вібріозів людини лежать структурні зміни бактеріальної ДНК, які пов'язані з набуттям генетичних блоків вірулентності внаслідок горизонтального перенесення генів за допомогою мобільних генетичних елементів. Таким еволюційним шляхом виникли вірулентні представники — *V. cholerae* O1 біовару Ель-Тор, *V. cholerae* O139, *V. parahaemolyticus* O3:K6. В Україні у навколишньому середовищі циркулюють авірулентні представники роду *Vibrio*, які викликають у людей поодинокі випадки або спалахи гострих кишкових інфекцій. Загострення епідемічної ситуації на гострі кишкові інфекції можливо лише завезенням на дану територію вірулентних вібріонів. Зазвичай укорінення холерних вібріонів у водних акваторіях південних регіонів України, циркуляція різних видів вібріонів у навколишньому середовищі з різним патогенним потенціалом, наявність мобільних генетичних елементів і відповідні кліматичні умови можуть сприяти формуванню місцевих клонів збудників вібріозів з різним патогенним потенціалом.

**Ключові слова:** *V. cholerae* O1, *V. cholerae* non O1, *V. parahaemolyticus*, гени патогенності, вірулентність.

UDC 577.21.004+579.843:616.34(477)

O. V. Petrenko

#### PATHOGENIC PROPERTIES OF GENUS *VIBRIO* AND THEIR ROLE IN ACUTE ENTERIC INFECTIONS

Study of genus *Vibrio* pathogenic bacteria genome evolution showed that the majority of variations in the biological properties of human vibriosis pathogens are based on DNA structural changes in the bacteria related to virulent genome block acquisition as a result of horizontal gene transfer by mobile genomic elements (MGE). This evolution led to appearance of new virulent species — *V. cholerae* O1 El Tor biotype, *V. cholerae* O139, *V. parahaemolyticus* O3:K6. Some virulent representatives of genus *Vibrio*, which cause single cases as well as outbreaks of acute enteric infections (AEI), circulate in the environment of Ukraine. Epidemiological AEI situation in Ukraine can be aggravated only by endemic virulent vibrios. Usually, establishment of cholera vibrios in southern water areas of Ukraine, circulation of vibrio species with various pathogenic potential, MGE presence and favourable climate conditions can contribute to formation of local vibriosis pathogen clones with various pathogenic potential.

**Key words:** *V. cholerae* O1, *V. cholerae* non O1, *V. parahaemolyticus*, genes for pathogenicity, virulence.

## ПОРУШЕННЯ КОГНІТИВНИХ ПРОЦЕСІВ І ПАМ'ЯТІ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗІ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНІ ШЛЯХИ ЇХ КОРЕКЦІЇ

*ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», Київ*

Атеросклероз — одна з найпоширеніших хвороб серцево-судинної системи. Він характеризується специфічним ураженням артерій у вигляді осередкового розростання в стінках сполучної тканини у поєднанні з ліпідною інфільтрацією внутрішньої оболонки, що призводить спочатку до органних або загальних розладів кровообігу [1–4; 8]. Його вважають майже універсальним патологічним процесом, який з віком розвивається у переважній більшості людей. Однак, за даними патологоанатомічних досліджень, перші ознаки хвороби нерідко реєструються вже у 15–20-річному віці [8; 9].

Патогенез атеросклерозу (атерогенез) поєднує в собі сукупність процесів надходження в інтиму та виходу з неї ліпопротеїдів і лейкоцитів, проліферації та загибелі клітин, перебування міжклітинної речовини, а також розростання судин та їх звапнення. Ці процеси керуються безліччю сигналів, часто різноспрямованих. Накопичується все більше даних про складний патогенетичний зв'язок між змінною функцією клітин судинної стінки та лейкоцитів, що мігрували в неї, і факторами ризику атеросклерозу [8; 10].

Першими проявами хвороби є так звані ліпідні плями. Їх поява пов'язана з місцевим відкладанням ліпопротеїдів в інтими [11].

Атерогенними властивостями характеризуються переважно

ліпопротеїди з низькою щільністю (ЛПНЩ), а також дуже низькою щільністю. Вони нагромаджуються в інтимі в основному за рахунок зв'язування з компонентами міжклітинної рідини — протеогліканами. Далі ліпопротеїди зв'язані з протеогліканами, можуть вступати в хімічні реакції. Основну роль при цьому відіграє окиснення. У судинній стінці, на відміну від плазми крові, міститься мало антиоксидантів. Утворюється суміш окиснених ЛПНЩ, причому окиснюються і ліпіди, і білковий компонент [11–13].

Міграція лейкоцитів, в основному моноцитів і лімфоцитів, — друга стадія розвитку «ліпідної плями». Їх міграцію в інтими забезпечують розташовані на ендотелії рецептори — молекули адгезії. Особливої уваги заслуговують молекули VCAM-1 (vascular cellular adhesion molecule-1 — молекула адгезії ендотеліоцитів 1-го типу), ICAM-1 (inter-cellular adhesion molecule-1 — молекула міжклітинної адгезії 1-го типу) і Р-селектини. Синтез молекул адгезії можуть збільшувати цитокіни. Так, інтерлейкін-1 та фактор некрозу пухлин викликають або посилюють синтез ендотеліальними клітинами VCAM-1 та ICAM-1. У свою чергу, викид цитокінів клітинами судинної стінки стимулюється модифікованими ліпопротеїдами. Утворюється «хибне коло», що порушує функцію органа, а зго-

дом — усього організму [13–15].

У більшості ділянок артерій кров тече ламінарно, і сили, що виникають при цьому, знижують експресію молекул адгезії на поверхні ендотеліоцитів. Також ламінарна течія крові сприяє утворенню в ендотелії оксиду азоту (NO). Окрім судинорозширювальної дії, у низькій концентрації NO виявляє проти-запальну активність, знижуючи, наприклад, синтез VCAM-1. Але в місцях розгалуження судин ламінарна течія часто порушена, тому саме в цих місцях у першу чергу починається розвиток атеросклеротичних бляшок (АБ), які сприяють хемотаксису лейкоцитів [14; 15].

До подальшого утворення «ліпідної плями» причетні також і моноцити. В інтимі моноцити стають макрофагами. З них, за рахунок опосередкованого впливу рецепторів ендцитозу ліпопротеїдів, виникають заповнені ліпідами ксантомні клітини. Деякі автори вважають, що ксантомні клітини поглинають ліпопротеїди з міжклітинної речовини [11; 16; 17].

Помічено, що при переважанні надходження ліпопротеїдів в інтиму над їх виведенням (за допомогою макрофагів) ліпіди можуть нагромаджуватися. Як наслідок, виникають сприятливіші умови для прояву процесу утворення АБ, ніж для їх руйнування. Тому для оцінки співвідношення атерогенних

і антиатерогенних ліпопротеїдів у крові існує індекс атерогенності Клімова. За даними цього індексу можна судити про розвиток атерогенного процесу [16].

### **Зміни в артеріальних судинах мозку при розвитку атеросклерозу**

Артеріальна стінка — це метаболічно активний орган. Для підтримання тонуусу і функціонального стану м'язових й ендотеліальних клітин потрібне постійне надходження поживних речовин [18]. Як і в інших органах, у мозку це утворення витримує навантаження, зумовлене гідравлічними силами. Натягнення та фракційні дії найбільшою мірою виражені поблизу місця поділу гілок артерій та відгалуження від основного артеріального стовбура. Форма і характер розподілу цих сил залежать від течії крові, величини еластичного напруження, що розвивається, і тканинного оточення, яке підтримує судину [18–20]. При цьому у більшості судинного русла оточенням є гладком'язові структури, які відсутні у мозкових артеріях.

Вирішальне значення для нормального функціонування артеріальної стінки має фізіологічний стан просвіту ендотеліальних клітин у судинах. Ендотелій у нормальному стані перешкоджає утворенню згустків крові. Частково це досягається за рахунок виділення низки простагландинів. У разі порушення ендотеліального шару тромбоцити адгезуються на його поверхні, продукуючи простагландини, тромбоксани, та формують кров'яний згусток. При цьому ендотеліальні клітини беруть участь у процесі утворення тромбу [1; 2; 11].

У мозкових та інших артеріях постійно відбувається обмін біологічно активними речовинами (БАР), і цей процес відображається зміною спектра біохімічних реакцій [8]. Ендотеліоцити артеріальної стінки здатні самі з ендогенних субстратів синтезувати жирні кислоти, холестерин, фосфоліпіди та тригліцериди (ТГ), необхідні для відновлення мембран [11; 16]. При атерогенезі певну роль відіграють і такі процеси, як перенесення речовин через ендотеліальний шар, надходження кисню і різних субстратів (як із просвіту судин, так і з боку зовнішньої оболонки), зворотне відтікання продуктів катаболізму [18].

Атеросклеротичний процес уражає, перш за все, внутрішню оболонку судини і найчастіше спостерігається в черевній аорті та її гілках — ниркових артеріях і артеріях нижніх кінцівок, а також вінцевих артеріях і судинах мозку [3; 17–19]. Морфологічні зміни в артеріях при атеросклерозі можуть бути зведені до такого:

1) у внутрішній оболонці артерій відбувається відкладення ліпідів — холестерину (ХС) та його ефірів;

2) на цих ділянках відкладається і сполучна тканина, утворюються АБ;

3) часто ці АБ розпадаються.

На поверхні бляшок з'являються виразки з фібрином і тромбами. Ліпіди, що містяться в АБ, піддаються «зворотному розсмоктуванню». Атеросклеротичні бляшки нерівномірно потовщуються й ущільнюються судинну стінку. Розвиток атеросклеротичних змін у судинах супроводжується порушенням кровотоку органів (виникають явища дистрофії, ішемії, осередки некрозу) [2; 8; 19].

Патологічні зміни, що виникають у судинах при атерогене-

зі, морфологічно поділяють на жирові смужки, фіброзні АБ та ускладнені виразки [18]. Розповсюдження жирових смужок у коронарному руслі вказує на стадію розвитку атеросклерозу. Початкові ознаки ураження аорти можна спостерігати навіть у дитинстві. Зокрема, їх виявляють уже у віці 15 років, надалі вони збільшуються в розмірах, захоплюючи все більшу поверхню [18–20].

Атеросклеротичні бляшки є найбільш характерною несприятливою ознакою прогресуючого атеросклерозу. Їх розповсюдженість відрізняється від розповсюдженості жирових смужок. Спочатку АБ з'являються в черевній аорті, вінцевих і сонних артеріях в осіб віком 50 років і потім ще більше прогресують. Виявилася цікава тенденція розвитку атеросклеротичних змін: у чоловіків зміни виявляються раніше, ніж у жінок; в аорті раніше, ніж у вінцевих артеріях, проте значно пізніше, ніж у хребетних і внутрішньочерепних артеріях мозку [18].

Ускладнений перебіг захворювання характеризується наявністю кальцифікованих фіброзних бляшок з ознаками некрозу різного ступеня, тромбозу та виразок. Артеріальна стінка судинного русла поступово слабшає. Це веде до імовірного розриву внутрішньої оболонки з подальшим утворенням аневризми і кровотечі. Зміщення фрагментів АБ у просвіт судини може спровокувати формування тромбів. У міру потовщення АБ і формування тромбу відбуваються оклюзія та стеноз, результатом чого є порушення функціонування органів [2; 17; 18; 20].

Зовнішні ознаки атеросклерозу — болі, порушення функціонування органів — почина-



ють виявлятися лише тоді, коли АБ закривають просвіт судини на 75 %. Фактично дане захворювання лежить в основі більшості розладів системи кровообігу [19; 21].

Доведено, що у віці від 20 до 60 років у внутрішній оболонці нагромаджується приблизно 10 мг ХС на 1 г тканини. Отже, зі старінням нормальної артерії у внутрішній її оболонці дифузно нагромаджуються гладкі м'язові клітини і сполучна тканина, що призводить до прогресивного потовщення цього шару. Таке дифузне потовщення внутрішньої оболонки відрізняється від фокального опосередкованого потовщення фіброзно-м'язових бляшок, що слугує характерною ознакою наявності атеросклерозу. Також відбувається прогресуюче нагромадження сфінгомієліну [18; 21].

З функціональної точки зору, вікові зміни призводять до поступового підвищення ригідності судин. Великі артерії можуть розширюватися, подовжуватися, ставати переплетеними чи звивистими. У ділянці циркулярних дегенеративних АБ формуються аневризми. Деформуючі зміни, як правило, пропорційні діаметру судин і корелюють з наявністю гілок, вигинів й анатомічних точок стискання. Внаслідок втрати еластичності судин вони не протистоять гідравлічному тиску. Особливо небезпечно це у судинному руслі мозкових артерій, які позбавлені навколишньої м'язової підтримки [18–20].

Отже, у клітинах артеріальної стінки відбувається безліч складних і взаємозв'язаних метаболічних процесів. Деякі з них відіграють значну роль у розвитку атеросклерозу, але жодна з біохімічних реакцій не може вважатися єдиною відпо-

відальною за появу цього захворювання [3].

### **Церебральний атеросклероз і його вплив на пам'ять**

Атеросклероз судин головного мозку — одне з найпоширеніших захворювань головного мозку. Воно вражає судини еластичного та змішаного типу. При цьому формуються локальні чи множинні осередки ліпідних, головним чином ХС, відкладень у внутрішній оболонці судин головного мозку. Подальше їх розростання в інтимі (склероз) та кальциноз стінки судини призводять до повільно прогресуючої деформації цих судин, звуження їх просвіту аж до повної облітерації. Тим самим викликається хронічна, повільно наростаюча, недостатність кровопостачання мозкових структур [1–3; 22; 23].

Патогенез атеросклерозу мозкових судин досить складний, і сьогодні все ще залишаються нез'ясованими чимало питань. Схильність до атеросклерозу цього типу часто зумовлена спадковістю. Реалізації захворювання сприяють такі фактори ризику, як постійне психоемоційне напруження (воно запускає нейрогуморальні механізми, що впливають на стан стінки судин); артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, гіперхолестеринемія різного генезу; аліментарне ожиріння; зниження фізичної активності; паління. Важливу роль у процесі розвитку церебрального атеросклерозу відіграють патологічні особливості метаболізму та транспорту ліпідів і ліпідно-білкових комплексів, а також порушення функціональної та структурної цілісності внутрішньої оболонки артерій [9; 23–25]. Його перебіг залежить переважно від локалізації та розповсюженості процесу, але

завжди визначається ступенем звуження просвіту магістральних артерій та розвитку колатералей. Прогноз перебігу захворювання залежить не стільки від розповсюженості процесу, скільки від локалізації АБ. На початковій стадії захворювання стінки судин стають щільними, нерівними, втрачають свою еластичність [1; 23].

У подальшому важливу роль відіграє стан сонних артерій. Саме ці судини (разом із хребетними) постачають кров до головного мозку, і вони, у першу чергу, схильні до атеросклеротичних уражень. Атеросклероз сонних артерій призводить до гострого порушення мозкового кровотоку, погіршення пам'яті, інсульту тощо, що позначається як «хронічна недостатність мозкового кровообігу» (ХНМК) [2; 23; 26; 27].

Хронічна недостатність мозкового кровообігу виявляється переважно після 20 років. Частіше вона спостерігається у чоловіків віком 50–60 років й у жінок після 60 років і нерідко призводить до старечих мозкових порушень, інвалідності й інших психічних розладів [27]. Однак жирові смужки судин мозку трапляються у більшості населення вже у віці 30–40 років. Найвиразніше вони простежуються в осіб з цереброваскулярними розладами [18; 22; 23].

Найнебезпечнішим і найчастішим ускладненням атеросклеротичного процесу судин мозку є розвиток інсультів ішемічного чи геморагічного характеру. У більшості випадків для виникнення інсульту основне значення має ураження початкового сегмента внутрішньої сонної артерії. Саме у цьому місці розвивається стеноз артерії, а також з АБ цієї локалізації найчастіше виникає закупорювання внутрішньомозкових су-



дин, що і призводить до інсульту [27; 28].

При кірковій (дифузній) формі змінюється психіка: спочатку підвищена реактивність, дратівливість, а далі погіршується пам'ять, спостерігаються мінливий настрій, плаксивість, багатослівність, порушення сну, звуження кола інтересів, ослаблення критики, психози. При підкірковій формі розвиваються осередкові зміни: порушення руху кінцівок, мови, ходи, тремтіння кінцівок, трофічні розлади, порушення функцій внутрішніх органів [22; 23; 29; 30].

Церебральний атеросклероз має три стадії розвитку.

Стадія 1 (ішемії) характеризується ознаками атеросклеротичного неврозу: головні болі, запаморочення, шум у вухах, тремтіння кінцівок.

Стадія 2 — гостре порушення кровообігу внаслідок крововиливу або тромбозу мозкових судин (інсульт). Крововилив виникає раптово після нервового або фізичного напруження. Фіксують втрати свідомості, гіперемію обличчя, змінене дихання, брадикардію, розширення зіниць, маятникоподібні рухи очних яблук, опущення кута рота. При тромбозі, який розвивається поступово, спостерігається сплутана свідомість, потемніння в очах, оглушення, часто непритомність, слабкість у кінцівках тощо [22; 29–31].

Стадія 3 — атрофічні та фіброзні зміни, залишкові явища порушення мозкового кровообігу. При електроенцефалографії можна уточнити розміри ураження атеросклерозом і локалізацію АБ — у зоні ураження спостерігається ослаблення або припинення біострумів мозку, поява замість нормального  $\alpha$ -ритму аритмічної активності [2; 3; 22; 29].

Загалом же хвороба може розвиватися протягом багатьох років, і хворий зберігає відносну працездатність. З роками органічні зміни призводять до інвалідності та загибелі хворого [22; 27].

Першим і основним наслідком ХНМК є спочатку малопомітне, а потім значне погіршення пам'яті, яке спостерігається на фоні розвитку деменції. У хворих різко погіршується пам'ять на теперішні події, проте спогади про минуле зберігаються [4; 29; 31].

Пам'ять — це особлива форма психічного відображення дійсності, що включає здатність мозку до нагромадження, збереження, відтворення і забування одержаної інформації. Вона, як результат навчання, пов'язана з такими змінами в нервовій системі, що є комплексом структурно-функціональних змін з утворенням енграм — слідів пам'яті [29; 31–33]. Основними структурами пам'яті є гіпокамп, медіальні ядра мамілярних тіл, передні ядра таламуса, передні відділи лобної частини (поля мозкової кори 23 та 24), а також структурні утворення, які забезпечують зв'язок між ними — склепіння, мамілярно-таламічний пучок і пучок волокон від переднього ядра зорового бугра до лобної кори [31; 32].

Запам'ятовування — це активний, дуже складний та енерговитратний процес. Тому мозок потребує великої кількості поживних речовин, кисню, що надходять разом із течією крові, проте при атеросклеротичних ураженнях церебральних судин їх надходження до мозкової тканини суттєво порушується. Спостерігаються погіршення пам'яті, концентрації уваги, зниження розумової діяльності, запаморочення, головні болі,

які прогресують разом з ускладненням атеросклеротичного процесу [31; 34; 35].

### Сучасні засоби лікування та профілактики атеросклерозу

Атеросклероз посідає одне з перших місць серед захворювань серцево-судинної системи, нерідко призводить до загибелі людини. Проте, незважаючи на багаторічні та численні намагання достеменно вивчити цю хворобу, сьогодні ще залишається багато невідомого як в атерогенезі, так і в розробці радикальних лікарських антисклеротичних засобів [1; 3–6].

Ще зовсім недавно при лікуванні атеросклерозу використовували йодовмісні препарати. Вони сприяли «розсмоктуванню» АБ, покращанню кровообігу шляхом зменшення в'язкості крові, розширенню судин малого діаметра. Однак ефект позитивного впливу був не дуже тривалим і значним, а також супроводжувався головним болем, причиною якого були йодизм, підвищення кров'яного тиску, запаморочення тощо [36; 37].

Йодовмісні препарати нині не застосовуються, але виник цілий арсенал сучасних протисклеротичних ангіопротекторів і фітопрепаратів. Усі вони впливають на перебіг атеросклеротичних процесів через дію на ліпідний обмін, вільне радикальне окиснення ліпідів і білків, покращуючи в цілому процеси мікроциркуляції. На жаль, дійсно радикальних протисклеротичних лікарських засобів сьогодні не існує, що потребує пошуку протисклеротичних засобів, особливо профілактичного спрямування [1; 3; 6; 38; 39].

Сьогодні відомо кілька узагальнених шляхів впливу на атеросклеротичні процеси:

1) зменшення і протидія інтенсивному надходженню ХС, ТГ, гомоцистеїну (ГЦ) і проміжних продуктів обміну метіоніну до організму;

2) зниження синтезу ХС в інтимі судин і клітин органів та інтенсифікації виведення з організму ХС і ГЦ;

3) зниження перекисного окиснення ліпідів;

4) застосування естроген-замінної терапії у жінок у період менопаузи;

5) дія на можливі інфекційні збудники [1; 5; 6; 40–42].

До препаратів першої групи належать аніонообмінні смоли холестеринамін і гемфіброзил, дія яких спрямована на перешкоджання всмоктуванню ХС і ТГ. Вони адсорбують на собі ХС, але самі не всмоктуються і не руйнуються у шлунково-кишковому тракті. Пік їхньої ефективності досягається через місяць застосування, а ефект зберігається протягом 2–4 тиж. після відміни. Але вони мають і багато недоліків: адсорбують й інші речовини — вітаміни, мікроелементи. До цієї групи входять також рослинні сорбенти. На стадії розробки й апробації знаходяться блокатори Ац-КоА-трансферази. Їх призначення — зниження етерифікації холестеролу в ентероцитах і, як наслідок, блокування захоплення його ендотеліоцитами.

Друга група лікувальних засобів — нині найбільш поширена, а її вплив спрямований на зниження синтезу ХС, ТГ і ГЦ у печінці та зменшення концентрації в плазмі крові:

1) інгібітори 3-ОН-3 метилглутарил КоА-редуктази — статини;

2) похідні фіброевої та фенофіброевої кислоти (найчастіше призначуваний — фенофібрат);

3) нікотинава кислота [43].

Третя група включає препарати, що сприяють катаболізму

та стимуляції процесу виведення атерогенних ліпідів і ліпопротеїдів. Це ненасичені жирні кислоти.

Четверта група — додаткові профілактичні препарати (нетрадиційні методи впливу на атеросклероз): ендотеліотропні лікувальні засоби. Вони знижують рівень ХС і ТГ безпосередньо в інтимі судин [43; 44].

Існують також безліч інших класифікацій, переважно на змішаній основі (хімічній, за механізмом дії, ефективністю тощо), за якими нараховується значно більше груп. Наприклад, сьогодні у світі застосовується приблизно 12 підвидів медичних препаратів. До них належать:

1. Препарати нікотинової кислоти (нікотинава кислота і нікотинамід) — вітамін РР, дегідрокверцетин, Аевіт, Акваграм тощо.

2. Фібрати, які знижують рівень ХС, ТГ.

3. Секвестранти жовчних кислот.

4. Група статинів.

5. Похідні сапонінів.

6. Ліпотропні речовини.

7. Фенофібрат.

8. Пармідин.

9. Гепарин.

10. Лозартан.

11. Деринат.

12. Фенігідин [1; 43; 44].

Проте одночасно не рекомендується застосовувати більше двох лікарських засобів із цих груп. Після виявлення найбільш ефективної комбінації лікувальних препаратів на ній зупиняються і використовують тривалий час із відповідними перервами або замінюють при розвитку толерантності та її неефективності [43; 46].

При лікуванні атеросклерозу судин головного мозку найчастіше призначають дезагреганти. Але якщо захворювання виявлено на вираженій стадії,

то вони здатні лише призупинити процес, не впливаючи на вже сформоване звуження судин [45; 46].

Останнім часом усе більшої популярності набувають фітотерапевтичні заходи у вигляді окремих рослинних екстрактів або різноманітних фітокомпозицій [5–7]. Їх переваги полягають у низькій токсичності та повільному, досить м'якому ефекті, спрямованому переважно на профілактичну метаболічну дію.

### **Препарати рослинного походження як антисклеротичні засоби**

Існує дуже багато лікувальних протисклеротичних засобів рослинного походження, однак останнім часом усе частіше звертаються до фітосировини з переважним вмістом сполук поліненасичених жирних та омега-3-кислот. На їх основі вже розроблені зарубіжні рослинні препарати, зокрема «Омакор» (Німеччина), «Аллигинол» (Російська Федерація), «Ревайтл» (Індія) тощо. Натомість, на фармацевтичному ринку України існує досить великий перелік харчових добавок, що включають фітоекстракти як у вигляді моно-, так і значно частіше — полікомпонентних профілактичних композицій. Так, відомі запатентовані композиції «Зокор» (Швейцарія), «Атероклефит» і «Рависол» (Російська Федерація) та ін. Однак подібних вітчизняних розробок у порівнянні із закордонними досить мало і вони містять переважно рослинні моноекстракти або окремі частини рослин різних груп («Олія зародків пшениці», «Часнику екстракт» тощо) [1; 3; 5; 47].

В Україні майже відсутні патенти на складні протисклеротичні композиції рослинного походження, що свідчить про недостатність системних фар-

мацевтичних розробок рослин та їх сумішей для лікування гіперліпідемії й атеросклерозу. Тільки останнім часом з'явилися окремі дослідження рослинної сировини із вмістом сполук фенілпропаноїдної природи з метою створення фармацевтичних фітокомпозицій, у тому числі для лікування та профілактики атеросклерозу [48–50].

Лікарські рослини містять багато активних речовин, які мають різноманітний склад і належать до різних класів хімічних сполук. Основними з них є алкалоїди, глікозиди, гіркоти, дубильні речовини, флавоноїди, вітаміни, лактони, ефірні олії, мінеральні солі, фітонциди, крохмаль, пектини, слизи, камедь, смоли, олії, баластні речовини [50; 51].

Було встановлено, що фенілпропаноїди, флаволігнани і флавоноїди рослинного походження — найцінніші компоненти фітопрепаратів щодо антисклеротичної, гепато- й ангіопротекторної дії [52–55]. Це зумовлено їх вираженою, але м'якою, поступовою антиоксидантною активністю, а також одночасною здатністю інгібувати вільнорадикальні процеси на різних стадіях. Фармакологічні ефекти флавоноїдів значною мірою визначаються їх гідрофільно-ліпофільним співвідношенням та, відповідно, високою проникністю через мембрани клітин різних органів. До групи потенційних гіполіпідемічних і, відповідно, до антиатеросклеротичних сполук належать переважно ті, у складі яких є сполуки, що містять переважно структури фенілпропаноїдної природи [56].

Серед рослин, що привертають увагу за цим аспектом, оскільки містять біологічно активні флавоноїди фенілпропаноїдної природи, — конюшина лучна

(*Trifolium pratense*). Її використовують у вигляді самостійної активної складової, а частіше — як один із компонентів складних композицій, хоча не як лікарський препарат, а переважно у вигляді харчової добавки. Однією з таких сумішей є «Атероклефит» (Російська Федерація), яка набула великої популярності, а тривале застосування у такому вигляді довело її медичну ефективність у багатьох країнах [47; 57; 58].

### Конюшина лучна

Сьогодні розробляються рослинні композиції, які б мали виражену протисклеротичну дію, але без серйозних побічних ефектів, притаманних синтетичним антисклеротичним препаратам. Засоби, у яких використовується екстракт конюшини лікарської, нормалізують кровотік, ліпідний спектр крові, покращують стан судин. Поряд із тим припускається, що екстракт конюшини лучної опосередковано може покращувати пам'ять при атеросклеротичному ураженні мозкових судин [47; 56]. Однак підтвердження цього на основі результатів експериментальних досліджень у літературі практично відсутні.

Відомо, що конюшина лучна — поширена трав'яниста рослина з родини бобових. Вона здавна має широке застосування в народній медицині і використовується як відхаркувальний, сечогінний, потогінний, протизапальний, бактерицидний засіб. Сувіття та інші частини конюшини надзвичайно багаті на різноманітні речовини, що характеризуються лікарськими властивостями [1; 53; 59].

У квітах конюшини знайдені глікозиди трифолін та ізотрифолін, дубильні речовини, флавоноїди (кемпферол, кверцетин, пратолетин та ін.), саліцилова

кислота та інші органічні кислоти, ефірна олія, аскорбінова кислота, каротин, вітаміни групи В, а також вітаміни С, Е, К, алкалоїди, смолисті речовини, ізофлавоноїди (формонетин, біоханін А, пратенсеїн). У листі — аскорбінова кислота (до 26,3 мг%), пігменти, алкалоїди, таніни, кумарини. У траві — тирозин, кумаринова і саліцилова кислоти, ситостероли, вітаміни Е, С, каротин [56; 57; 59]. Антиоксиданти, що містяться в рослині, здатні стабілізувати мембрани судинних клітин, вони також сприяють нормалізації обміну речовин у печінці та зниженню атерогенних фракцій у крові [52]. Це, у свою чергу, перешкоджає відкладенню холестерину і ліпідів на стінках артеріальних судин.

Варто наголосити, що важливу роль у складі конюшини відіграють вітаміни групи В (В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub>, В<sub>12</sub>). Вони, з одного боку, сприяють зниженню вмісту ГЦ, який чинить шкідливу дію на стінки артерій, а з другого — нормалізують функціональну активність нервової системи, зменшуючи реакції на стреси й емоційні перевантаження, які є важливими чинниками атерогенезу та погіршення мнестичних процесів [50; 53; 57; 58].

Флавоноїди посилюють також дію аскорбінової кислоти конюшини, беруть участь в окисно-відновних реакціях, регулюють проникність судин і зменшують їх ламкість [60]. Поряд із цим ці речовини сприятливо діють на мікросудинне русло організму, стимулюючи постачання тканин необхідними речовинами й очищуючи від шлаків. Флавоноїди перешкоджають відкладенню холестерину на стінках судин, стабілізують клітинні мембрани та гальмують агрегацію тромбоцитів [55; 57; 58]. Вони підтримують

антиоксидантну дію в нервових утвореннях протягом тривалого часу.

Кверцетин і кемпферол, що мають властивості, подібні до Р-вітамінної активності, виявляють також виражену антисклеротичну дію, підвищуючи приплив крові до мозку і стимулюючи збільшення кількості рецепторів [58; 59]. Було показано, що кверцетин може перешкоджати розвитку атеросклерозу як в експериментах на тваринах із різними моделями атеросклерозу, так і в спостереженнях на людях, тому він розглядається як агент, здатний пригнічувати розвиток атеросклеротичних процесів [61].

Інша складова мірицетин, разом із кверцетином, захищає нервові клітини мозку при атеросклерозі, який супроводжується ішемічними ушкодженнями з подальшою нестачею глюкози та кисню [62]. У цих умовах, зазвичай, відбувається нагромадження вільних радикалів і спостерігається набухання клітин. Зазначені флавоноїди запобігають розвитку цих процесів, імовірно, завдяки тому, що вони запобігають підвищенню концентрації іонів кальцію в цитоплазмі.

Кемпферол, вміст якого є досить значним у конюшині, здатний запобігати розвитку атеросклерозу, що в експериментах на тваринах показали Н. В. Хіао et al. (2011) [63]. Вони встановили, що кемпферол може зменшувати розміри АБ і стимулювати процеси вазорелаксації та покращувати постачання енергоматеріалів і кисню в ішемізовані тканини різних регіонів мозку. Ця дія пов'язана зі здатністю кемпферола знижувати експресію прозапальних цитокінів і підвищувати вміст аполіпопротеїну Е (apolipoprotein E) у мишей з його мо-

дельованим дефіцитом. Це дало можливість G. W. Rebeck et al. припустити, що фактори, які стимулюють зростання вмісту АП-Е, тобто кемпферол та інші складові конюшини, можуть позитивно впливати і на хворобу Альцгеймера [64]. Поряд із тим кемпферол також здатний захищати нейрони підкіркового «судомного» ядра (чорної субстанції) і запобігати розвитку хвороби Паркінсона, якщо її моделювали руйнуванням *substantia nigra* в умовах експериментальної дії нейротоксину [65].

Ще один флавоноїд тріоксифлавонол фізетин ( $C_{15}H_{10}O_6$ ) зі складових БАР конюшини, а також полуниці, сприяє збереженню функцій мозку у старіючих тварин [66]. Цей ефект досягається завдяки тому, що фізетин не тільки сам проявляє значну антиоксидантну активність і покращує роботу мозку, а також збільшує концентрацію в ньому іншого, внутрішньоклітинного антиоксиданту глутатіону. Насамкінець миші значно краще розпізнають різноманітні предмети, що свідчить про покращання у них когнітивних властивостей і пам'яті.

Ізофлавоноїди також знижують рівень холестерину в крові та запобігають розвитку АБ й утворенню тромбів. Наприклад, при модельованій тритоновій гіперліпідемії формонетин, біоханін А та пратенсеїн показали виражену гіполіпідемічну активність [51; 53].

Літературні дані свідчать, що кумаринова кислота, яка міститься в конюшині, викликає значне зниження рівня ХС у плазмі крові. Окрім того, кумарини мають судинорозширювальні властивості, а  $\beta$ -ситостерин зв'язує ХС у нерозчинні комплекси, які виводяться з організму [53; 59].

Конюшина лучна також покращує роботу нирок, підвищує еластичність і знижує проникність кровоносних судин і капілярів, підвищує імунітет, а за рахунок впливу на азотистий обмін посилює виведення токсичних продуктів [47; 50; 51; 57].

Таким чином, за даними літератури, протисклеротичну дію виявляють як синтетичні сполуки, так і рослинні екстракти, серед яких першочергове значення має конюшина лучна. Численні дослідження препаратів і харчових домішок, до складу яких входить екстракт конюшини, підтверджують її позитивний вплив на кров і загальний кровотік, здатність нормалізувати ліпідний спектр крові тощо [4; 50; 67–69]. Однак прямих експериментальних досліджень, присвячених впливу конюшини лучної на когнітивні процеси і пам'ять, знайти не вдалося, хоча можна припустити, що препарати на основі цієї лікарської рослини можуть впливати на показники пам'яті при церебральному атеросклерозі як основному порушенні діяльності ЦНС і підконтрольних їй систем організму.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Коваленко В. Н. Руководство по кардиологии / В. Н. Коваленко. – К. : МОРИОН, 2008. – 1403 с.
2. Cattaneo M. Hyperhomocysteinemia, atherosclerosis and thrombosis / M. Cattaneo // *Thrombosis Hemostatic*. – 1999. – Vol. 81. – P. 65–76.
3. Ярош О. К. Атеросклероз. Огляд проблеми та сучасні погляди на їх вирішення / О. К. Ярош, В. М. Шумейко. – К. : ЕКОРЕГІО-ЕТХі, 2009. – 104 с.
4. Ярош О. К. Сучасні аспекти етіопатогенетичних основ терапії та профілактики атеросклерозу / О. К. Ярош, В. А. Козир, М. В. Солеймані Алігударзі // *Фармакологія та лікарська токсикологія*. – 2011. – № 1. – С. 13–29.
5. Преферанская Н. Г. Антисклеротические лекарственные средства / Н. Г. Преферанская // *Российский медицинский журнал*. – 2002. – № 5. – С. 28–31.



6. Лесиовская Е. Е. Критерии доклинической оценки эффективности и безопасности лекарственных растительных средств / Е. Е. Лесиовская, Т. Н. Саватеева-Любимова // Биомедицина. – 2011. – № 3. – С. 91–94.
7. Kazakov A. L. Effect of the total flavonoid preparations from clover species on the development of experimental hyperlipidemia / A. L. Kazakov // Pharmacology. – 1980. – Vol. 2. – P. 60–63.
8. Лутай М. И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез / М. И. Лутай // Український кардіологічний журнал. – 2004. – № 1. – С. 22–34.
9. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis / R. Ross // Journal of the American Heart Association. – 1986. – Vol. 90, N 3. – P. 441–488.
10. Macke P. Consigns Pathogenesis of Atherosclerosis / P. Macke // Advances in Clinical Medicine. – 1995. – Vol. 164. – P. 553–558.
11. Ковалев И. А. Дисфункция эндотелия у лиц с ожирением по атеросклерозу наследственностью / И. А. Ковалев // Кардиология. – 2004. – Т. 44, № 1. – С. 134–139.
12. Степанов А. Е. Физиологически активные липиды / А. Е. Степанов, Ю. М. Краснопольский, В. И. Швец. – М.: Наука, 1991. – 136 с.
13. Браун М. Как рецепторы липопротеинов низкой плотности влияют на обмен холестерина и развитие атеросклероза / М. Браун, Дж. Голдстейн; пер. с англ. – М.: В мире науки, 1999. – С. 123–128.
14. Мальшева О. Б. Репрограммирование клеточных ответов макрофагов при атеросклерозе: автореф. дис. на соискание уч. степени канд. биол. наук / О. Б. Мальшева. – М., 2007. – 19 с.
15. Творогова М. Г. Липидный состав липопротеидов высокой плотности при наследственных гиперлипидемиях / М. Г. Творогова, П. Н. Васин, Т. А. Рожкова // Вопросы медицинской химии. – 1998. – Т. 44, № 5. – С. 452–459.
16. Климов А. Н. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения / А. Н. Климов, Н. Г. Никульчева. – СПб.: Наука, 1999. – 505 с.
17. Mark A. C. Pathogenesis of Atherosclerosis / A. C. Mark // American Society of Hematology. – 2005. – Vol. 5. – P. 436–441.
18. Алексеев П. П. Методы диагностики заболеваний сосудов / П. П. Алексеев. – Л.: Медицина, 1971. – 190 с.
19. Gordon T. Diabetes, blood lipids, and the role of obesity in coronary heart disease risk for women / T. Gordon // The FASEB Journal. – 2005. – Vol. 19. – P. 176–194.
20. Шмелева В. М. Гипергомоцистемия и полиморфизм гена метилентетрагидрофолат-редуктазы как фактор риска развития артериальных и венозных тромбозов и атеросклеротического поражения сосудов / В. М. Шмелева, С. Н. Капустин // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2001. – № 1. – С. 144–145.
21. Медведев Ж. Холестерин наш друг или враг? / Ж. Медведев // Наука и жизнь. – 2008. – № 1. – С. 43–48.
22. Нарушение кровообращения в головном и спинном мозге / И. В. Дамулин, В. А. Парфенов, А. А. Скородец, Н. Н. Яхно // Болезни нервной системы. – М.: Мир, 1998. – С. 57–85.
23. Мішалов В. Г. Діагностика, патогенез та лікування атеросклерозу судин головного мозку / В. Г. Мішалов, В. А. Черняк, Л. Ю. Гладка // Ліки України. Кардіоневрологія. – 2009. – № 3. – С. 29–31.
24. Шпрах В. В. Особенности клиники, диагностики и лечения цереброваскулярных заболеваний у лиц с облитерирующим атеросклерозом магистральных и периферических артерий / В. В. Шпрах, В. В. Чернявский, И. В. Шаламова // Проблемы клинической ангиологии и сосудистой хирургии. – 1998. – № 1. – С. 100–107.
25. Перова Н. Н. Новые европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом / Н. Н. Перова // Биомедицина. – 2009. – № 3. – С. 128–135.
26. Kannel W. B. Optimal resources for primary prevention of atherosclerotic diseases / W. B. Kannel // Circulation. – 1984. – Vol. 70. – P. 61–65.
27. Путилина М. В. Хроническая ишемия мозга / М. В. Путилина // Лечащий врач. – 2005. – № 6. – С. 28–33.
28. Шмидт Е. В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга / Е. В. Шмидт // Журнал невропатологии и психиатрии. – 1985. – Т. 85, № 9. – С. 1281–1288.
29. Li D. Changes of heart rate variability and impairment of learning and memory induced by cerebral ischemia/reperfusion in rats / D. Li, C. Y. Du, X. J. Tang // Sheng Li Xue Bao. – 2007. – Vol. 59. – P. 35–41.
30. Forrete F. Prevention of dementia in randomized double blind placebo controlled Systolic hypertension in Europe / F. Forrete, M. Seux, J. Staessen // Lancet. – 1998. – Vol. 352. – P. 1347–1351.
31. Захаров В. В. Нарушения памяти / В. В. Захаров, Н. Н. Яхно. – М.: Гэотар-Мед, 2003. – 150 с.
32. Фельдман Р. С. Память: як вона працює / Р. С. Фельдман, С. Стівенс // Медицина світу. – 2001. – № 1. – С. 34–40.
33. Lohof A. M. Synapse elimination in the central nervous system: functional significance and cellular mechanisms / A. M. Lohof, N. Delhaye-Bouchaud, J. Mariani // Reviews in the Neurosciences. – 1996. – N 7. – P. 85–101.
34. Стаховская Л. В. Память и ее нарушения / Л. В. Стаховская // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2000. – № 7. – С. 45–49.
35. Аткинсон Р. Человеческая память и процесс обучения / под ред. Ю. М. Забродина, Б. Ф. Ломова; пер. с англ. – М.: Прогресс, 1980. – 528 с.
36. Быков В. А. Поиск, разработка и внедрение новых лекарственных препаратов и организационных форм фармацевтической деятельности / В. А. Быков, В. А. Куркин, Г. Г. Запесочная // Материалы докладов Международной научной конференции. – Томск, 2000. – С. 210–212.
37. Чекман И. С. Фармакология с общей рецептурой / И. С. Чекман. – К.: Рада, 1999. – 456 с.
38. Куркин В. А. Фенилпропаноиды лекарственных растений, распространение, классификация, структурный анализ, биологическая активность / В. А. Куркин // Химия природных соединений. – 2003. – № 2. – С. 87.
39. Ярош О. К. «Гипоэнергетичний синдром» як перспектива медикаментозних шляхів профілактики та лікування гіпертонії, діабету, атеросклерозу та ожиріння, що оснований на нових поглядах їх етіопатогенезу та взаємозв'язку / О. К. Ярош // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – № 5. – С. 390–392.
40. Захарова Н. О. Фармакоррекция гиперлипидемий / Н. О. Захарова // Российские аптеки. – 2007. – № 21. – С. 22–24.
41. Аронов Д. М. Немедикаментозные методы коррекции гиперлипидемии / Д. М. Аронов // Лечащий врач. – 2002. – № 7. – С. 15–20.
42. Прохорович Е. А. Атеросклероз — лечение, профилактика / Е. А. Прохорович // Медицинская картотека. – 2000. – № 4. – С. 25–31.
43. Дрогозов С. М. Фармакологія на допомогу лікарю, провізору, студенту: підручник-довідник / С. М. Дрогозов. – Х.: ХАІ, 2007. – 480 с.
44. Korolenko T. A. A review of drug-induced lysosomal disorders of the liver in man and laboratory animals / T. A. Korolenko, P. Schneider, U. Busch // Microsc. Res. Tech. – 1997. – Vol. 36. – P. 253–275.
45. Кузнецов М. Р. Лечение дислипидемии и облитерирующего атеросклероза методами хирургической и консервативной блокады энтерогепатической циркуляции желчных

кислот : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М. Р. Кузнецов. – М., 1996. – 19 с.

46. Прокопчук В. С. Унитарная теория атеросклероза / В. С. Прокопчук // Український медичний часопис. – 2002. – № 3. – С. 84–88.

47. Баранов А. П. Опыт применения биологически активной добавки «Атероклефит» для оптимизации липидного обмена и снижения риска развития заболеланий сердечно-сосудистой системы / А. П. Баранов, Н. Р. Миндубаева // Здоровье нации — основа процветания России : материалы науч.-практ. конгр. IV Всероссийского форума. – М., 2008. – Т. 3. – С. 86–88.

48. Ettinger B. Phytoestrogen Supplements for the Treatment of Hot Flashes: The Isoflavone Clover Extract (ICE) Study / B. Ettinger, R. Wallace // American Medical Association. – 2003. – Vol. 290, N 2. – P. 207–214.

49. Носов А. М. Лекарственные растения / А. М. Носов. – М. : ЭКСМО-Пресс, 2001. – 348 с.

50. Цуркан О. О. Отримання та дослідження настоянки та сухого екстракту конюшини лучної / О. О. Цуркан, Т. В. Ковальчук, О. В. Бурмака // Фітотерапія. Часопис. – 2010. – № 1. – С. 91–95.

51. Brattstrom L. Vitamins as homocysteine-lowering agents / L. Brattstrom // J. Nutr. – 1996. – Vol. 126. – P. 1246–1280.

52. Spencer J. P. The impact of fruit flavonoids on memory and cognition / J. P. Spencer // Mendeley. – 2010. – Vol. 104. – P. 40–47.

53. Большая энциклопедия. Лекарственные растения в народной медицине. – М. : АНС, Астрель, 2007. – 960 с.

54. Grassi D. Flavonoids: Antioxidants Against Atherosclerosis / D. Grassi, G. Desideri, C. Ferri // Nutrients. – 2010. – Vol. 2. – P. 889–902.

55. Ming-Shi S. In search of antioxidants and anti-atherosclerotic agents from herbal medicines / S. Ming-Shi, C. Jing-Jing // BioFactors. – 2009. – Vol. 34. – P. 147–157.

56. Ponce M. A. Flavonoids from shoots and roots of *Trifolium repens* (white clover) grown in presence or absence of the arbuscular mycorrhizal fungus *Glomus intraradices* / M. A. Ponce, M. Scervino // Phytochemistry. – 2004. – Vol. 65. – P. 1925–1930.

57. Isoflavones from red clover improve systemic arterial compliance but not plasma lipids in menopausal women / P. J. Nestel, S. Pomeroy, S. Kay [et al.] // Journal Clinical Endocrinology Metabolism. – 1999. – Vol. 84. – P. 895–898.

58. Kazakov A. L. Effect of the total flavonoid preparations from clover species on the development of experimental hyperlipidemia / A. L. Kazakov // Pharmacology. – 1980. – Vol. 2. – P. 60–63.

59. Ивашиш Д. С. Лекарственные растения Украины / Д. С. Ивашиш, З. Ф. Катина, И. З. Рыбачук [и др.]. – К. : Урожай, 1971. – 351 с.

60. Юсупова С. С. Изофлавоноиды и химия пропаноидных соединений / С. С. Юсупова, Э. Х. Батиров // Биохимия. – 1986. – № 5. – С. 639–640.

61. Panickar K. S. Mechanisms underlying the protective effects of myricetin and quercetin following oxygen-glucose deprivation-induced cell swelling and the reduction in glutamate uptake in glial cells / K. S. Panickar, R. A. Anderson // Neuroscience. – 2011. – N 183. – P. 1–14.

62. Antiinflammatory, antiproliferative and antiatherosclerotic effects of

quercetin in human in vitro and in vivo models / R. Kleemann, L. Verschuren, M. Morrison [et al.] // Atherosclerosis. – 2011. – N 218. – P. 44–52.

63. Kaempferol regulates OPN-CD44 pathway to inhibit the atherogenesis of apolipoprotein E deficient mice / H. B. Xiao, X. Y. Lu, Z. L. Sun, H. B. Zhang // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 2011. – N 257. – P. 405–411.

64. The generation and function of soluble apoE receptors in the CNS / G. W. Rebeck, M. J. Ladu, S. Estus [et al.] // Mol Neurodegener. – 2006. – N 24. – P. 1–15.

65. Li S. Neuroprotective effect of kaempferol against a 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced mouse model of Parkinson's disease / S. Li, X. P. Pu // Biol. Pharm. Bull. – 2011. – N 34. – P. 1291–1296.

66. Chemical modification of the multitarget neuroprotective compound fisetin / C. Chiruta, D. Schubert, R. Dargusch, P. Maher // J. Med. Chem. – 2012. – N 55. – P. 378–389.

67. Леонтьева Т. П. Влияние суммы флавоноидов из клевера красного и нута обыкновенного на содержание липидов в крови и печени крыс / Т. П. Леонтьева, А. Л. Казаков, В. Е. Рыженков // Вопросы медицинской химии. – 1979. – № 4. – С. 444–446.

68. Козир В. А. Вплив стандартизованого екстракту конюшини лучної на вміст ліпідів у крові щурів за умов гіперліпідемії / В. А. Козир, М. В. Солеймані-Алігударзі, О. К. Ярош // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2012. – № 2. – С. 26–29.

69. Козир В. А. Динаміка рівня ліпідів крові щурів з експериментальною гіперліпідемією при курсовому призначенні екстракту конюшини лучної / В. А. Козир // Фітотерапія. – 2012. – № 3. – С. 44–48.

УДК 616.13.002.2-004.6

І. В. Сімонова, О. К. Ярош  
ПОРУШЕННЯ КОГНІТИВНИХ ПРОЦЕСІВ І ПАМ'ЯТІ  
ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗІ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНІ ШЛЯХИ ЇХ КОРЕКЦІЇ

В оглядовій статті подано аналіз публікацій, присвячених проблемі атеросклерозу і, особливо, атеросклерозу судин головного мозку. Коротко висвітлені такі важливі питання, як патогенез атеросклерозу, його клінічні прояви, негативний вплив на пам'ять, профілактика та лікування захворювання вже існуючими синтетичними засобами. Окреслена перспектива застосування м'яких, метаболітотропних фітопрепаратів на основі конюшини лучної для профілактики прогресування церебрального атеросклерозу і гіперліпідемії, що може в подальшому загрожувати розвитком деменції, паркінсонізму, хвороби Альцгеймера тощо.

**Ключові слова:** атеросклероз, пам'ять, фармакотерапія, фітопрепарати.

UDC 616.13.002.2-004.6

I. V. Simonova, O. K. Yarosh  
IMPAIRED COGNITIVE PROCESSES AND MEMORY IN ATHEROSCLEROSIS AND PHARMACOLOGICAL WAYS OF THEIR CORRECTION

The review article presents analysis of publications devoted to the problem of atherosclerosis and cerebral atherosclerosis in particular. Such important issues as pathogenesis of atherosclerosis, its clinical manifestations, negative influence on memory, prevention and treatment of the disease existing synthetic agents were briefly shown. It was outlined the perspective of using a soft metabolite tropic phytoagents based on red clover for preventing progression of cerebral atherosclerosis and hyperlipidemia which can threaten with development of dementia, Parkinson, Alzheimer's etc.

**Key words:** atherosclerosis, memory, pharmacotherapy, herbal medicines.

## 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.), +38 (099) 490-79-29 (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 зворот-

ному боці кожного рисунка простим олівцем слід вказати 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.

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**



*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**
  
- ▶ **інформація, хроніка, ювілеї**

