

МЕДИЧНА НАУКА УКРАЇНИ

Том 11, 2015, № 1-2

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Періодичність видання – 1 раз на квартал

ЗМІСТ

CONTENTS

СЛОВО РЕДАКТОРА

4 EDITORIAL

ТЕОРЕТИЧНА МЕДИЦИНА

THEORETICAL MEDICINE

Тарасова К.В., Лагодич Т.С., Карвацький І.М. Хроноіотропні реакції ізольованого папілярного м'яза лівого шлуночка серця старих щурів в умовах ішемії міокарду та при дії нових активаторів K_{ATP} каналів – фторовмісних аналогів діазоксиду

Tarasova K.V., Lagodych T.S., Karvatsky I.M. Force-frequency reactions of isolated papillary muscle of left ventricle of the old rats heart in the condition of myocardial infarction and under the action of new activators of potassium ATP-channels – fluorinated analogue of diazoxide

Зяблицев С.В., Хомутов Е.В., Сташкевич М.А. Поиск источников пентозофосфата для активации 5-фторурацила в ткани аденокарциномы и смежной ткани желудка

Ziablitsev S., Khomutov E., Stashkevych M. The search of pentosephosphates donors for the activation of 5-fluorouracil in the gastric adenocarcinoma and normal adjacent tissue

Кондаурова А.Ю. Морфометрический анализ состояния главных клеток слизистой оболочки желудка крыс после совместного введения золедроната и гидрокортизон ацетата

Kondaurova A.Yu. Morphometric analysis condition of the chief cells of rats gastric mucosa after co-administration of zoledronic acid hydrocortisone acetate

Колесова Н.А., Хайтович М.В., Аршиннікова Л.Л., Антоненко Л.І., Брюзгіна Т.С., Чухрай С.М., Литвиненко В.І., Сухарева Н.М., Жданова О.О. Корекція антиоксидантами та антигіпоксантами метаболічних і структурних змін серця та еритроцитів за коразолової моделі судомного синдрому

Kolesova N.A., Khaitovych M.V., Arshynnikova L.L., Antonenko L.I., Bruzgina T.S., Chuhraj S.M., Litvinenko V.I., Suhareva N.M., Jdanova O.O. Antioxidants and antihypoxants correction of the metabolic and structural change in heart and erythrocytes with corasol model of convulsive syndrome

Ярмолюк Є.С., Стайно Л.П., Савчук О.В.,
Захарцева Л.М. Ангіогенний і
нейропротекторний вплив тканинної
трансплантації при експериментальному
ішемічному інсульті

31

Iarmoliuk Ie.S., Staino L.P., Savchuk O.V.,
Zakhartseva L.M. Angiogenic
and neuroprotective effects of tissue
transplantation in experimental ischemic
stroke

Панова Т.И., Бортникова А.К. Связь
кетонурии и влечения к алкоголю
у алкоголизируемых крыс

39

Panova T.I., Bortnikova A.K. Communication
ketonuria and compulsion for alcohol at
alcohol addicted rats

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

Березин А.Е., Кремсер А.А. Соотношение
количества циркулирующих эндотелиальных
апоптических микрочастиц и прогениторных
проангиогенных мононуклеаров
у пациентов с хронической сердечной
недостаточностью в зависимости
от величины индекса массы тела

46

CLINICAL MEDICINE

Berezin A.E., Kremser A.A. The circulating
endothelial apoptotic microparticles
and progenitor proangiogenic
mononuclears ratio in patients with
chronic heart failure depending on the
body mass index

Волосовець О.П., Прохорова М.П.,
Кривонустов С.П., Салтанова С.Д.,
Каруліна Ю.В., Павлик О.В. Віддалені
результати лікування *H. pylori*-асоційованих
гастродуоденальних захворювань у дітей

53

Volosovets O.P., Prochorova M.P.,
Kryvopustov S.P., Saltanova S.D., Karulina J.V.,
Pavlyk O.V. The long-term results of treatment
of *H. pylori*-associated gastroduodenal diseases
in children

Brugnoli M.P., Ivnyev B.B., Polati E., Recchia L.
Neurophysiologic and Neuropsychological
Mechanisms of Hypnosis and Meditation
for the Rehabilitation of Consciousness and
Awareness

62

Brugnoli M.P., Ivnyev B.B., Polati E., Recchia L.
Neurophysiologic and Neuropsychological
Mechanisms of Hypnosis and Meditation
for the Rehabilitation of Consciousness and
Awareness

Жегулович З.Є. Клініко-інструментальний
аналіз послідовності формування
дентальних оклюзійних контактів при
змиканні щелеп

69

Zhegulovych Z.Y. Clinico-instrumental
analysis of the sequence of formation of dental
occlusal contacts during jaws closing

Бичкова Н.Г., Кондратюк В.Є.,
Швечикова В.П., Бичков О.А. Модифікація
способу життя у хворих на артеріальну
гіпертензію та її роль
в перебігу захворювання

76

Bychkova N.G., Kondratiuk V.E., Shvechikova
V.P., Bychkov O.A. The lifestyle modification in
patients with arterial hypertension and its role
in the course of disease

ПРОФІЛАКТИЧНА МЕДИЦИНА

Пельо І.М. Обґрунтування методичних
підходів до здійснення санітарного контролю
продуктів овочівництва та ґрунту при
застосуванні сумішей пестицидів

84

PREVENTIVE MEDICINE

Pelo I.M. Substantiation of methodological
approaches to carrying out of olericulture
products and soil sanitary control in pesticides
mixtures' application

ОГЛЯДИ

Хайтович М.В. Персоналізована антигіпертензивна терапія. Огляд

Ткач С.М., Онищук Л.О., Балабанцева Г.П., Чичула Ю.В. Побічні ефекти різних медикamentів на шлунково-кишковий тракт

Андрюшкова Н.Г. Значення ентеровірусів у серцево-судинній патології

ХРОНІКА

Яворська Олена Станіславівна (до 100-річчя від дня народження)

Правила для авторів

REVIEWS

91 *Khaitovych M. V. Personalized antihypertensive therapy. Review*

99 *Tkach S., Onischuk L., Balabanceva A., Chychula Y. Adverse effects of different drugs on the gastrointestinal tract*

105 *Andriushkova N. Enteroviruses role in cardiovascular pathology*

CHRONICLE

110 *The 100th Anniversary of the Birth of Yavorska Olena Stanislavivna*

111 *Regulations for authors*



Шановні читачі!

Ви тримаєте в руках журнал «Медична наука України» і, можливо, питаєте себе: «Навіщо створювати ще одне видання?» Насправді цей журнал продовжуватиме традиції «Вісника Національного медичного університету імені О.О.Богомольця». Зміна назви пов'язана з тим, що «Вісник...» став не тільки трибуною співробітників нашого Університету, але й привернув увагу багатьох науковців із різних регіонів України.

Редакційна колегія журналу дещо змінилася, і ми сподіваємося, що оновлена команда забезпечить високу якість та інформативність наукових статей. У журналі будуть друкуватися огляди літератури, результати оригінальних досліджень, цікаві клінічні випадки, листи до редакції, розвідки з історії медицини, буде представлений розділ «Книжкова полиця».

Ми будемо прагнути, щоб журнал став платформою для обміну досвідом і дискусій, поєднував фундаментальні дослідження та висвітлював сучасні методи діагностики, лікування та профілактики захворювань, сприяв формуванню фахової спільноти медиків на базі новітніх знань і світових досягнень.

Редакційна колегія висловлює сердечну вдячність усім, хто надіслав матеріали для даного номеру журналу і запрошує науковців і практичних лікарів до співпраці та широкого спілкування. З радістю прийматимемо побажання та зауваження, що дозволить удосконалити нашу діяльність.

Сподіваюся, що журнал «Медична наука України» здобуде прихильність читачів, стане джерелом важливої інформації та порадином як науковців, так і практичних лікарів.

*З повагою,
Головний редактор,
Катерина Амосова*

ХРОНОІНОТРОПНІ РЕАКЦІЇ ІЗОЛЬОВАНОГО ПАПІЛЯРНОГО М'ЯЗА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА СЕРЦЯ СТАРИХ ЩУРІВ В УМОВАХ ІШЕМІЇ МІОКАРДУ ТА ПРИ ДІЇ НОВИХ АКТИВАТОРІВ $K_{AT\Phi}$ КАНАЛІВ – ФТОРОВМІСНИХ АНАЛОГІВ ДІАЗОКСИДУ

Тарасова К.В., Лагодич Т.С., Карвацький І.М.

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна
flokalin@voliacable.com*

Актуальність проблеми обумовлена високим рівнем захворюваності населення, в тому числі людей похилого віку, на ішемічну хворобу серця.

Мета: визначити зв'язок між фармакологічною активацією $K_{AT\Phi}$ -каналів і хроноіотропною залежністю при старінні.

Матеріали та методи. Порівняльне вивчення хроноіотропної залежності проводили на ізольованих папілярних м'язах лівого шлуночка серця старих щурів – самців лінії *Wistar* віком 23-24 місяці масою 350-400 г в контролі, в умовах моделювання ішемії – реперфузії та при дії активаторів $K_{AT\Phi}$ каналів – діазоксиду та його фторовмісних аналогів.

Результати. Показано, що при старінні зберігається характерна для щурів негативна хроноіотропна залежність. Ішемія в 4 рази знижує амплітуду скорочення папілярного м'яза, але властива щурам негативна хроноіотропна залежність зберігається. При високій частоті стимуляції (4 Гц) розслаблення ішемізованого папілярного м'яза після його попереднього скорочення відбувалось не повністю, а хроноіотропна залежність змінювалась на протилежну. Вона відновлювалась при реперфузії папілярного м'яза фізіологічним розчином, але при цьому не відбувалось нормалізації амплітуди скорочень (вона була у 2,5-3,0 рази нижчою порівняно з контролем), мала місце альтернація скорочень. Активатори $K_{AT\Phi}$ каналів – фторовмісні аналоги діазоксиду №1 і №2, на відміну від прототипу (класичного діазоксиду), на 4-20 % і 27-38 %, відповідно, зменшують амплітуду скорочень папілярного м'яза при всіх частотах стимуляції. Зниження амплітуди скорочень смужки відбувалось достовірно ефективніше (в середньому на 25 %) під дією аналогу № 2 на всіх частотах, окрім 4 Гц, при якій амплітуда відповідала такій, що мала місце при дії аналогу № 1. Прототип вищезазначених сполук (діазоксид) не володів цими якостями: амплітуда скорочень при частоті стимуляції 0,5 та 1 Гц перевищувала контроль на 12 % і 14 % відповідно, при всіх інших частотах – достовірно не відрізнялась від контролю, а при частоті 4 Гц розслаблення відбувалось не повною мірою.

Висновки. Активатори $K_{AT\Phi}$ -каналів не змінюють властиву щурам (зокрема, старим) негативну хроноіотропну залежність і не викликають альтернації скорочень. Фторовмісні аналоги діазоксиду проявили ряд переваг порівняно з прототипом (зниження амплітуди скорочень, відсутність порушення діастолічної функції), що характеризує дані речовини як потенційні кардіопротектори.

Ключові слова: старі щури, папілярний м'яз серця, активатори $K_{AT\Phi}$ каналів.

Актуальність проблеми обумовлена високим рівнем захворюваності населення України, зокрема, громадян похилого віку, на ішемічну хворобу серця. Це створює необхідність розробки фізіологічно обґрунтованих підходів до корекції діяльності серця, які б враховували вікові особливості його функціонування. Активатори $K_{AT\Phi}$ каналів потенційно цікаві своєю властивістю створювати так зване хімічне прекодиціювання, що покращує здатність серця до протидії процесу кисневого голодування [7]. Їх клінічне застосування, однак, значно обмежене внаслідок численних побічних дій (гіпотензія, гіперглікемія тощо). В наш час ведеться синтез і вивчення ефектів і механізмів дії нових речовин даного класу. Зокрема, вітчизняні активатори $K_{AT\Phi}$ каналів – фторовмісні аналоги пінацидиду [5] і діазоксиду [3, 4, 6] проявили кардіопротекторні властивості. Встановлено, що діазоксид (його аналоги – в меншій мірі)

пригнічує АДФ-стимульоване дихання за рахунок інгібування активності сукцинатдегідрогенази, і всі вищезазначені сполуки зумовлюють роз'єднання процесів дихання і фосфорилування [4].

Відомо, що функція папілярних м'язів полягає в забезпеченні синхронного скорочення всіх компонентів апарату мітрального клапану. Скоротливий статус міокарду щурів забезпечується перерозподілом цитоплазматичного Ca^{2+} в період діастолі, а саме: поглинанням Ca^{2+} саркоплазматичним ретикуломом (СПР) і виділенням його в міоплазму при наступному скороченні. При ішемії міокарду порушується функція СПР, що веде до порушення ритму і дисфункції міокарду.

Очевидно, що повинен існувати тісний зв'язок між активацією $K_{AT\Phi}$ каналів, як внутрішньоклітинних метаболічних сенсорів, і депонуванням Ca^{2+} в СПР. Одним з підходів до оцінки функціонального

резерву СПР як внутрішньоклітинного депо Ca^{2+} є дослідження реакції м'язових смужок на зміну частоти стимуляції. В серці більшості ссавців і людини відбувається зростання амплітуди скорочення у відповідь на збільшення частоти стимуляції, що вказує на здатність СПР ефективно акумулювати додаткову кількість Ca^{2+} , а отже – до збільшення концентрації Ca^{2+} в міоплазмі під час чергового збудження кардіоміоцитів (КМЦ). Однак, в патологічних умовах (зокрема при хронічній коронарній недостатності), окрім формування хвиль «після скорочення», часто спостерігається невласлива серцю людини негативна хроноіотропна залежність внаслідок неспроможності СПР ефективно утримувати іони Ca^{2+} і підтримувати їх низьку концентрацію в міоплазмі в період спокою. Це призводить до порушення електричної та механічної стабільності КМЦ.

В експерименті на перфузованому по Лангендорфу серці щура встановлено, що в залежності від концентрації Ca^{2+} в розчині змінюється динаміка перехідного процесу при перемиканні частоти, як наслідок – міняється знак частотно-силових співвідношень [1]. Разом з тим, на ізольованому папілярному м'язі щура за умови незмінної концентрації кальцію в розчині нами було показано, що при підвищенні частоти стимуляції від 0,33 до 3 Гц сила скорочень достовірно зменшується, а в гіпертрофованому міокарді – практично не змінюється, хоча в останньому випадку скоротлива активність папілярного м'яза була достовірно більшою. Однак, ми виявили, що в деяких випадках (зокрема, під дією попередника оксиду азоту – L-аргініну) крива хроноіотропної залежності набуває дугоподібного характеру з максимальною силою скорочення при частоті стимуляції 1 Гц. Ми вважаємо, що така парадоксальна реакція пов'язана з порушенням перерозподілу Ca^{2+} між позаклітинним середовищем і внутрішньоклітинним депо в систолу і діастолу [2].

І, нарешті, особливої уваги заслуговує віковий аспект: загальновідомо, що сила скорочень ізольованих м'язових смужок щурів знижується при старінні. Ці та інші вікові особливості функціонування і метаболізму міокарду пов'язані, зокрема, зі зниженням кількості субодиниць K_{ATP} каналів [10]. Аналіз даних літератури та власних досліджень свідчить про перспективність вивчення фізіології K_{ATP} каналів. Однак, на даний час відсутні роботи щодо вивчення впливу активаторів K_{ATP} каналів на скоротливу функцію папілярного м'яза, зокрема, віковий аспект цього питання. В представленій роботі нами здійснена спроба встановити, чи є причино-наслідковий зв'язок між фармакологічною активацією K_{ATP} каналів і хроноіотропною залежністю при старінні.

Метою дослідження було вивчення хроноіотропної залежності ізольованого папілярного м'яза лівого шлуночка серця старих щурів в умовах моде-

лювання ішемії та при дії активаторів K_{ATP} каналів (діазоксиду та його фторомісних аналогів).

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Всі процедури проводились у відповідності до етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2000), що узгоджуються з положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей. Дослідження проводили на 27 інтактних старих щурах – самцях лінії *Wistar* віком 23-24 місяці масою 350-400 г, наркотизованих уретаном. Серце вилучали з грудної клітки і поміщали у фізіологічний розчин Кребса-Хензелята, оксигенований карбогеном (O_2 95%, CO_2 5%) при $36 \pm 0,5^\circ\text{C}$, наступного складу (мМ): NaCl – 120; KCl – 4,8; CaCl_2 – 2,0; MgSO_4 – 1,2; KH_2PO_4 – 1,2; NaHCO_3 – 20,0; глюкоза – 10,0. Розтинали порожнину лівого шлуночка і виділяли папілярний м'яз. Для попередження порушення скорочення під час виготовлення препарату до розчину додавали 15мМ 2,3-бутандіону монооксиду. До кінців м'яза прив'язували петлі з капронової нитки і закріплювали його в термостабілізованій проточній камері. Один кінець м'яза фіксували нерухомо на гачку в стінці камери, а другий – закріплювали на штоку ізометричного датчика – механотрона 6MX1C. Швидкість перфузії становила 5 мл/хв. До початку експерименту м'яз впрацьовувався 40-60 хв. Стимуляцію препарату проводили прямокутними електричними імпульсами тривалістю 5мс і базовою частотою 0,5Гц, що подавались на два масивних срібних електрода. Ішемію моделювали шляхом припинення перфузії протягом 10 хв. Хроноіотропну залежність вивчали в діапазоні частот 0,3-4 Гц. Речовини вводили в перфузійний потік в концентрації 10^{-5} М.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням електронних таблиць Microsoft® Excel 2013 та програми Origin. Вірогідність відмінностей середніх величин ($P < 0,05$) визначали за t критерієм Ст'юдента.

Використані речовини: препарат діазоксид та аналоги діазоксиду № 1 і № 2, синтезовані в інституті органічної хімії НАН України під керівництвом професора Л.М. Ягупольського, які містять, відповідно, в положенні 7 і 6 конденсованого гетероциклу фармакоформу диформетоксильну групу замість атому хлору.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Було встановлено, що у вихідних умовах (контроль), для папілярного м'яза старих щурів характерна негативна хроноіотропна залежність (рис. 1, табл. 1). Отримані результати відповідають даним

літератури щодо дорослих щурів [8]: в міокарді щурів основне поповнення запасів Ca^{2+} в СПР відбувається під час діастоли (а не під час систоли, як у серці інших тварин і людини). Таким чином, є очевидним: що більшою є частота стимуляції серця щура, то меншою стає тривалість міжстимуляторного періоду, а, отже, і діастоли. Тому менша кількість Ca^{2+} встигає потрапити до СПР, і це зумовлює менше надходження цих іонів до міофібрил під час наступної систоли. Отже утворюється менша кількість актино-міозинових містків, тому сила (амплітуда) скорочень зменшується. Все сказане має місце і при ізометричному скороченні, коли голівка міозину циклічно від'єднується і приєднується до одного і того ж активного центру актину.

Встановлено, що після 10-хвилинної зупинки протоку амплітуда скорочень папілярного м'яза при базовій частоті стимуляції знижувалась в 4 рази (табл. 1), і в межах частот від 0,3 до 1 Гц властива

щуром негативна хроноінотропна залежність була збережена. Але при переході на частоту подразнення 4 Гц амплітуда скорочень різко підвищувалась і достовірно не відрізнялась ($P>0,05$) від такої при частоті 0,5 Гц. Однак одразу після початку реперфузії фізіологічним розчином властива щуром негативна хроноінотропна залежність відновлювалась (рис. 2, табл. 1). При цьому амплітуда скорочень була достовірно нижчою за контроль ($P<0,05$), а окремі скорочення при сталій частоті стимуляції істотно відрізнялися (рис. 2). Таку альтернацію скорочень можна пояснити тим, що при пошкодженні міокарду (в даному випадку пошкоджуючим фактором є ішемія-реперфузія) у відповідь на один імпульс подразнення збуджуються і скорочуються всі кардіоміоцити, а на наступний – лише частина з них (однак, можлива альтернація скорочень кожного КМЦ). В усякому разі, порушення засвоєння ритму, різновидом якого є альтернація ритму, свідчить про

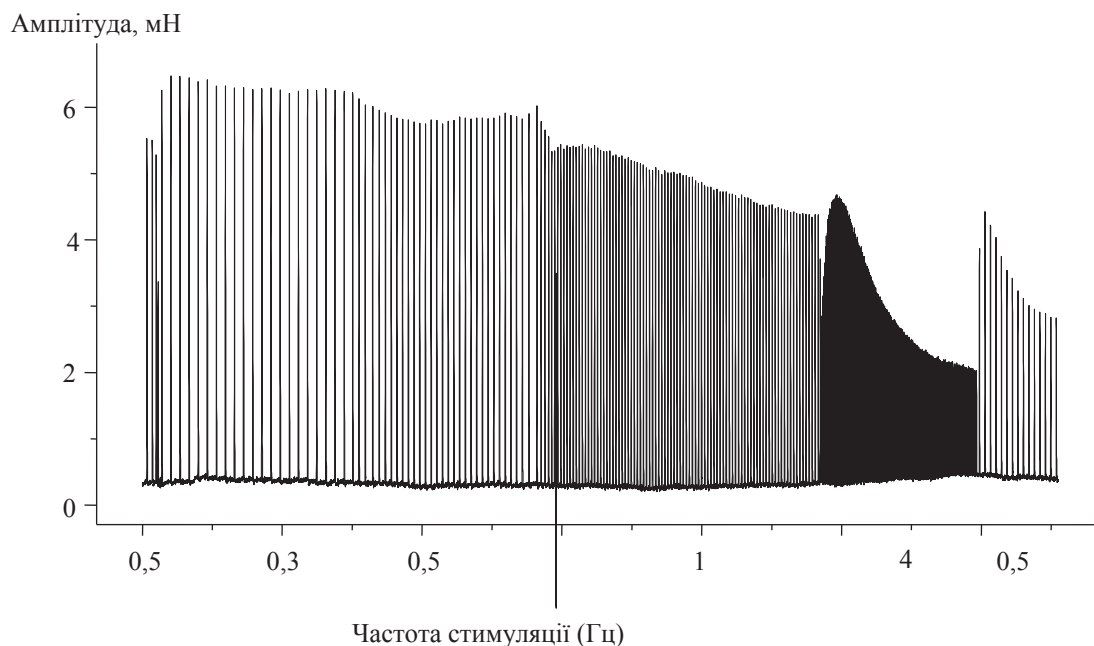


Рис. 1. Хроноінотропні реакції ізольованого папілярного м'яза лівого шлуночка серця старих щурів в контролі

Таблиця 1

Амплітуда скорочень папілярного м'яза старих щурів при різній частоті подразнення

Амплітуда скорочень (мН) при різній частоті подразнення (Гц)					
Частота стимуляції	0,5 Гц (базова)	0,3 Гц	0,5 Гц	1 Гц	4 Гц
Контроль (n=8)	5,31 ±0,1	6,11±0,09	5,59±0,08	4,48±0,09	2,39±0,04
Зупинка протоку (n=5)	1,25 ±0,05	1,53±0,04	1,19±0,04	0,87±0,05	1,17±0,06
Реперфузія (n=5)	2,15±0,13	2,26±0,09	2,14±0,12	0,85±0,24	0,96±0,05
Діазоксид (n=6)	5,97±0,09	6,34±0,16	5,67±0,06	5,13±0,09	2,45±0,06
Аналог діазоксиду № 1 (n=6)	5,12±0,09	5,87±0,09	5,19±0,09	3,64±0,08	2,01±0,04
Аналог діазоксиду № 2 (n=6)	4,16 ±0,06	5,05±0,06	4,03±0,09	3,36±0,08	1,98±0,04

Примітка: n – кількість досліджених папілярних м'язів

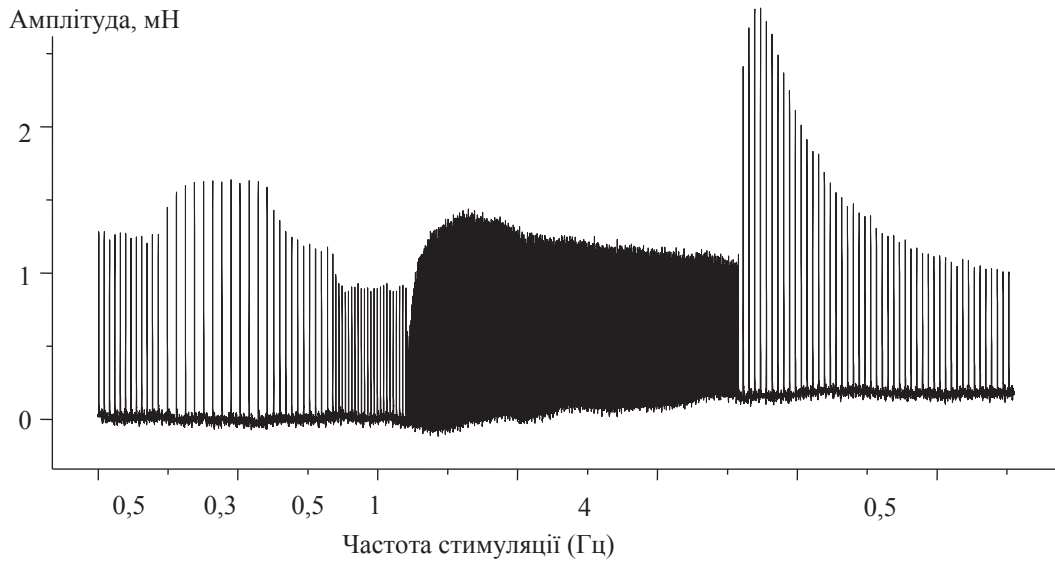


Рис. 2. Хроноінотропія ізольованого папілярного м'яза лівого шлуночка серця старих щурів в умовах відсутності потоку

глибокий розлад обміну і часто спостерігається при термінальних станах. Зміна негативної хроноінотропної залежності на позитивну в умовах зупинки потоку (а, отже, гіпоксії) відбувалась при частоті стимуляції, що максимально наближена до властивої щурам частоти серцевих скорочень (4 Гц відповідає 240 ударам на 1 хв.). Більш того, з типової кривої запису видно, що розслаблення в цих умовах стає неповним, тобто має місце зубчастий тетанус, якого в нормі в серці не спостерігається. Тенденція до зростання ($P > 0,05$) амплітуди скорочення при частоті 4 Гц порівняно з такою при частоті стимуляції 1 Гц і неповне розслаблення можна пояснити збільшенням концентрації Ca^{2+} в міоплазмі. Послідовність подій, що має місце під час припинення перфузування смужки, очевидно, наступна: ішемія, гіпоксія (і ацидоз), зниження інтенсивності окисно-

го фосфорилування, падіння рівня АТФ, зниження активності роботи активного транспорту в КМЦ, зокрема, Ca^{2+} насосів СПР, порушення «відкачки» Ca^{2+} в депо з наступним зростанням його концентрації в міоплазмі. Зрозуміло, що підвищення частоти подразнення не призведе до появи тетанусу лише за умови, що активний транспорт «встигне» відновити концентрацію Ca^{2+} в міоплазмі до такої, яка зумовить повне розслаблення до моменту надходження наступного подразнюючого імпульсу. Тобто, не викликає сумнівів існування чіткого зв'язку між ішемією, гіпоксією міокарду з перевантаженням клітин іонами Ca^{2+} , з одного боку, і порушенням хроноінотропної залежності – з другого. В таких клінічних випадках є абсолютно необхідним проводити фармакологічну корекцію діяльності серця для запобігання ускладнень. Більш того, бажано, щоб пре-

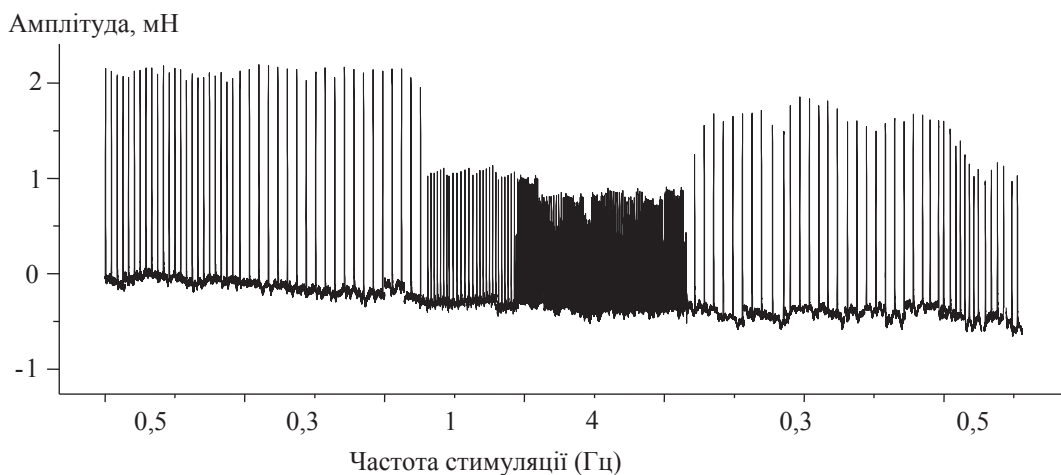


Рис. 3. Хроноінотропні реакції ізольованого папілярного м'яза лівого шлуночка серця старих щурів в умовах реперфузії фізіологічним розчином після 10-хвилинної зупинки потоку

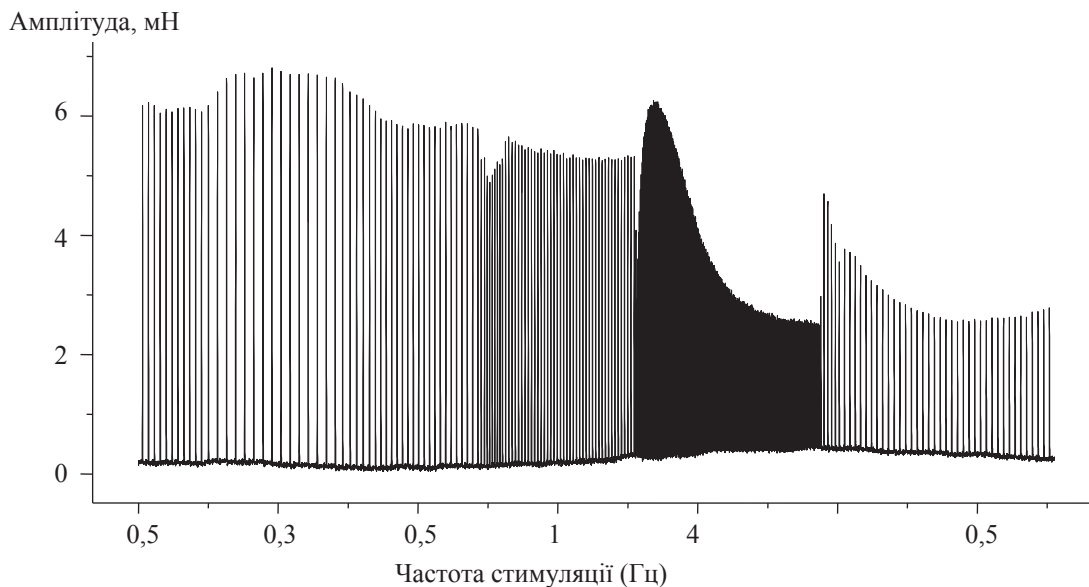


Рис. 4. Хроноінотропія ізолюваного папілярного м'яза лівого шлуночка серця старих щурів в умовах перфузії діазоксидом 10^{-5} М

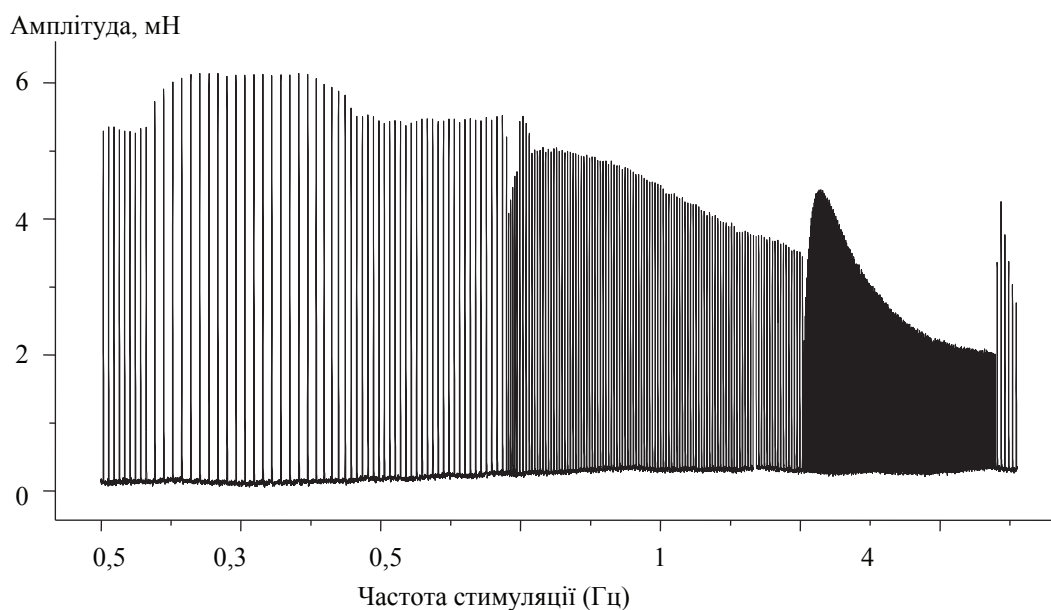


Рис. 5. Хроноінотропні реакції ізолюваного папілярного м'яза серця старих щурів при перфузії аналогом діазоксиду № 1, 10^{-5} М.

парат імітував ті адаптивні пристосувальні реакції, що виникають в серці в умовах ішемії міокарду. Відомо, що активація K_{ATP} каналів відбувається саме при ішемії, викликаючи зменшення тривалості потенціалу дії, що призводить до зниження перевантаження клітин Ca^{2+} і зменшення їх енергетичних потреб [9]. Отже, речовини – активатори K_{ATP} каналів могли б розглядатись як адекватні засоби корекції діяльності серця в зазначених умовах. В попередніх

дослідженнях на старих щурах лінії *Wistar* нами встановлено, що при реперфузії фізіологічним розчином після 10-хвилинної ішемії папілярного м'яза амплітуда скорочень втрачає стабільність (альтернація скорочень) і не відновлюється до вихідного рівня. Водночас, при додаванні в розчин для реперфузії діазоксиду амплітуда відновлювалась до вихідного рівня. Більш виражений, порівняно з прототипом (діазоксидом), кардіопротекторний ефект в цих умо-

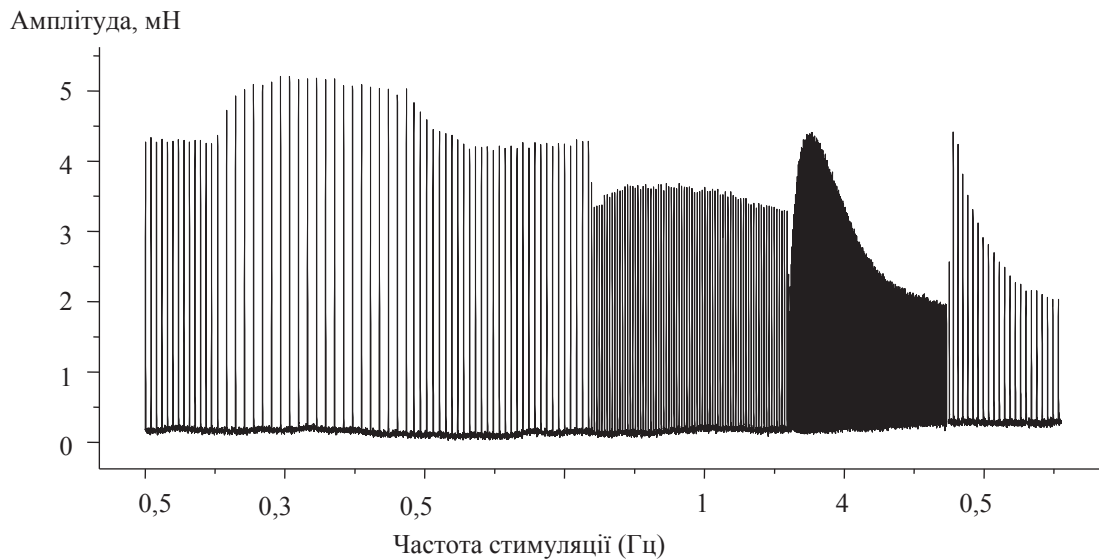


Рис. 6. Хроноінотропія ізольованого папілярного м'яза лівого шлуночка серця старих щурів при перфузії аналогом діазоксиду № 2, 10^{-5} М.

вах проявив фторовмісний аналог діазоксиду № 2, що проявилось у більш швидкому і суттєвому, порівняно з діазоксидом, відновленні амплітуди скорочень [6]. Ми припустили, що кардіопротекторна дія активаторів K_{ATP} каналів – аналогів діазоксиду може бути обумовлена такими потенційно можливими (і очікуваними в експерименті) функціональними ефектами: знижувати скоротливу функцію міокарду (а, отже, і потребу в кисні) у інтактних старих тварин, не порушувати властиву їм негативну хроноінотропну залежність і не викликати альтернативі скорочень.

В ході експерименту ми встановили, що прототип вищевказаних сполук (діазоксид) не володіє цими якостями. Так, амплітуда скорочень при базовій частоті стимуляції перевищувала контроль ($P < 0,05$), а при всіх інших частотах – достовірно не відрізнялась від контролю ($P > 0,05$) (табл. 1). При частоті 4 Гц розслаблення відбувалось не в повній мірі (рис. 4). Очевидно, достатнього укорочення діастолі і, як наслідок, зменшення входу кальцію під дією діазоксиду не відбувалось?

В представленій роботі в аналогічних умовах фторовмісні аналоги діазоксиду проявили ряд переваг порівняно з прототипом. Так, амплітуда скорочень папілярного м'яза при всіх частотах під дією аналогів діазоксиду виявилась достовірно меншою ($P < 0,05$) як порівняно з контролем, так і порівняно з дією діазоксиду (рис. 5 і 6, табл. 1), а розслаблення при частоті 4 Гц було повним і не відрізнялось ($P > 0,05$) від такого у контролі.

Зниження амплітуди скорочень смужки (а, отже, економізація роботи) відбувалась достовірно ефек-

тивніше під дією аналогу № 2 на всіх частотах, окрім 4 Гц, при якій амплітуда відповідала такій, що мала місце при дії аналогу № 1. На підставі проведеного дослідження можна зробити припущення, що протекторна дія нових активаторів K_{ATP} каналів на ішемізований міокард буде проявлятися ефективніше в умовах низької частоти серцевих скорочень. Такого результату можна було б досягти, комбінуючи дію даних речовин з препаратами, що зменшують швидкість повільної діастолічної деполяризації синоатріального вузла (блокатори β_1 -адренорецепторів, деякі блокатори кальцієвих каналів тощо).

ВИСНОВКИ

1. Для папілярного м'яза старих щурів характерна негативна хроноінотропна залежність.
2. В умовах моделювання ішемії міокарду при високій частоті стимуляції порушується діастолічна функція, а хроноінотропна залежність змінюється на протилежну.
3. Реперфузія фізіологічним розчином не призводить до нормалізації скоротливої функції міокарду, більш того, викликає її порушення у вигляді альтернативі скорочень, проте, відновлює хроноінотропну залежність.
4. Нові вітчизняні активатори K_{ATP} каналів – фторовмісні аналоги діазоксиду (в більшій мірі – аналог № 2), на відміну від прототипу – класичного діазоксиду, економізують роботу міокарду шляхом зменшення амплітуди скорочень папілярного м'яза при всіх частотах стимуляції.
5. Потенційно протекторна дія нових активаторів

K_{ATP} каналів на міокард старих тварин ефективніше проявляється в умовах низької частоти стимуляції. Такого результату в умовах цілісного організму можна було б досягти, комбінуючи дію даних речовин з препаратами, що зменшують частоту серцевих скорочень.

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

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

ЛІТЕРАТУРА

1. Дворников А.В. Хроноинотропные эффекты изолированного по Лангендорфу сердца крысы [Текст] / А.В. Дворников, Ч.К. Чан // Совр. технологии в медицине. – 2012. – № 2. – С. 7-12.
2. Карвацький І.М. Вплив оксиду азоту на хроноінотропну залежність міокарда при експериментальній гіперфункції та гіпертрофії серця [Текст] / І.М. Карвацький, Т.С. Лагодич, В.Г. Шевчук // Фізіол. журн. – 2001. – Т. 47, № 3. – С. 3-10.
3. Нагібін В.С. Фторований аналог діазоксиду попереджає апоптоз неонатальних кардіоміоцитів під час аноксії – реоксигенації [Текст] / В.С. Нагібін, В.С. Досенко, С.М. Пивовар // Фізіол. журн. – 2004. – Т. 50, № 3. – С. 3-8.
4. Пивовар С.М. Вплив фторовмісних активаторів мітохондріальних аденозинтрифосфат чутливих калієвих каналів на окисне фосфорилування [Текст] / С.М. Пивовар, В.І. Коржов, Р.Б. Струтинський [та ін.] // Фізіол. журн. – 2006. – Т. 52, № 3. – С. 25-33.
5. Струтинський Р.Б. Вплив флокаліну на розвиток апоптозу та некрозу при аноксії–реоксигенації ізольованих неонатальних кардіоміоцитів [Текст] / Р.Б. Струтинський, В.С. Нагібін, Н.А. Струтинська [та ін.] // Фізіол. журн. – 2013. – Т. 59, № 3. – С. 3-9.
6. Тарасова К.В. Вплив активаторів ATP - залежних калієвих каналів (діазоксиду і його фторовмісних аналогів) на скоротливу активність ізольованого папілярного м'яза серця старих шурів в умовах ішемії міокарду [Текст] / К.В. Тарасова, В.Г. Шевчук // Укр. мед. альманах. – 2009. – Т. 12, № 2 (додаток). – С. 245-248.
7. Shalaby A. The Effect of adenosine or diazoxide on apoptosis, aquaporin-7 and glycocalyx integrity during myocardial protection in coronary bypass surgery [Text] / A. Shalaby // Academic dissertation – University of Tampere, school of medicine, Tampere university hospital, heart center, Finland. – 2013. – 65 p.
8. Monasky M.M. The positive force–frequency relationship is maintained in absence of sarcoplasmic reticulum function in rabbit, but not in rat myocardium [Text] / M.M. Monasky, P.M.L. Janssen // J. Comparative physiol. – 2009. – Vol. 179, No. 4. – P. 469-479.
9. Seino S. Physiological and pathophysiological roles of ATP -sensitive K^+ channels [Text] / S. Seino, T. Miki // Progress in biophysics and molecular biology. – 2003. – Vol. 8, Iss. 2. – P. 133-176.
10. Sudhir R. Ageing-induced decline in physical endurance in mice is associated with decrease in cardiac SUR2A and increase in cardiac susceptibility to metabolic stress: therapeutic prospects for up-regulation of SUR2A [Text] / R. Sudhir, A. Sukhodub, Du Q, S. Jovanović, A. Jovanović // Biogerontology. – 2011. – Vol. 12, Iss. 2. – P. 147-155.

Отримано: 26.04.15.

ХРОНОИНОТРОПНЫЕ РЕАКЦИИ ИЗОЛИРОВАННОЙ ПАПИЛЛЯРНОЙ МЫШЦЫ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА СТАРЫХ КРЫС В УСЛОВИЯХ ИШЕМИИ МИОКАРДА И ПРИ ДЕЙСТВИИ НОВЫХ АКТИВАТОРОВ K_{ATP} КАНАЛОВ – ФТОРСОДЕРЖАЩИХ АНАЛОГОВ ДИАЗОКСИДА

Тарасова Е.В., Лагодич Т.С., Карвацький І.М.

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев, Украина

Актуальность проблемы обусловлена высоким уровнем заболеваемости населения, в том числе людей пожилого возраста, ишемической болезнью сердца.

Цель: определить связь между фармакологической активацией K_{ATP} -каналов ихроноинотропной зависимостью при старении.

Материалы и методы. Сравнительное изучение хроноинотропной зависимости проводили на изолированных папиллярных мышцах левого желудочка сердца старых крыс – самцов линии *Wistar* в возрасте 23-24 месяца массой 350-400г в контроле, в условиях моделирования ишемии – реперфузии и при действии активаторов K_{ATP} каналов – диазоксиды и его фторсодержащих аналогов.

Результати. Показано, що пристаренні зберігається властива кривам негативна хроноінотропна залежність. Ішемія в 4 рази знижує амплітуду скорочення папілярної м'язи, але властива кривам негативна хроноінотропна залежність зберігається. При високій частоті стимуляції (4 Гц) розслаблення ішемізованого папілярної м'язи після її попереднього скорочення відбувалося не повністю, а хроноінотропна залежність змінювалася на протилежну. Вона відновлювалася при реперфузії папілярної м'язи фізіологічним розчином, але при цьому не відбувалося нормалізація амплітуди скорочень (вона була в 2,5-3,0 рази нижче порівняно з контролем), мала місце альтернація скорочень. Активатори K_{ATP} каналів – фторсодержачі аналоги діазоксиду №1 і №2, на відміну від їх прототипу (класического діазоксиду), на 4-20 % і 27-38 %, відповідно, зменшують амплітуду скорочень папілярної м'язи при всіх частотах стимуляції. Зниження амплітуди скорочень ділянки відбувалося достовірно ефективніше (в середньому на 25 %) під дією аналога № 2 на всіх частотах крім 4 Гц, при якій амплітуда відповідає наявній місцевості при дії аналога № 1. Прототип вищезгаданих сполучень (діазоксид) не мав цих властивостей: амплітуда скорочень при частоті стимуляції 0,5 і 1 Гц перевищала контроль відповідно на 12 % і 14 %, при всіх інших частотах – достовірно не відрізнялася від контролю, а при частоті 4 Гц розслаблення було неповним.

Висновки. Активатори K_{ATP} -каналів не змінюють властиву кривам (в частині, старим) негативну хроноінотропну залежність і не викликають альтернації скорочень. Фторсодержачі аналоги діазоксиду проявили ряд переваг порівняно з прототипом (зниження амплітуди скорочень, відсутність порушень діастолічної функції), що характеризує ці речовини як потенціальні кардіопротектори.

Ключові слова: старі криві, папілярна м'яз серця, активатори K_{ATP} каналів

FORCE-FREQUENCY REACTIONS OF ISOLATED PAPILLARY MUSCLE OF LEFT VENTRICLE OF THE OLD RATS HEART IN THE CONDITION OF MYOCARDIAL INFARCTION AND UNDER THE ACTION OF NEW ACTIVATORS OF POTASSIUM ATP-CHANNELS –FLUORINATED ANALOGUE OF DIAZOXIDE

Tarasova K.V., Lagodych T.S., Karvatsky I.M.

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Actuality. A background of the problem is due to the high coronary heart disease morbidity of population, in particular the elderly.

Aim: to identify the relation between pharmacological activation of K_{ATP} -channels and force-frequency relationship (chronotropic dependence) during the ageing process.

Material and methods. Comparative study of force-frequency relationship was made in the isolated papillary muscles of the heart left ventricles of the old Wistar male rats aged 23-24 m.o., weighing 350-400 g in the control group (1), under the condition of ischemia simulation (reperfusion) (2) and under the action of K_{ATP} -channels activators (diazoxide and its fluorinated analogues) (3).

Results. Rats were seen to keep the negative force-frequency relationship during the ageing process. Ischemia decreased the contraction of papillary muscle by four times, but typical of rats negative force-frequency relationship remained unchanged. At high frequency stimulation (4 Hz), the ischemic papillary muscle after its previous contraction relaxed incompletely but force-frequency relationship changed to the opposite. It was restoring during the reperfusion of papillary muscle with a saline solution, but there wasn't any normalization of the contraction amplitude (it was 2.5 – 3.0 times lower compared to the control group), and there was the alternation of contractions. Activators of K_{ATP} -channels (fluorinated analogues of diazoxide #1 and #2), unlike their prototype (usual diazoxide) decreased the contraction amplitude of the papillary muscle by 4-20% and 27-38% respectively at all stimulation rates. Such economization of the work turned to be more effective (on average by 25 %) under the action of analogue #2 at all frequencies, except 4 Hz, at which the amplitude was the same as in case of analogue #1 action. A prototype of above named compounds (diazoxide) didn't possess such properties. Thus, the contraction amplitude during stimulation at a frequency of 0.5 and 1 Hz exceeded the control group by 12 % and 14 % respectively, but at other frequencies it didn't differ from the control group, and at 4Hz, the relaxation wasn't incomplete.

Conclusions. Activators of K_{ATP} -channels didn't change typical of rats (especially aged ones) negative force-frequency relationship and didn't cause alteration of the contraction. Fluorinated analogues of diazoxide showed a number of advantages in comparison to their prototype (decrease of the contraction amplitude, absence of diastolic dysfunction) characterizing these substances as potential cardioprotectors.

Key words: old rats, papillary muscle of heart, activators of K_{ATP} channels.

ПОИСК ИСТОЧНИКОВ ПЕНТОЗОФОСФАТА ДЛЯ АКТИВАЦИИ 5-ФТОРУРАЦИЛА В ТКАНИ АДЕНОКАРЦИНОМЫ И СМЕЖНОЙ ТКАНИ ЖЕЛУДКА

Зяблицев С.В., Хомутов Е.В., Сташкевич М.А.

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев, Украина

Актуальность. Для активации 5-фторурацила под действием ферментов запасного пути синтеза пиримидиновых нуклеотидов – тимидинфосфорилазы и уридинфосфорилазы необходимы различные субстраты – источники пентозофосфата.

Цель: поиск природных нуклеозидов, выступающих в качестве донора пентозофосфата для активации 5-фторурацила в аденокарциноме и смежной с ней тканью желудка.

Материалы и методы. Использовали модельные системы *in vitro*, содержащие нуклеозиды (тимидин, уридин и инозин) в качестве доноров пентозы, 5-фторурацил и гомогенаты аденокарциномы и смежной ткани желудка. До и после инкубации проб с гомогенатом ткани определяли концентрацию субстратов и продуктов реакции обмена рибозой методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Результаты. В модельной системе в тимидином реакция обмена дезоксирибозой протекает сравнительно интенсивно: отмечалось как достоверное (при $p < 0,05$) снижение концентрации исходных веществ, так и эквимолярное накопление продуктов реакции – 5-фтор-2'-дезоксинуридина и тимина. В среднем убыль концентрации тимидина составляла 97% от дельты 5-фторурацила, для тимина этот показатель составлял 76 %, для 5-фтор-2'-дезоксинуридина – 78 %. В модельных системах с уридином и инозином реакция обмена рибозой не протекала – накопления продуктов не отмечалось, несмотря на достоверное (при $p < 0,05$) снижение концентрации субстратов реакции.

Выводы. Установлено, что превращение 5-фторурацила в нуклеозид ферментными системами аденокарциномы и смежной с ней ткани желудка осуществляется за счет присоединения дезоксирибозы тимидина, а не рибозы уридина и инозина.

Ключевые слова: 5-фторурацил, пентозофосфат, аденокарцинома желудка, тимидин, уридин, инозин

В терапии онкологических заболеваний уже более 50 лет находит широкое применение цитостатик пиримидинового ряда 5-фторурацил (5-ФУ). Несмотря на внедрение в практику большого количества его аналогов, препарат продолжает использоваться в составе схем моно- и полихимиотерапии, а теоретическая база, которая лежит в основе поиска новых путей повышения эффективности 5-ФУ, продолжает расширяться [1]. Как известно, 5-ФУ не является действующим веществом, а лишь предшественником активных метаболитов. Одним из важнейших путей активации 5-ФУ является присоединение остатка пентозы под действием пиримидиннуклеозидфосфорилаз: тимидинфосфорилазы (ТФ) и уридинфосфорилазы (УФ) [4, 10].

Исследования последних лет фокусируются на механизмах резистентности клеток к действию 5-ФУ, при этом акцент поставлен на изучение ферментативной составляющей метаболизма препарата как предиктора его эффективности и безопасности [6, 7]. Однако для реализации эффектов 5-ФУ необходимым условием является наличие в клетках не только ферментов его активации, но и достаточное количество метаболитов – субстратов данных ферментов. При активации 5-ФУ с помощью ТФ или УФ таким субстратом является пентозо-1-фосфат.

Изомеризация рибозо-5-фосфата в рибозо-1-фосфат в клетках человека практически не происходит [9], следовательно, пентозо-фосфатный цикл не является основным источником рибозильного остатка для превращения 5-ФУ в нуклеозид под действием ТФ или УФ. В таком случае источником пентозо-1-фосфата для активации 5-ФУ могут быть нуклеозиды как природного, так и синтетического происхождения.

Фармакологическая модуляция метаболизма 5-ФУ за счет стимуляции присоединения пентозы обеспечивает повышение его клинической эффективности. Так, одним из методов потенцирования эффектов 5-ФУ является его применение совместно с различными синтетическими нуклеозидами, выступающими в качестве источников рибозильного остатка для усиления активации 5-ФУ [5]. В то же время, 5-ФУ, используемый без каких-либо модуляторов активности, превращается в активные метаболиты за счет природных ко-субстратов, содержащихся в физиологических концентрациях в клетках, в том числе за счет нуклеозидов – доноров пентозы.

Целью настоящего исследования был поиск природных нуклеозидов, выступающих в качестве донора пентозофосфата для активации 5-ФУ в аденокарциноме и смежной с ней тканью желудка.

Рецензент: проф. Гайова Л.В.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данном исследовании в качестве источников пентозы для активации 5-ФУ рассматривали инозин, уридин и тимидин. Для достижения поставленной задачи использовали модельные системы *in vitro*, состоящие из вещества – источника пентозы и 5-ФУ – в эквимоллярных концентрациях, а также гомогената опухоли и смежной ткани желудка, содержащего необходимый набор ферментов для процесса активации 5-ФУ. Использовали ткани, иссеченные во время операции по удалению опухоли у пациентов с аденокарциномой желудка (n=10). Эксперимент повторяли в триплетах. В системе 1 в качестве источника пентозы использовали тимидин, в системе 2 – уридин, в системе 3 – инозин. Сразу после добавления гомогената к реакционной смеси, содержащей 5-ФУ и нуклеозид (в эквимоллярных концентрациях, растворитель – фосфатный буфер с pH=7,4, содержащий 1 мМ меркаптоэтанол), а также через 45 минут инкубации при 37°C реакцию останавливали путем добавления ацетонитрила. Смесь центрифугировали при 12000 g в течение 15 минут для осаждения белка, отбирали надосадочный слой и экстрагировали ацетонитрил хлороформом. В полученной смеси определяли концентрации метаболитов: 5-ФУ, тимидина, инозина, уридина, 5-фторуридина (5-ФУд), 5-фтор-2'-дезоксуридина (5-ФдУд), тимина, гипоксантина и урацила методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на хроматографе *Konikrom* (Испания) с обратнофазовой колонкой (250x4.6 mm, *YMC Europe GmbH*, Германия). В качестве элюента использовали 20 мМ раствор аммония хлорида с 2 % ацетонитрила. Концентрацию метаболитов рассчитывали по калибровочным графикам, построенным ранее по стандартным растворам этих веществ после вышеописанной пробоподготовки.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На рисунке 1 представлена диаграмма, типичная для всех использованных образцов ткани в системе 1 (5-ФУ+тимидин), которая отображала изменение концентрации метаболитов после инкубации с гомогенатами тканей пациента А. (45-я минута) по сравнению с начальным моментом наблюдения.

В обеих тканях имело место взаимодействие между 5-ФУ и тимидином по обмену дезоксирибозой с образованием эквимоллярного количества продуктов реакции – тимина и 5-ФдУд. В пробах с гомогенатами тканей других пациентов тенденция падения/прироста была аналогичной, отличались только абсолютные значения концентрации метаболитов.

Под действием ферментов опухолевой ткани у пациента А. концентрация 5-ФУ снизилась на $164,3 \pm 4,9$ мкмоль, при этом концентрация тимидина упала на $132,3 \pm 6,1$ мкмоль – изменения концентрации были близки к эквимоллярным. Прирост концентрации тимина и 5-ФдУд также был практически одинаков и составлял, соответственно, $100,6 \pm 3,7$ мкмоль и $108,6 \pm 4,6$ мкмоль.

В смежной ткани пациента А. снижение концентрации 5-ФУ составило $61,3 \pm 2,1$ мкмоль, уровень тимидина снизился на $34,5 \pm 3,8$ мкмоль. Отмечался близкий к эквимоллярному прирост концентрации тимина и 5-ФдУд – $22,1 \pm 1,7$ мкмоль и $23,3 \pm 2,3$ мкмоль, соответственно.

Для систем 2 и 3 тенденция изменения концентрации метаболитов во всех исследуемых образцах ткани также была одинаковой, отличались лишь абсолютные величины падения/прироста концентрации метаболитов между пациентами и величины прироста/падения концентрации метаболитов между типами тканей – опухолевой и смежной.

На рисунке 2 представлена диаграмма, отображающая изменение концентрации метаболитов в систе-

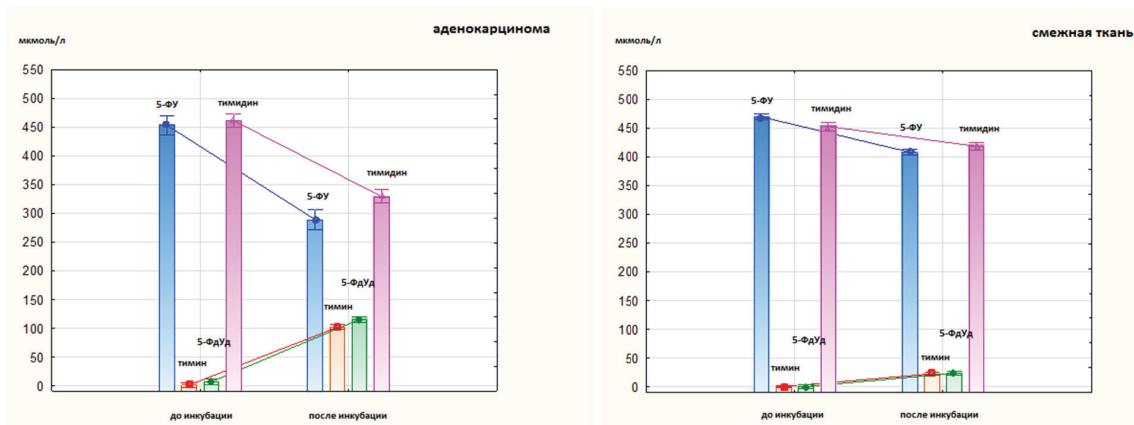


Рис. 1. Изменение концентрации метаболитов системы 1 при инкубации с гомогенатами аденокарциномы и смежной ткани желудка пациента А.

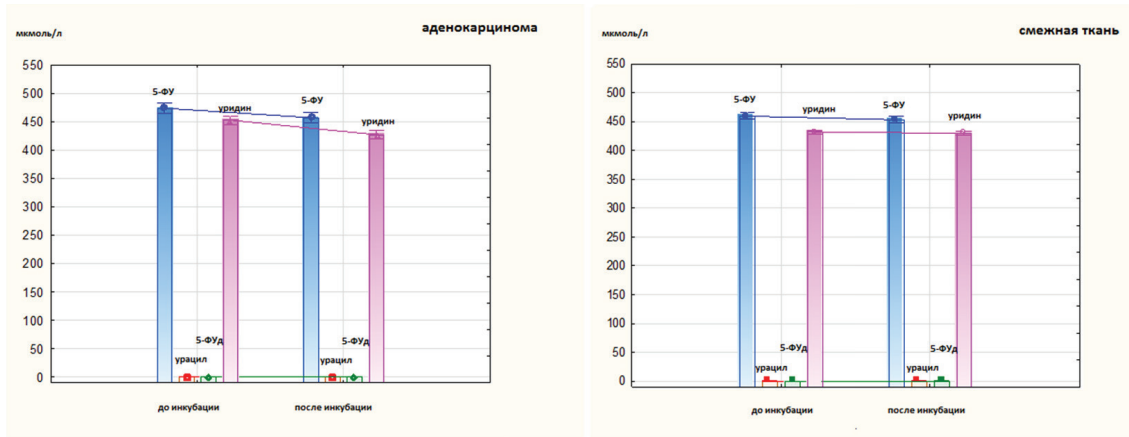


Рис. 2. Изменение концентрации метаболитов системы 2 при инкубации с гомогенатами опухолевой и смежной ткани желудка пациента А.

ме 2 (5-ФУ + уридин) при инкубации с гомогенатами тканей пациента А.

В присутствии уридина практически не происходило образования 5-ФУд из 5-ФУ в системах с гомогенатами аденокарциномы желудка и смежной ткани всех пациентов. Так, изменение концентрации 5-ФУд и урацила, если и происходило, то было не выше статистической погрешности используемого метода. В то же время отмечалось статистически значимое (при $p < 0,05$) снижение уровня исходных метаболитов – 5-ФУ и уридина во всех пробах.

На рисунке 3 представлена диаграмма, отображающая изменение концентрации метаболитов в системе 3 (5-ФУ + инозин) при инкубации с гомогенатами тканей пациента А.

В присутствии инозина практически не происходило образования 5-ФУд из 5-ФУ в системах с гомогенатами аденокарциномы желудка и смежной ткани всех пациентов. Так, во всех пробах отмечалось статистически значимое (при $p < 0,05$) снижение содержания 5-ФУ на 45-й минуте, однако прирост

продукта обмена рибозой – 5-ФУд – не определялся в пределах чувствительности используемого метода. В то же время, инозин расходовался как в системе с опухолевой, так и со смежной тканью желудка, с образованием продукта – гипоксантина. Падение концентрации 5-ФУ не превышало 25 % от падения уровня инозина.

Механизм реакций, протекающих в вышеописанных системах для пуриновых и пиримидиновых нуклеозидов, отличается по количеству этапов и по участвующим в этих процессах ферментах. Пуриновые нуклеозиды расщепляет фермент пури́н-нуклеозидфосфорилаза, под действием которого в системе с инозином образовывался гипоксантин и свободный рибозо-1-фосфат. Затем присоединение свободного рибозо-1-фосфата к 5-ФУ осуществляет фермент УФ, а также обладающая меньшей, нежели УФ, активностью в отношении рибозо-1-фосфата – ТФ [9].

В системах, содержащих пиримидиновые нуклеозиды, обе реакции – и расщепление нуклео-

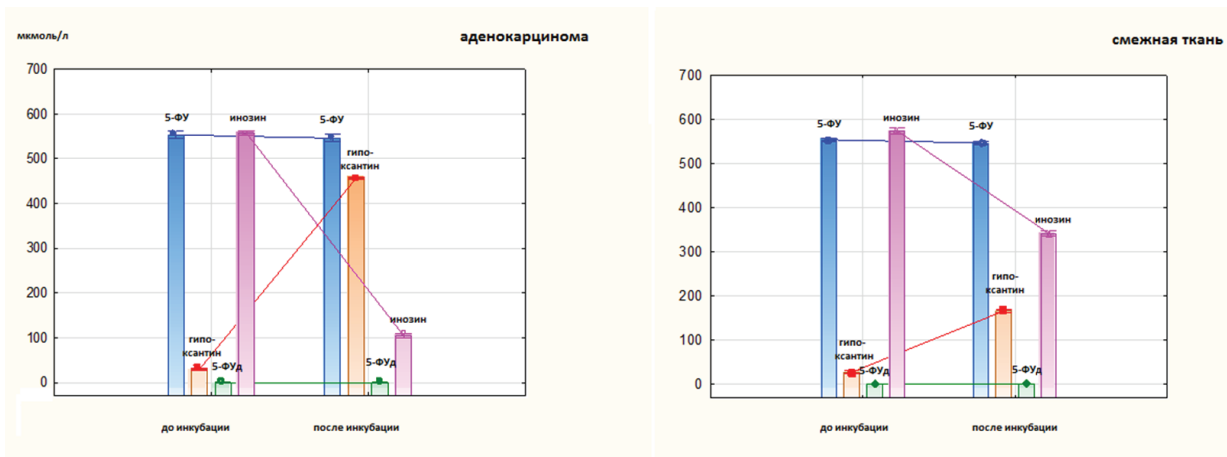


Рис. 3. Изменение концентрации метаболитов системы 3 при инкубации с гомогенатами опухолевой и смежной ткани желудка пациента А.

зида, и присоединение пентозо-1-фосфата к 5-ФУ – осуществляют пиримидиннуклеозидфосфорилазы – ТФ и УФ [9]. При этом ТФ обладает большей субстратной специфичностью к производным дезоксирибозы, а УФ, соответственно, – рибозы, хотя доказано [3], что оба фермента могут участвовать и в расщеплении тимидина, и в расщеплении уридина.

Система 1 содержала тимидин, который, в отличие от других используемых в данном исследовании нуклеозидов, является источником дезоксирибозо-1-фосфата. В этой системе реакция образования активной формы 5-ФУ протекала с заметной интенсивностью. При этом снижение концентрации исходных веществ (5-ФУ и тимидина), так же, как и прирост продуктов (5-ФдУд и тимина), был эквимолярным, а значит дезоксирибозо-1-фосфат, отщепляемый от тимидина, в полной мере присоединялся к 5-ФУ. Примечательно, что после инкубации с тимидином расход 5-ФУ на несколько порядков превышал таковой в присутствии уридина.

Поскольку отщепление дезоксирибозо-1-фосфата от тимидина катализирует преимущественно ТФ, то наблюдаемое в данном эксперименте явление активации 5-ФУ в присутствии тимидина обеспечивалось каталитической активностью этого фермента. Это, очевидно, связано с тем, что тимидинфосфорилаза обладает не только фосфорилазной, а и трансферазной активностью, то есть способностью переносить дезоксирибозильный остаток с одного пиримидинового основания на другое. Для ТФ характерна гиперэкспрессия в опухоли в сравнении со здоровой тканью [2], с чем связана большая скорость реакции обмена дезоксирибозой между двумя пиримидиновыми азотистыми основаниями в опухоли, чем в злокачественно нетрансформированной ткани. В данном эксперименте было показано, что в системе 3 накопление продуктов – тимина и 5-дФУд – в опухоли было в среднем на 30 % ($p < 0,05$) выше, чем в смежной ткани.

Таким образом, активация 5-ФУ за счет дезоксирибозы тимидина в аденокарциноме желудка происходит существенно эффективнее, чем в здоровых тканях. Следовательно, 5-ФУ уменьшает запасы тимидина в клетке, причем в опухолевой ткани этот процесс происходит быстрее, чем в смежной – падение тимидина в системе с гомогенатом смежной ткани составляло в среднем 25 % от этого показателя для аденокарциномы.

Как известно, тимидин используется клетками для запасного пути синтеза тимидиловых нуклеотидов, причем именно интенсивно пролиферирующие ткани преимущественно используют такой «короткий» путь для синтеза компонентов ДНК [2]. Соответственно, снижение уровня тимидина в клетке будет приводить к уменьшению концентрации дТМФ, дТДФ и дТТФ.

Традиционным является представление о 5-ФУ как о предшественнике активных метаболитов, которые угнетают клеточный рост за счет нескольких эффектов: конкурентного ингибирования тимидилатсинтазы, путем инкорпорирования в ДНК или встраивания в РНК [8]. На основании вышеизложенных результатов можно утверждать, что при поступлении 5-ФУ в опухолевую клетку в количестве, значительно превышающем физиологические концентрации нуклеозидов, он непосредственно взаимодействует с тимидином, превращаясь в свою активную форму, и, побочно, истощает пул дТТФ, необходимого для синтеза ДНК. Такое влияние 5-ФУ является альтернативным общепризнанным механизмам действия этого препарата, которое он оказывает напрямую, без дополнительной биотрансформации в активные метаболиты. С точки зрения химиотерапии 5-ФУ, описанные явления «полезны» по двум причинам: в опухолевой клетке более интенсивно, чем в нормальных клетках, образуются активные метаболиты 5-ФУ, а также нарушается клеточный цикл из-за отсутствия необходимого субстрата для синтеза ДНК.

В системе 2, где в качестве источника рибозо-1-фосфата использовали уридин, не наблюдалось накопления ни 5-ФУд, ни урацила. При этом и в системе 2, и в системе 3 после периода инкубации незначительное снижение концентрации исходных метаболитов (5-ФУ, уридина, инозина) имело место, по-видимому, за счет действия других ферментов обмена этих веществ, продукты которых используемый метод регистрировать не позволял.

Реакцию обмена рибозой между 5-ФУ и уридином катализирует уридинфосфорилаза. В ксенографтных модельных экспериментах было показано, что активность этого фермента является одним из определяющих факторов скорости включения метаболитов 5-ФУ в структуру нуклеиновых кислот [4]. В данном исследовании в системе 2 реакция не протекала в среде с избытком субстратов реакции, следовательно, активность УФ и в опухоли, и в смежной ткани желудка была низкая, практически отсутствовала. Известно [5], что экспрессия УФ как в опухолевой, так и нормальной тканях при раке различной локализации ниже экспрессии ТФ. Результаты данного исследования свидетельствуют также и о существенном, составляющем несколько порядков, различии в трансферазной активности этих двух ферментов. Соответственно, ожидаемой активации 5-ФУ за счет переноса рибозы с уридина происходить не будет.

Описанный выше эффект 5-ФУ по истощению уровня тимидина при введении 5-ФУ в случае с уридином вряд ли имел бы место, а, значит, 5-ФУ не должен изменять профиль уридиловых нуклеотидов по этому механизму.

Подобное явление отмечалось и в системе 3, со-

державної 5-ФУ і инозин. Пуринові нуклеозиди можуть служити джерелами рибози для перетворення 5-ФУ [9]. Однак, як відзначалося вище, шлях активації 5-ФУ в присутності пуринових нуклеозидів складніше, ніж в разі з пиримідинами і включає декілька етапів. Так, аденозин може вступити на цей метаболічний шлях лише після перетворення в инозин під дією фермента аденозіндезамінази. Далі відбувається відщеплення рибозо-1-фосфату від инозину з допомогою пуриноклеозидфосфорилази з утворенням гіпоксантина. Очевидно, що в системі 3 ця реакція протікала – це підтверджено накопленням гіпоксантина. Факт накоплення гіпоксантина дає підстави стверджувати, що в системі 3 відбувається розщеплення инозину з утворенням вільного рибозо-1-фосфату. Однак приєднання пентозофосфату до 5-ФУ не відбувалося, оскільки прироста продукту 5-ФУд не спостерігали при тому, що субстратів для цієї реакції було надлишок. Звідси випливає, що присутні в тканині аденокарциноми і сусідній тканині шлунка ферментні системи не можуть забезпечити активацію 5-ФУ за рахунок вільного рибозо-1-фосфату. Ймовірно, це пов'язано з відсутністю або малою активністю УФ, що узгодилося з результатами по обміну рибозою в системі 2.

ВИВОДИ

Встановлено, що перетворення 5-ФУ в нуклеозид ферментними системами аденокарциноми і сусідній з нею тканині шлунка здійснюється за рахунок приєднання дезоксирибози тимідину, а не рибози уридину і инозину. Це явище призводить до виснаження внутрішньоклітинного пула тимідилових нуклеотидів, що вносить свій внесок в загальний цитотоксичний ефект 5-ФУ. Отримані результати свідчать про те, що тимідин здатний потенціювати ефект 5-ФУ, тому перспективним напрямком є розробка нових лікарських форм, що містять синтетичні аналоги тимідину в поєднанні з 5-ФУ.

Конфлікт інтересів. Авторі заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може вплинути на результати статті.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Aguado C. Should capecitabine replace 5-fluorouracil in the first-line treatment of metastatic colorectal

cancer? [Text] / C. Aguado, B. Garcia-Paredes, M.J. Soltelo // World J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20, No. 20. – P. 6092-6101.

2. Bronckaers A. The dual role of thymidine phosphorylase in cancer development and chemotherapy [Text] / A. Bronckaers, F. Gago, J. Balzarini [et al.] // Med Res Rev. – 2009. – Vol. 29, No. 6. – P. 903-953.
3. Cao D. Differential expression of uridine phosphorylase in tumors contributes to an improved fluoropyrimidine therapeutic activity [Text] / D. Cao, A. Ziemba, J. McCabe [et al.] // Mol Cancer Ther. – 2011. – Vol. 10, No. 12. – P. 2330-2339.
4. Kobayashi Y. Enzymatic activities of uridine phosphorylase and thymidine phosphorylase in normal and cancerous uterine cervical tissues [Text] / Kobayashi Y., Wada Y., Ohare F. [et al.] // Hum. Cell – 2007. – Vol. 20 No. 4. – P. 107-110.
5. Matsumoto Y. Synergistic enhancement of 5-fluorouracil cytotoxicity by deoxyuridine analogs in cancer cells [Text] / Y. Matsumoto, V. Rodriguez, T.A. Whitford [et al.] // Oncoscience. – 2015. – Vol. 2, No. 3. – P. 272-284.
6. Scartozzi M. 5-Fluorouracil pharmacogenomics: still rocking after all these years? [Text] / M. Scartozzi, E. Maccaroni, R. Giampieri // Pharmacogenomics. – 2011. – Vol. 12, No. 2. – P. 251-265.
7. Shiqueta K. Evaluation of 5-fluorouracil metabolic enzymes as predictors of response to adjuvant chemotherapy outcomes in patients with stage II/III colorectal cancer: a decision-curve analysis [Text] / K. Shiqueta, Y. Ishii, H. Hasegawa [et al.] // World J Surg. – 2014. – Vol. 38, No. 12. – P. 3248-3256.
8. Thorn C. PharmGKB summary: fluoropyrimidine pathways [Text] / C. Thorn, S. Marsh, M. Carrillo [et al.] // Pharmacogenet. Genomics – 2011. – Vol. 21, No. 4. – P. 237-242.
9. Tozzi M. G. Pentose phosphates in nucleoside interconversion and catabolism [Text] / M. G. Tozzi, M. Camici, L. Mascia, F. [et al.] // FEBS J. – 2006. – Vol. 273, No. 6. – P. 1089-1101.
10. Wang W. B. Recent studies of 5-fluorouracil resistance in pancreatic cancer [Text] / W. B. Wang, Y. Yang, Y. P. Zhao [et al.] // World J Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20, No. 42. – P. 15682-15690.

Отримано: 5.03.15.

ПОШУК ДЖЕРЕЛ ПЕНТОЗОФОСФАТУ ДЛЯ АКТИВАЦІЇ 5-ФТОРУРАЦИЛУ В АДЕНОКАРЦИНОМІ ТА СУМІЖНІЙ ТКАНИНІ ШЛУНКА

Зяблицев С.В., Хомутов Є.В., Сташкевич М.А.

Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця, Київ, Україна

Актуальність. Для активації 5-фторурацилу під впливом ферментів запасного шляху синтезу піримідинових нуклеотидів – тимідинфосфорилази та уридинфосфорилази необхідними є різні ко-субстрати – джерела пентозофосфату.

Мета: пошук природних нуклеозидів, що є донорами пентозофосфату для активації 5-фторурацилу в аденокарциномі та суміжній з нею тканині шлунка.

Матеріали і методи. Було використано модельні системи *in vitro*, що містили нуклеозиди (тимідин, уридин та інозин) в якості донорів пентози, 5-фторурацил та гомогенати аденокарциноми та суміжної тканини шлунка. До і після інкубації проб з гомогенатом тканини визначали концентрацію субстратів і продуктів реакції обміну рибозою методом вискоєфективної рідинної хроматографії.

Результати. У модельній системі реакція обміну дезоксирибозою перебігає відносно інтенсивно: відмічається статистично значиме (при $p < 0,05$) зниження концентрації вихідних речовин, а також еквімолярне накопичення продуктів реакції – 5-фтор-2'-деоксиуридину та тиміну. У середньому дельта концентрації тимідину складала 97% від дельти 5-фторурацилу, для тиміну цей показник складав 76%, для 5-фтор-2'-деоксиуридину – 78%. У модельних системах з уридином та інозином реакції обміну рибозою не відбувалися – накопичення продуктів не відмічалось, незважаючи на статистично значиме (при $p < 0,05$) зниження концентрації субстратів реакції.

Висновки. Встановлено, що перетворення 5-ФУ на нуклеозид при дії ферментних систем аденокарциноми та суміжної з нею тканини шлунка здійснюється за рахунок приєднання дезоксирибози тимідину, а не рибози уридину та інозину.

Ключові слова: 5-фторурацил, пентозофосфат, аденокарцинома шлунка, тимідин, уридин, інозин

THE SEARCH OF PENTOSEPHOSPHATES DONORS FOR THE ACTIVATION OF 5-FLUOROURACIL IN THE GASTRIC ADENOCARCINOMA AND NORMAL ADJACENT TISSUE

Ziablitsev S., Khomutov E., Stashkevych M.

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Actuality. The co-substrates – donors of pentosephosphates are essential for the activation of 5-fluorouracil under the action of enzymes of nucleotides “salvage” pathway – thymidine phosphorylase and uridine phosphorylase.

The **aim** of the present study was to find which of the natural occurring nucleosides may serve as pentosephosphate donors for the activation of 5-fluorouracil in the gastric adenocarcinoma and normal adjacent tissue.

Material and methods: the *in vitro* model systems containing nucleosides (thymidine, uridine, inosine) as pentose donors, 5-fluorouracil and homogenates of adenocarcinoma and adjacent tissue were used. The concentration of substrates and products of ribose ex-change reaction was determined using high performance liquid chromatography before and after the incubation of the samples with the abovementioned model systems.

Results: in the model system with thymidine there was both significant ($p < 0,05$) decrease of the initial substances concentration and equimolar accumulation of the reaction products (5-fluoro-2'-deoxyuridine and thymine) observed. In the model systems with uridine no ribose ex-change reaction was evidenced – there was no accumulation of products despite the significant ($p < 0,05$) decrease of the substrates concentration. The mean decrease of thymidine concentration was 97% of 5-fluorouracil loss, for thymine this value was 76 %, for 5-fluoro-2'-deoxyuridine – 78 %.

Conclusion. It was stated that the transformation of 5-fluorouracil to the nucleoside with the help of enzymatic systems of gastric adenocarcinoma and normal adjacent tissue occurs due to the addition of 2'-deoxyribose of thymidine but not ribose of uridine and inosine. This leads to the depletion of the intracellular pool of thymidilate that may contribute to the general cytotoxic effect of 5-fluorouracil.

Keywords: 5-fluorouracil, pentosephosphate, gastric adenocarcinoma, thymidine, uridine, inosine

МОРФОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ ГЛАВНЫХ КЛЕТОК СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА КРЫС ПОСЛЕ СОВМЕСТНОГО ВВЕДЕНИЯ ЗОЛЕДРОНАТА И ГИДРОКОРТИЗОН АЦЕТАТА

Кондаурова А.Ю.

*Национальный медицинский университет А.А. Богомольца, Киев, Украина
anna.kondaurova@gmail.com*

Актуальность. Известны побочные эффекты бисфосфонатов, которые применяются в клинической практике. Они раздражают слизистую оболочку желудка и приводят к возникновению язвенных дефектов. Но недостаточны сведения об ультраструктурных изменениях в клетках слизистой оболочки желудка.

Цель – изучить влияние бисфосфоната 5-го поколения золедроновой кислоты и её комбинации с гидрокортизон ацетатом на структуру главных клеток слизистой оболочки желудка крыс в разные сроки введения.

Материалы и методы. Проведено морфометрическое исследование цитоплазмы главных клеток слизистой оболочки желудка крыс. Использованы электронномикроскопический и морфометрический методы.

Результаты. Независимо от срока эксперимента в цитоплазме главных клеток уменьшалась площадь секреторных гранул (как низкой, так и средней электронной плотности), на ранних сроках показатель площади секреторных гранул уменьшался на 23 % и 23% в сравнении с группой контроля, на поздних сроках эксперимента – на 86 % и 89 %, соответственно. Комплекс Гольджи занимал незначительную площадь в цитоплазме главных клеток и состоял из плотно упакованных цистерн, окруженных небольшим количеством микропузырьков. Зрелые секреторные гранулы отсутствовали. На 30 сутки после введения комбинации препаратов в главных клетках наблюдались признаки набухания митохондрий в цитоплазме, было увеличено количество лизосом. Снижалось количество крист в митохондриях, нарушалась их правильная ориентация. Деструктивные изменения в главных клетках достигали максимальной выраженности на 90 сутки эксперимента. Общая площадь митохондрий в цитоплазме уменьшалась на ранних и поздних сроках эксперимента на 30 % и 62 %, соответственно.

Выводы. Независимо от срока совместного введения гидрокортизона и золедроната, главные glanduloциты находились в пониженном функциональном состоянии, на это указывало: уменьшение общей площади секреторных гранул как средней, так и низкой электронной плотности, уменьшение площади комплекса Гольджи, редукция профилей эндоплазматической сети.

Ключевые слова: митохондрия, комплекс Гольджи, секреторные гранулы.

Препараты группы бисфосфонатов широко применяются в клинической практике. Однако при их применении отмечались побочные эффекты со стороны различных органов и систем, в том числе со стороны желудочно-кишечного тракта [1, 2, 3, 5]. Ризедронат, аледронат и др. раздражают слизистую оболочку желудка и предрасполагают к возникновению язвенных дефектов, что неоднократно подтверждалось в эксперименте на животных. Несмотря на многочисленные клинические исследования данной группы препаратов, в доступной литературе мало сведений об изменениях, происходящих на ультраструктурном уровне клеток слизистой оболочки желудка (СОЖ), не проводилось морфометрическое исследование glanduloцитов СОЖ. Все это обуславливает актуальность изучения процессов, происходящих на субклеточном уровне в главных клетках СОЖ.

Цель настоящего исследования – изучить влияние бисфосфоната 5-го поколения золедроновой кислоты и её комбинации с гидрокортизон ацетатом

на структуру главных клеток СОЖ крыс в разные сроки введения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперимент проведен на 125 белых половозрелых крысах-самцах массой 200-250 г. В зависимости от действующих агентов животных разделили на три группы. Первую группу (n=32) составили крысы, получавшие внутривентриально золедроновую кислоту. Вторую группу (n=31) составили крысы, получавшие гидрокортизон в чистом виде. Крысы, которые получали золедроновую кислоту в комбинации с гидрокортизоном, составили третью группу (n=32). Контрольные животные, получавшие физиологический раствор хлорида натрия – четвертую группу (n=30). По срокам наблюдения все животные каждой группы были распределены на 30 и 90 суток.

Крысы первой группы получали препарат, который относится к 5 поколению бисфосфонатов, «Зомета» (золедроновая кислота) производства *Novartis*

Рецензент: проф. Хайтович М.В.

Pharma AG, Basel, Switzerland (регистрационный номер в Украине № P.06.01./03.164, серийный номер 993 931.44-983/20 es). Препарат вводился 1 раз в 30 суток в дозе 0,362 мг/кг массы тела. Крысы второй группы получали гидрокортизон. В эксперименте применялась стандартная ампулярная 2,5 % суспензия гидрокортизона (серия №1720403 производства ВАТ «Фармак», г. Киев, регистрационный номер Р № UA/3288/01/01). Гидрокортизон вводился внутримышечно один раз в неделю в течение 30 суток в дозе 5,443 мг/кг. Крысы третьей группы получали золедоновую кислоту в комбинации с гидрокортизоном ацетатом. Препараты вводились по схемам, описанным выше. Животным четвертой группы вводили внутрибрюшинно эквивалентное по объему количество физиологического раствора.

Крыс содержали в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей. По истечении сроков эксперимента эвтаназию животных осуществляли путем декапитации под эфирным наркозом.

Для электронно-микроскопического исследования кусочки фундального и пилорического отделов слизистой оболочки желудка размером 1 мм³ погружали вначале в глутаральдегидный фиксатор, по методике Тарановского, на 24 часа. Потом – в 1 % тетраоксид осмия, по методике Палады, на 1 час. После дегидратации в этаноле возрастающей концентрации и абсолютном ацетоне, материал заливали смесью эпоксидных смол (эпон-аралдит). Полимеризацию проводили в течение 36 часов при 60°C. Ультратонкие срезы изготавливали на ультрамикротоме УМТП-4 Сумского производственного объединения «Электрон» (Украина), контрастировали в растворе уранилацетата и цитрате свинца, по методике Рейнольдса, и просматривали в электронном микроскопе ЭМ-125 того же объединения при ускоряющем напряжении 75 кВ. Изучаемый материал документировали в виде негативных и позитивных фотоотпечатков.

Для главных клеток определяли: общую площадь секреторных гранул низкой электронной плотности (S_{гнп}), общую площадь секреторных гранул средней электронной плотности (S_{гсп}), площадь комплекса Гольджи (S_{кг}), общую площадь митохондрии в цитоплазме (S_м).

Цифровые изображения электронных микрофотографий записывали на CD-диски, потом их обрабатывали с помощью программы «*Morpholog*», разработанного на кафедре нормальной анатомии Луганского государственного медицинского университета [4]. Морфометрические данные экспортировались в программу Excel для дальнейшей статистической обработки и хранения, достоверной считалась вероятная погрешность менее 5 % (p<0,05).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Независимо от срока эксперимента, в цитоплазме главных клеток происходило снижение площади секреторных гранул, как низкой, так и средней электронной плотности (рис. 1).

Так, общая площадь секреторных гранул низкой электронной плотности на 30 сутки эксперимента составляла 184,2±6,7 мкм², в группе контрольных животных – 239,91±8,49 мкм², отличие составило 23 % (p<0,05) по отношению к группе животных, получавших гидрокортизон – 32 % (p<0,05).

Общая площадь гранул средней электронной плотности при введении гидрокортизона в комбинации с золедоновой кислотой на 30 сутки равнялась 156,13±7,63 мкм², это соответствовало понижению на 49 % (p<0,05) по отношению к контролю и на 57 % (p<0,05) по отношению к крысам, получавшим гидрокортизон в чистом виде (рис. 1).

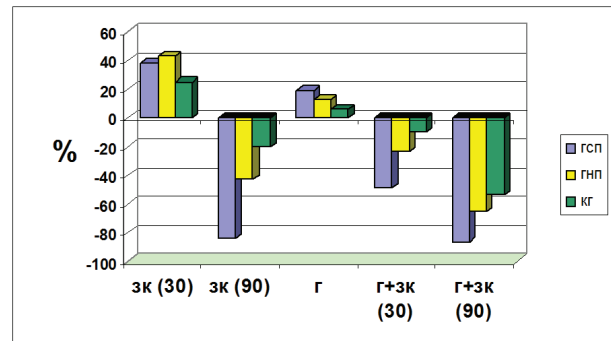


Рис. 1. Изменение общей площади секреторных гранул средней (GСП) и низкой (GНП) электронной плотности, площади комплекса Гольджи (КГ) в цитоплазме главных клеток при различных схемах и сроках (30 и 90 суток) введения гидрокортизона (Г) и золедоновой кислоты (ЗК).

Комплекс Гольджи занимал незначительную часть цитоплазмы главных клеток, состоял из плотно упакованных цистерн, окруженных небольшим количеством микропузырьков. В его области отсутствовали зрелые секреторные гранулы. Общая площадь комплекса Гольджи достоверно не отличалась от показателей контроля, равнялась 14,9±1,6 мкм² (табл. 1). В большей части главных glanduloцитов отмечена редукция профилей гранулярной и агранулярной эндоплазматической сети.

На 30 сутки после введения препаратов во многих главных glanduloцитах наблюдались митохондрии с признаками набухания, в цитоплазме увеличивалось число лизосом. Количество крист уменьшено, нарушена их правильная ориентация. Общая площадь митохондрий в цитоплазме главных клеток равнялась 100,64±4,58 мкм², в сравнении с аналогичными показателями из группы контроля и

Таблица 1

Морфометрические показатели ультраструктуры главных glanduloцитов СОЖ половозрелых крыс, получавших гидрокортизон в комбинации с золедроновой кислотой

Показатели	Сроки эксперимента			
	контроль	30 суток	контроль	90 суток
S _м , мкм ²	143,49±7,06	100,64±4,58*#	140,98±12,3	54,27±4,63*#
S _{гсп} , мкм ²	304,47±6,5	156,13±7,63*#	302,46±10,9	41,67±2,1*#
S _{гнп} , мкм ²	239,91±8,49	184,2±6,7*#	237,97±8,5	82,7±2,86*#
S _{кг} , мкм ²	16,47±2,37	14,9±1,6	15,84±3,8	7,68±0,94*#

Примечание: * - p<0,05 в сравнении с контролем, # - p<0,05 в сравнении с группой, получавшей гидрокортизон.

из группы животных, получавших гидрокортизон, это соответствовало понижению на 30 % и 26 %, соответственно (p<0,05) (табл. 1).

Деструктивные изменения в главных glanduloцитах достигают максимальной степени выраженности при введении гидрокортизона совместно с золедроновой кислотой на 90 сутки эксперимента.

В цитоплазме главных glanduloцитов содержится мало секреторного материала. Ультраструктурный и морфометрический анализы на 90 сутки эксперимента показали уменьшение в цитоплазме главных клеток площади, занимаемой секреторными гранулами как средней, так и низкой электронной плотности до 41,67±2,1 мкм² и 82,7±2,86 мкм², соответственно. Общая площадь секреторных гранул средней электронной плотности, в сравнении с группой контроля и животных, получавших гидрокортизон, уменьшалась на 86 % (p<0,05) и 89 % (p<0,05); общая площадь гранул низкой электронной плотности – на 65 % (p<0,05) и 69 % (p<0,05), соответственно. Одновременно с изменениями общей площади секреторных гранул наблюдалось расширение профилей эндоплазматической сети, вакуолизация ее канальцев, в которых видно вещество умеренной электронной плотности. Общая площадь, занимаемая комплексом Гольджи в цитоплазме (7,68±0,94 мкм²), по отношению к группе контрольных животных уменьшалась на 53 % (p<0,05), в сравнении с аналогичным показателем группы, получавшей гидрокортизон – на 56 % (p<0,05) (рис. 1).

Число митохондрий в цитоплазме уменьшено. Митохондрии структурно-неполноценные с очаговым просветлением матрикса, уменьшенным количеством крист. Нарушена структурная организация крист. Общая площадь митохондрий 54,27±4,63 мкм², в то время как в группе интактных животных 143,49±7,06 мкм², разница составляла 62 % (p<0,05); аналогичный показатель в группе животных, получавших гидрокортизон в чистом виде, равнялся 135,8±9,34 мкм², отличался на 60 % (p<0,05).

В цитоплазме многих главных клеток обнаруживаются в большом количестве миелоноподобные фигуры, крупные аутофагосомы.

Значительно увеличивается число лизосом. Некоторые лизосомы находились в контакте с мито-

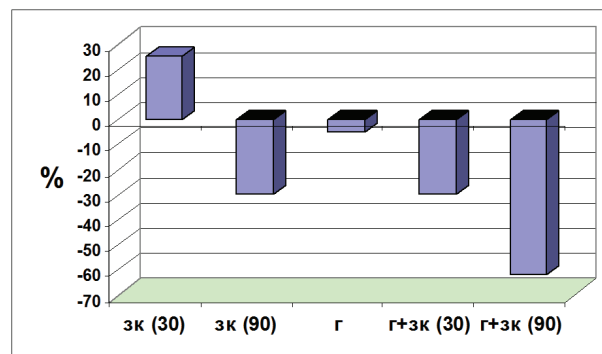


Рис. 2. Изменение общей площади митохондрий в цитоплазме главных клеток при различных схемах и сроках (30 и 90 суток) введения гидрокортизона (Г) и золедроновой кислоты (ЗК).

хондриями. Отмечена дестабилизация мембран лизосом, вследствие чего, возможно, происходила активация лизосомальных ферментов. В конечном итоге, это приводило к повсеместному разрушению наружных мембран митохондрий. Отмечалось образование конгломератов из митохондрий и других органелл.

Ультраструктурный и морфометрический анализы позволили определить, что, независимо от срока совместного введения гидрокортизона и золедроновой кислоты, главные glanduloциты находились в пониженном функциональном состоянии, на это указывало: уменьшение общей площади секреторных гранул как средней, так и низкой электронной плотности, уменьшение площади комплекса Гольджи, редукция профилей эндоплазматической сети. На 90 сутки после введения препаратов многие главные glanduloциты были деструктивно изменены, об этом свидетельствовали: дезорганизация крист и просветление матрикса митохондрий с уменьшением их общей площади, увеличение числа лизосом, дестабилизация лизосомальных мембран.

ВЫВОДЫ

Независимо от срока совместного введения гидрокортизона и золедроната, главные glanduloциты находились в пониженном функциональном состоянии, на это указывало: уменьшение общей площа-

ди секреторных гранул как средней, так и низкой электронной плотности, уменьшение площади комплекса Гольджи, редукция профилей эндоплазматической сети.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Взаимосвязь протеолитических и морфологических изменений слизистой оболочки при экспериментальной язве желудка [Текст] / Л.В. Анисимова, А.В. Кубышкин, П.Ф. Семенец и др. // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2011. – Т. 1, № 1. – С. 8-12.
2. Зак М.Ю. Вплив токсигенних штамів *H. Pylori* на морфологічні зміни в слизовій оболонці шлунка у пацієнтів з хронічним атрофічним гастритом [Текст] / М.Ю. Зак // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 5 (55). – С. 37-42.
3. Леонтьева Н.И. Морфологические изменения слизистой оболочки антрального и фундального отделов желудка при хеликобактерном гастрите [Текст] / Н.И. Леонтьева // – Морфологические ведомости. – 2011. – № 2. – С. 66-72.
4. Овчаренко В.В., Маврич В.В. Комп'ютерна програма для морфометричних досліджень «Morphology» [Текст] / Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 9604 Україна, дата реєстрації 19.03.2004
5. Фадеенко Г.Д. Лекарственные поражения желудка [Текст] / Г.Д. Фадеенко // Здоров'я України. – 2012. – № 3. – С.14-16

Отримано: 07.04.15.

МОРФОМЕТРИЧНИЙ АНАЛІЗ СТАНУ ГОЛОВНИХ КЛІТИН СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКУ ЩУРІВ ПІСЛЯ СПІЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ ЗОЛЕДРОНАТУ І ГІДРОКОРТИЗОН АЦЕТАТУ

Кондаурова Г.Ю.

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

Актуальність. Відомі побічні ефекти бісфосфонатів, які застосовуються в клінічній практиці. Вони подразнюють слизову оболонку шлунку і призводять до виникнення виразкових дефектів. Але недостатні відомості про ультраструктурні зміни в клітинах слизової оболонки шлунку.

Мета: дослідити вплив бісфосфоната 5-го покоління золедронові кислоти та її комбінації з гідрокортизоном ацетатом на структуру головних клітин слизової оболонки шлунку щурів у різні терміни введення.

Матеріали і методи. Проведено морфометричне дослідження цитоплазми головних клітин слизової оболонки шлунка щурів. Використані електронномікроскопічний і морфометричний методи.

Результати. Незалежно від терміну експерименту, в цитоплазмі головних клітин зменшувалася площа секреторних гранул (як низької, так і середньої електронної щільності). Комплекс Гольджи займав незначну площу в цитоплазмі головних клітин і складався з щільно упакованих цистерн, оточених невеликою кількістю мікропухирців. Зрілі секреторні гранули відсутні. На 30 добу після введення комбінації препаратів в головних клітинах спостерігалися ознаки набухання мітохондрій в цитоплазмі, була збільшено кількість лізосом. Знижувалася кількість крист в мітохондріях, порушувалася їх правильна орієнтація. Деструктивні зміни в головних клітинах досягали максимальної вираженості на 90 добу експерименту.

Висновок. Незалежно від терміну спільного введення гідрокортизону і золедронату, головні гландулоцити перебували в зниженому функціональному стані, на це вказувало: зменшення загальної площі секреторних гранул як середньої, так і низької електронної щільності, зменшення площі комплексу Гольджи, редукція профілів ендоплазматичної сітки.

Ключові слова: мітохондрія, комплекс Гольджи, секреторні гранули.

**MORPHOMETRIC ANALYSIS CONDITION OF THE CHIEF CELLS
OF RATS GASTRIC MUCOSA AFTER CO-ADMINISTRATION OF ZOLEDRONIC ACID
HYDROCORTISONE ACETATE**

Kondaurova A. Yu.

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Actuality. The side effects of bisphosphonates used in clinical practice are well known; they irritate the gastric mucosa and result in ulcer defects. However, there are still not enough data concerning the ultrastructural changes in the gastric mucosa cells.

Aim: to study the effect of zoledronic acid (5th generation bisphosphonate) and its combination with hydrocortisone acetate on the structure of the chief cells of the rats gastric mucosa at different periods of administration.

Material and methods. We have conducted the morphometric study of the chief cells cytoplasm of the rats gastric mucosa. We have used the methods of electron microscopy and morphometry.

Results. The area of secretory granules (both low and medium electron density) decreased in the chief cells cytoplasm irrespective of the experiment term; in the early stages the area of secretory granules ratio decreased by 23% and 23% compared to the control group, in the later stages of the experiment – 86% and 89% respectively. The Golgi complex occupied an insignificant part of the chief cells cytoplasm and consisted of densely packed cisterns surrounded by a small number of microbubbles. Mature secretory granules were absent. On the 30th day after the drug combination administration, the chief cells presented the signs of mitochondria swelling in the cytoplasm and increased number of lysosomes. The number of mitochondria cristae decreased and their correct orientation was impaired. The destructive changes in chief cell reached their maximum degree on the 90th day of the experiment. The total area of mitochondria in the cytoplasm decreased in the early and later stages of the experiment by 30 % and 62 % respectively.

Conclusion. Independently on the term of hydrocortisone and zoledronic acid co-administration, we observed the reduced functional state of the chief cells indicated by decreased total area of the secretory granules of both medium and low electron density, decreased area of the Golgi complex, and reduction of the endoplasmic reticulum profiles.

Key words: mitochondria, the Golgi apparatus, secretory granules.

КОРЕКЦІЯ АНТИОКСИДАНТАМИ ТА АНТИГІПОКСАНТАМИ МЕТАБОЛІЧНИХ І СТРУКТУРНИХ ЗМІН СЕРЦЯ ТА ЕРИТРОЦИТІВ ЗА КОРАЗОВОЇ МОДЕЛІ СУДОМНОГО СИНДРОМУ

*Колесова Н.А., Хайтович М.В., Аршиннікова Л.Л., Антоненко Л.І., Брюзгіна Т.С.,
Чухрай С.М., Литвиненко В.І., Сухарева Н.М., Жданова О.О.*

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна
nauka_ntmu@ukr.net*

Актуальність. Структурним підґрунтям становлення патології міокарда за моделювання коразолових судом є спазм міжм'язевих мікросудин та контрактурні зміни кардіоміоцитів, що обумовлює погіршення кровообігу і зменшення постачання кисню до кардіоміоцитів, їх гіпоенергетизм, порушення ліпідного метаболізму.

Мета – дослідити вплив курсового введення ламіктала, пірацетама та альфа-токоферола на стан енергетичного обміну та структури міокарда і еритроцитів у щурів з моделлю коразолових судом.

Матеріали і методи. Дослідження проведені на 26 щурах лінії Вістар масою 170-200 г. Тварини були розподілені на 4 групи: I групу склали інтактні щури (n=8), II групу – щури з моделлю коразолових судом (n=6), III групу – тварини з коразоловими судами на фоні попереднього курсового введення ламіктала (n=6), IV групу – щури з коразоловими судами на фоні попереднього поєднаного курсового введення ламіктала, пірацетама та альфа-токоферола (n=6).

Результати. Моделювання коразолової моделі судомного синдрому у щурів призводить до розвитку в серці контрактурних змін кардіоміоцитів, спазму міжм'язевих капілярів та інших патологічних змін, які формуються на фоні вірогідних зрушень енергетичного обміну і тканинної гіпоксії. Фармакологічна корекція протисудомним препаратом 3-го покоління ламікталом, а також антиоксидантами та антигіпоксантами роздільно і в комплексі забезпечує зменшення ступеня структурних та енергетичних змін в міокарді.

У тварин III групи, порівняно із тваринами II групи, був на 96 % вищим рівень АТФ, на 47 % – АМФ, на 57 % – сума аденілових нуклеотидів, на 63 % – індекс АТФ/АДФ. У щурів IV групи порівняно із тваринами III групи було вищим співвідношення АТФ/АДФ та вміст у жирнокислотному складі ліпідів серця олеїнової і арахідонової жирних кислот. Показник середнього значення суми поліненасичених жирних кислот у щурів IV групи ($51,7 \pm 1,8\%$) наближався до контрольних цифр ($55,8 \pm 1,3\%$), тоді як у щурів III групи був суттєво нижчим - ($47,6 \pm 1,6\%$).

Застосування трьох препаратів проявило протисудомний ефект, що позитивно вплинуло на стан осмотичної резистентності мембран еритроцитів.

Таким чином, використання курсового введення ламікталу та його комбінації з пірацетамом та альфа-токоферолом при коразолових судах є патогенетично обґрунтованим і клінічно доцільним.

Висновки: Застосування антиоксидантів та антигіпоксантів в комплексному лікуванні судомного синдрому дозволяє покращити ліпідний та енергетичний стан кардіоміоцитів та еритроцитів.

Ключові слова: коразоловий судомний синдром, антиоксиданти, антигіпоксанти, корекція, метаболізм, структура, серце, еритроцити.

Виникнення епілептичних нападів зумовлено спонтанною локальною або генералізованою нестабільністю мембран кіркових нейронів, що може бути спричинено успадкованими чи вторинно набутими особливостями метаболічних процесів: дисбалансом збуджувальних та гальмівних нейротрансмітерів [1].

Клінічним проявом епілептичного нападу є раптове виникнення судом, рухових, сенсорних, вегетовісцеральних розладів, які є наслідком надмірного гіперсинхронного розряду в нейронах головного мозку. Характеристика нападу залежить від локалізації цих змін [1].

В клініці для лікування епілепсії застосовують протисудомні засоби нового (3-го) покоління в мі-

німальних дозах з поступовим їх підвищенням. Разом з тим, оптимізація її лікування пов'язана з застосуванням фармпрепаратів, дія яких спрямована на основні патогенетичні ланцюги змін, що розвиваються.

Наші попередні дослідження показали, що структурним підґрунтям становлення патології міокарда за моделювання коразолових судом є поєднана зміна мікросудин та скоротливого міокарда з основним акцентом на розвиток контрактурних змін кардіоміоцитів та спазму міжм'язевих мікросудин, що обумовлює погіршення кровообігу і зменшення постачання кисню до робочих клітин [8]. Структурні зміни міокарда розвиваються на фоні енергетичних зсувів,

які гістохімічно виявляються вірогідним зниженням в кардіоміоцитах активності сукцинатдегідрогенази (СДГ) та підвищенням – лактатдегідрогенази (ЛДГ), що відображає розвиток в міокарді ознак тканинної гіпоксії. Біохімічно встановлено також зростання розпаду та зниження синтезу АТФ. Все це свідчить про наявність за відтворення коразолової моделі судомного синдрому гіпоенергетизму. Проведеними дослідженнями також встановлено, що у щурів за умов експериментальної моделі коразолових судом розвиваються мембранодеструктивні процеси, які виявляються підвищенням мембранної проникності еритроцитів в зв'язку із зниженням їх осмотичної резистентності. Паралельно в умовах відтворення коразолових судом розвивається зміна співвідношення насичених і ненасичених жирних кислот (ЖК) в серці та крові за рахунок зміни міристинової, пальмітинової ЖК, олеїнової ЖК та суми поліненасичених жирних кислот (ПНЖК), що може слугувати доказом порушення ліпідного метаболізму.

Таким чином, за моделювання коразолових судом виникає доцільність пошуку і проведення фармако-терапії, спрямованої на активацію енергетичного обміну.

Ламіктал (ламотриджин) – протиепілептичний препарат так званого третього покоління. Він має більш сприятливі фармакокінетичні характеристики і профілі безпеки, а також низький ризик лікарських взаємодій у порівнянні з антиконвульсантами першого покоління. Ламіктал застосовується більш ніж у 90 країнах, причому більш ніж у 70 – у лікуванні судомних станів у дітей та підлітків. Механізм дії ламікталу пов'язаний з блокуванням потенціалзалежних натрієвих каналів пресинаптичних мембран нейронів у фазі повільної інактивації та пригніченням надлишкового вивільнення глутамату – амінокислоти, що відіграє значну роль у розвитку епілептичного нападу. Багаторічне вивчення ламікталу, в т.ч. в мультицентрових міжнаціональних дослідженнях, дозволило охарактеризувати його як антиепілептичний засіб із широким спектром дії, ефективним при практично будь-яких типах нападів [2, 4, 6, 7, 9, 10].

Пірацетам є першим і визнаним в усьому світі класичним ноотропом, який діє на обмінні процеси, впливає на ряд функцій ЦНС, полегшує передачу інформації між півкулями головного мозку, стимулює передачу збудження в центральних нейронах. Він посилює у мозку синтез дофаміну, підвищує вміст норадреналіну. Препарат також збільшує кількість ацетилхоліну на синаптичному рівні і щільність холінорецепторів. З дії препарату не можна виключити ГАМК-ергічні елементи, незважаючи на те, що в ГАМК він не перетворюється. Препарат позитивно впливає на процеси обміну та кровообігу мозку, стимулює окислювально-відновні процеси, збільшує утилізацію глюкози, покращує регіонарний

кровообіг в ішемізованих ділянках мозку, збільшує енергетичний потенціал організму при участі АТФ та аденілатциклази. Оптимізація енергетичних процесів сприяє підвищенню стійкості ЦНС до гіпоксії та різних токсичних факторів. Пірацетам покращує інтегративну діяльність мозку, сприяє консолідації пам'яті, покращує процеси навчання. Застосовується в неврологічній, психіатричній та геронтологічній практиці [3].

Альфа-токоферолу ацетат (вітамін Е) – антиоксидант. Він захищає різні ендogenous речовини організму від окислення. Уповільнює перекисне окислення ліпідів, яке активується при багатьох захворюваннях. Бере участь у процесах тканинного дихання, біосинтезі гему та білків, обміні жирів, вуглеводів та інш. При дефіциті вітаміну Е розвиваються дистрофічні зміни у м'язах, підвищується проникність та ламкість капілярів, відмічаються дегенеративні процеси у нервовій тканині та ін. Препарат може підвищувати ефективність протисудомних засобів при епілепсії [5].

Мета дослідження – дослідити вплив попереднього курсового введення ламіктала, пірацетама та альфа-токоферола на стан енергетичного обміну та структури міокарда і еритроцитів у щурів з моделлю коразолових судом.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження проведені на 26 щурах лінії Вістар масою 170-200 г. Тварини були розподілені на 4 групи: I групу склали інтактні щури (n=8), II групу – щури з моделлю коразолових судом (n=6), III групу – тварини з коразоловими судомами на фоні попереднього курсового введення ламіктала (n=6), IV групу – щури з коразоловими судомами на фоні попереднього поєднаного курсового введення ламіктала, пірацетама та альфа-токоферола (n=6).

З метою моделювання судом коразол (пентілентразол, *Sigma*, США) вводили одноразово внутрішньочеревинно в дозі 80 мг/кг. За щурами спостерігали протягом 30 хвилин. Реєстрували тривалість латентного періоду, частоту виникнення і тривалість клоніко-тонічних судом.

Фармпрепарати вводили внутрішньочеревинно протягом двох тижнів до моделювання коразолових судом в дозах: ламіктал (10 мг/кг), альфа-токоферол ацетат (200мг/кг) і пірацетам (400 мг/кг).

Гістохімічне вивчення активності окисно-відновних ферментів в міокарді проводили на кріостатних зрізах свіжозамороженої тканини серця товщиною 10 мкм. Досліджували активність сукцинатдегідрогенази за Нахласом і співав., лактатдегідрогенази за Гессом, Скарпеллі і Пірсом, а також НАД-Н ДГ та НАДФ-Н ДГ за Фарбером. Активність ферментів вивчали напівкількісним методом.

Патоморфологічне та електронномікроскопічне дослідження проведене за загальноприйнятими методиками.

Рівень аденілових нуклеотидів (АН) у серці і нирках щурів визначали методом високовольтного електрофорезу на папері з наступною спектрофотометрією. На підставі отриманих даних розраховували показники, які характеризують стан енергетичного обміну: суму $АН=АТФ+АДФ+АМФ$, співвідношення $АТФ/АДФ$, аденілатний енергетичний заряд Аткинсона (АЕЗ) по формулі: $АТФ+1/2АДФ)/(АТФ+АДФ+АМФ)$; індекс фосфорилування (ІФ) = $АТФ/(АДФ+АМФ)$; порівняльний коефіцієнт ($K_{пор}$) = $(АТФ+АМФ)/АДФ$.

Вивчення жирнокислотного (ЖК) складу ліпідів тканини серця та крові проведено методом газорідної хроматографії. Було ідентифіковано 9 найбільш інформативних ЖК: С14:0 – міристинова, С15:0 – пентадеканова С16:0 – пальмітинова, С17:0 – маргарінова, С18:0-стеаринова, С18:1-олеїнова, С18:2 – лінолева, С18:3 – ліноленова, С20:4 – арахідонова. Отримані зразки тканин експериментальних тварин гомогенізували у фізіологічному розчині, після чого здійснювали газохроматографічний аналіз за методикою Яницької Л.В. та ін. Піки ЖК ідентифікували шляхом порівняння з часом утримання піків стандартних ЖК. Кількісну оцінку ЖК ліпідів проводили методом нормування площин піків метилових похідних ЖК та визначали їх вміст у відсотках.

Вірогідність отриманих результатів оцінювалася за t-критерієм Ст'юдента. Результати вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Всі дослідження проведені з урахуванням вимог «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та іншою метою» (м. Страсбург, 1986).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведені гістохімічні та патоморфологічні дослідження показали, що використання в якості

протисудомного препарату ламікталу призводить до помірного розширення просвітів спазмованих між'язевих капілярів, що обумовлює покращення трофіки міокарда. Слід також відмітити тенденцію до зниження ступеня та розповсюдженості контрактурних змін кардіоміоцитів всіх відділів серця. Зменшується і ступінь набряку скоротливого міокарда та між'язової сполучної тканини. Разом з тим зберігаються переважно локальні дистрофічні зміни кардіоміоцитів, з залишковими явищами перескорочення та розривів міофібрил. Такі структурні зміни виявляються на фоні тенденції до покращення енергетичного забезпечення функціональної активності кардіоміоцитів за рахунок підвищення активності як ферментів дихання і гліколізу, так і термінального окиснення (табл. 1).

Комбіноване застосування для фармакологічної корекції ламікталу α -токоферолу та пірацетаму не призвело до появи вірогідної різниці між показниками активності окисно-відновних процесів в кардіоміоцитах в групах порівняння, окрім вірогідного посилення активності ЛДГ, що свідчить про активність гліколітичних процесів на фоні тканинної гіпоксії. Структурні зміни міокарда всіх відділів серця тварин цієї групи мали невелику тенденцію до зменшення, але контрактурні зміни кардіоміоцитів виявлялись в багатьох клітинах. Ступінь васкуляризації міокарда дещо покращувався за рахунок вогнищового розширення просвітів між'язевих капілярів, але на меншому протязі, між у щурів, котрим вводили тільки ламіктал.

Таким чином, моделювання коразолової моделі судомного синдрому у щурів призводить до розвитку в серці контрактурних змін кардіоміоцитів, спазму між'язевих капілярів та інших патологічних змін, які формуються на фоні вірогідних зрушень енергетичного обміну і тканинної гіпоксії. Фармакологічна корекція протисудомним препаратом 3-го покоління ламікталом, а також антиоксидантами та антигіпоксантами роздільно і в комплексі забезпечує зменшення ступеня структурних та енергетичних змін в міокарді.

На ультраструктурному рівні за відтворення ко-

Таблиця 1

Гістохімічний показник активності окисно-відновних ферментів в міокарді щурів за моделювання коразолової моделі судомного синдрому та його фармакологічної корекції (M \pm m; P; одиниці активності)

Група	Ферменти		
	СДГ	ЛДГ	НАД-Н ДГ
I (n=8) – контроль	2,65 \pm 0,03	2,20 \pm 0,01	2,70 \pm 0,03
II (n=6) – коразол	2,25 \pm 0,02*	2,45 \pm 0,01*	2,55 \pm 0,02*
III (n=6) – ламіктал	2,55 \pm 0,02*	2,25 \pm 0,01**	2,65 \pm 0,02
IV (n=6) – ламіктал + α -токоферол + пірацетам	2,50 \pm 0,01	2,25 \pm 0,02**	2,60 \pm 0,02

Примітки: * - вірогідність ($p < 0,05$) порівняно з контролем;

** - вірогідність ($p < 0,05$) порівняно з коразолом без лікування.

Таблиця 2

Рівень аденілових нуклеотидів у серці щурів з моделлю коронарних судом та на фоні попереднього курсового введення ламіктала, пірацетама та альфа-токоферола (M±m, P)

Показники	Групи тварин			
	Інтактні тварини (n=8)	Коронарні судоми (n=6)	Коронарні судоми на фоні введення ламіктала (n=6)	Коронарні судоми на фоні терапії трьома препаратами (n=6)
АТФ, ммоль/кг	2,35±0,42	1,38±0,09*	2,71±0,41**	2,50±0,07**
АДФ, ммоль/кг	1,84±0,16	0,94±0,09*	1,00±0,03	0,61±0,07**
АМФ, ммоль/кг	1,47±0,15	0,62±0,06*	0,91±0,03**	0,44±0,02**
Сума, ммоль/кг	5,66±0,39	2,94±0,17*	4,62±0,45**	3,55±0,13**
АТФ/АДФ	1,30±0,13	1,61±0,18	2,63±0,37**	4,54±0,38**
АЕЗ Аткинсона	0,57±0,02	0,63±0,02	0,66±0,03	0,79±0,005**
ІФ	0,71±0,07	0,92±0,07	1,38±0,19**	2,44±0,12**
K _{пор}	2,19±0,21	2,35±0,30	3,54±0,37**	5,38±0,47**

Примітки: * - вірогідність (p<0,05) по відношенню до групи інтактних тварин;

** - вірогідність (p<0,05) по відношенню до групи щурів з моделлю коронарних судом.

разолової моделі в міокарді розвиваються зміни, що носять деструктивно-дистрофічний характер. Вони поширюються на скоротливий і енергетичний апарат кардіоміоцитів. При цьому скоротливий апарат зазнає деструктивних змін, в той час як в енергетичному апараті виникають дистрофічні та компенсаторно-приспосувальні реакції. Стан кардіоміоцитів пов'язаний з ушкодженнями в ендотеліальному вистеленні кровоносних мікросудин, де поширені процеси набряку та дистрофії.

Застосування ламікталу в значній мірі зменшує поширеність ділянок перескорочення міофібрил, але повністю не запобігає їх деструкції. Більш позитивно впливає ламіктал на кровоносні мікросудини, викликаючи збільшення їх просвітів, які були здебільшого звужені при судомному стані.

Комплексне застосування ламікталу, пірацетама та альфа-токоферолу найкраще позначається на ультраструктурі міокарду серця щурів. Більшість кардіоміоцитів мають структурно збережені міофібрили, організовані у типові саркомери, хоча і залишаються окремі, локальні ділянки контрактилі. Стан ядра, мітохондрій, гіперплазія саркоплазматичної сітки, присутність органел біосинтетичного плану свідчать про активні відновлювальні процеси в кардіоміоцитах при цьому лікуванні. Встановлена наявність значної кількості кровоносних мікросудин із розкритим просвітом.

Попереднє курсове введення протисудомного препарату ламікталу призводить також до значної інтенсифікації енергетичного обміну і збільшення вмісту АН у серці тварин в порівнянні з тими ж показниками у щурів при моделюванні коронарних судом без введення ламікталу: АТФ (на 96 %), АМФ (на 47 %), АТФ+АДФ+АМФ (на 57 %), АТФ/АДФ (на 63 %), ІФ (на 50 %) та K_{пор} (на 51 %).

Отримані експериментальні дані свідчать про

досить високу активність ламікталу у щурів з коронарними судомами: відзначена повна нормалізація та подальше зростання рівня АН у серці дослідних тварин на фоні попереднього курсового введення ламікталу. Пошук літератури про вплив ламіктала на енергетичний обмін організму не привів до позитивних результатів.

Поєднана попередня фармакотерапія ламікталом, пірацетамом та альфа-токоферолом збільшує сумарний вміст АН в міокарді щурів на 21 % за рахунок достовірного зростання концентрації АТФ на 81 %. Співвідношення АТФ/АДФ, ІФ та K_{пор} також збільшуються в 2,8; 2,7 і 2,3 рази, відповідно.

Отримані нами результати свідчать про те, що попередня поєднана фармакотерапія ламікталом, пірацетамом та альфа-токоферолом стимулює обмін макроергічних з'єднань і збільшує їх енергетичний заряд у серці щурів при моделюванні коронарних судом.

У літературі є численні відомості про церебропротекторні і енергостабілізуючі ефекти пірацетама: про його здатність надавати захисну дію при ушкодженнях головного мозку, що викликаються гіпоксією, інтоксикаціями, електрошоком; а також про його властивості підвищувати концентрацію креатинфосфату, аденілових нуклеотидів та їх енергетичного заряду в тканині мозку, посилювати синтез РНК і фосфоліпідів, стимулювати гліколітичні процеси, посилювати утилізацію глюкози і зменшувати лактоацидоз при ішемії та ушкодженні ЦНС [7-9]. Однак, нами не виявлені дані про вплив пірацетама на вміст АН в життєво важливих органах при епілепсії та інших захворюваннях, що супроводжуються судомним синдромом.

За даними літератури, альфа-токоферол ацетат (вітамін Е) є активним антиоксидантом, гальмує перекисне окислення ліпідів, яке посилюється при

багатьох захворюваннях, попереджує пошкодження клітинних структур вільними радикалами. Він також бере участь у процесах тканинного дихання, біосинтезі гемму та білків, обміні жирів та вуглеводів, проліферації клітин та інших метаболічних процесах. При його дефіциті в організмі розвиваються дегенеративні процеси у нервовій тканині, гепатоцитах та в м'язах. Є відомості про те, що альфа-токоферол підвищує ефективність протисудомних засобів у хворих на епілепсію, у яких виявлено підвищений вміст у крові продуктів перекисного окислення ліпідів [11].

Як показали наші дослідження, використання курсового введення ламікталу та його комбінації з пірацетамом та альфа-токоферолом при коразолових судах є патогенетично обгрунтованим і клінічно доцільним.

Наші дослідження показали також, що введення коразолу на фоні двотижневого застосування ламіктала не викликало судом, а показники гемолізу еритроцитів у всіх концентраціях NaCl практично залишалися на рівні контрольних величин (табл. 3). У 0,5 % та 0,45 % розчинах NaCl гемоліз, як і у інтактних тварин, був відсутнім. У 0,4 % розчину NaCl

він дорівнював 25,9±3,3 % проти 27,2±3,4 % у контролі; у 0,35 % NaCl – 58,8±3,5 % проти 67,6±6,1 %, відповідно. Ці дані свідчать про відсутність зростання низькостійких еритроцитів у даній групі щурів.

Аналогічна картина, хоча і менш виражена, спостерігається і при моделюванні коразолових судом на фоні двотижневого поєданого застосування трьох препаратів – ламіктала, пірацетама та α -токоферола. У 0,5-0,45 % розчинах NaCl гемоліз також був відсутнім. У 0,4 % він дорівнював 36,0±2,9 %, у 0,35 % – 85,7 %, тобто на 30 % і 10 %, відповідно, був нижчим у порівнянні з інтактними щурами, яким вводився коразол. В той же час на 39 % і 46 %, відповідно, він перевищував рівень гемолізу у щурів, яким вводили тільки ламіктал.

Таким чином, застосування ламіктала проявило протисудомний ефект, що позитивно вплинуло на стан осмотичної резистентності мембран еритроцитів у даній групі тварин. Як відомо, ламіктал блокує потенціалзалежні натрієві канали пресинаптичних мембран нейронів у фазі повільної інактивації та пригнічує надлишкове вивільнення глутамату амінокислоти, що відіграє значну роль у розвитку судом.

Таблиця 3

Осмотична резистентність мембран еритроцитів у щурів з моделлю коразолових судом та на фоні попереднього двотижневого застосування лікарських препаратів (M±m,P)

Група тварин	Концентрація розчину NaCl, %				
	0,50	0,45	0,40	0,35	0,10
	Кількість гемолізованих еритроцитів, %				
Інтактні (n=8)	0	0	27,2±3,4	67,6±6,1	100±0
Інтактні + коразол (n=6)	0	4,9±0,7*	51,4±3,1*	95,6±4,7*	100±0
Ламіктал + коразол (n=6)	0	0	25,9±3,3**	58,8±3,9**	100±0
Ламіктал + пірацетам + α -токоферол + коразол (n=6)	0	0	36,0±2,9**	85,7±6,1	100±0

Примітки: * - вірогідність (p<0,05) відносно групи «інтактні щури»

** - вірогідність (p<0,05) відносно групи «інтактні щури + коразол»

Таблиця 4

Жирнокислотний спектр ліпідів тканин серця (%)

	Норма	Ламіктал	Ламіктал + пірацетам+ альфа-токоферол
C _{14:0}	1,3 ± 0,3	2,7 ± 0,3	1,5 ± 0,3
C _{15:0}	0,6 ± 0,05	0,3 ± 0,05	0,7 ± 0,05
C _{16:0}	19,3 ± 1,0	22,0 ± 1,0	21,2 ± 1,0
C _{17:0}	0,4 ± 0,05	0,2 ± 0,05	0,4 ± 0,05
C _{18:0}	12,7 ± 1,0	11,4 ± 1,0	10,3 ± 1,0
C _{18:1}	8,3 ± 0,8	16,0 ± 1,3*	14,2 ± 0,9*
C _{18:2}	18,8 ± 1,3	18,5 ± 1,0	17,7 ± 1,1
C _{18:3}	0,4 ± 0,05	0,3 ± 0,05	0,1 ± 0,05
C _{20:4}	36,6 ± 1,5	28,8 ± 1,0*	33,9 ± 1,3
ΣНЖК	34,4 ± 1,6	36,6 ± 1,8	34,1 ± 2,0
ΣННЖК	65,6 ± 1,6	63,4 ± 1,8	65,9 ± 2,0
ΣПНЖК	55,8 ± 1,3	47,6 ± 1,6*	51,7 ± 1,8*

Примітки: * - вірогідність (p<0,05) при зрівнянні з контролем

де: ΣНЖК – сума насичених жирних кислот;

ΣННЖК – сума ненасичених жирних кислот;

ΣПНЖК - сума поліненасичених жирних кислот.

Відсутність тяжких зрушень з боку вище названих систем організму в умовах дії ламіктала позитивно відбилося і на функціональному стані клітинних мембран.

Проведеними газохроматографічними дослідженнями встановлено (табл. 4), що після лікування ламікталом в жирнокислотному складі ліпідів серця має місце нормалізація ліпідного комплексу за рахунок зміни вмісту арахідонової ЖК, що не вплинуло на співвідношення насичених і ненасичених ЖК. Сума ПНЖК знизилась за рахунок арахідонової ЖК.

Як бачимо із таблиці 4, після лікування комплексом фармпрепаратів в жирнокислотному складі ліпідів серця експериментальних щурів має місце зміна ліпідного комплексу за рахунок олеїнової і арахідонової ЖК. Очевидно, застосування антиоксидантів в комплексному лікуванні нормалізує вміст арахідонової ЖК і дозволяє рівень ПНЖК довести до норми.

Підсумовуючи результати проведених комплексних морфологічних та біохімічних досліджень профілактичного введення ламікталу, пірацетаму та альфа-токоферолу для фармакологічної корекції судомного синдрому, можна дійти висновку про доцільність рекомендації до застосування, поряд з антисудомними препаратами, антиоксидантів та антигіпоксантів.

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

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організацій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Браун Т. Эпилепсия. Клиническое руководство. Пер. с англ. [Текст] / Т. Браун, Г. Холенс // М.: Изд-во "БИНОМ", 2006. – 288 с.
2. Власов П.Н. Ламотриджин в терапии эпилепсии у женщин [Текст] / П.Н. Власов, Д.В. Дранко, О.В. Агранович // Журнал неврологии и психи-

- атрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – Т. 111, № 5 (Вып. 2. Эпилепсия). – С. 38-42.
3. Исследование ноотропной и нейропротективной активности тиоцетама в условиях моделирования фетоплацентарной недостаточности [Текст] / И.Ф. Беленичев, С.В. Павлов, А.В. Абрамов [и др.] // Международный неврологический журнал. – 2008. – № 6 (22). – С. 55-59.
4. Киричок Л.Т., Щербань М.Г. Метаболітні та метаболітотропні препарати в системі стрес протекції [Текст] / Л.Т. Киричок, М.Г. Щербань // Международный медицинский журнал. – 2012. – № 2. – С. 103-108.
5. Краснокутський С.В. Вітамін Е у профілактиці та лікуванні захворювань, пов'язаних з активацією перекисного окиснення ліпідів [Текст] / С.В. Краснокутський, С.В. Шапоренко // Кровообіг та гемостаз. – 2010. – № 1-2. – С. 109-114.
6. Метаболитные и метаболитотропные препараты в системе кардио- и органопротекции [Текст] / И.С. Чекман, Н.А. Горчакова, С.Б. Французова [и др.] // К., 2009. – 155 с.
7. Метаболитотропные препараты [Текст] / И.А. Мазур, И.С. Чекман, И.Ф. Беленичев [и др.] // Запорожье, 2007. – 309 с.
8. Метаболічні і структурні серця та еритроцитів білих щурів за коразолової моделі судомного синдрому [Текст] / Н.А. Колесова, М.В. Хайтович, Л.Л. Аршиннікова [та ін.] // Науковий вісник НМУ. – 2013. – № 1. – С. 9-14.
9. Перунова Н.Ю. Опыт применения ламиктала для лечения больных резистентной эпилепсией в амбулаторных условиях [Текст] / Н.Ю. Перунова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2003. – № 1. – С. 30-34.
10. Willmore L.J. Antiepileptic drugs and neuroprotection: current status and future roles [Text] / L.J. Willmore // Epilepsy Behav. – 2005. – Vol. 7, Suppl. 3. – P. 25-28.

Отримано: 10.10.13.

КОРРЕКЦИЯ АНТИОКСИДАНТАМИ И АНТИГИПОКСАНТАМИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ И СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СЕРДЦА И ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ КОРАЗоловой МОДЕЛИ СУДОРОЖНОГО СИНДРОМА

Колесова Н.А., Хайтович М.В., Аршиннікова Л.Л., Антоненко Л.И., Брюзгина Т.С., Чухрай С.М., Литвиненко В.И., Сухарева Н.М., Жданова О.О.

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев, Украина

Актуальность. Структурной основой становления патологии миокарда при моделировании коразоловых судорог является спазм межмышечных микрососудов и контрактурные изменения кардиомиоцитов, что обуславливает ухудшение кровообращения и уменьшение снабжения кислородом кардиомиоцитов, их гипоенергетизм, нарушение липидного метаболизма.

Цель – изучить влияние курсового введения ламиктала, пирацетама и альфа-токоферолу на состояние энергетического

обмена и структуры миокарда и эритроцитов у крыс с моделью коразоловых судорог.

Материалы и методы. Исследования проведены на 26 крысах линии Вистар массой 170-200 г. Животные были разделены на 4 группы: I группу составили интактные крысы (n=8), II группу – крысы с моделью коразоловых судорог (n=6), III группу – животные с коразоловыми судорогами на фоне предыдущего курсового введения ламиктала (n=6), IV группу – крысы с коразоловыми судорогами на фоне предыдущего курсового введения ламиктала, пирacetama и альфа-токоферола (n=6).

Результаты. Моделирование коразоловой модели судорожного синдрома у крыс приводит к развитию в сердце контрактурных изменений кардиомиоцитов, спазма межмышечных капилляров и других патологических изменений, которые формируются на фоне возможных сдвигов энергетического обмена и тканевой гипоксии. Фармакологическая коррекция противосудорожным препаратом 3-го поколения ламикталом, а также антиоксидантами и антигипоксантами отдельно и в комплексе обеспечивает уменьшение степени структурных и энергетических изменений в миокарде.

У животных III группы, по сравнению с животными II группы, был на 96 % выше уровень АТФ, на 47 % – АМФ, на 57 % – сумма адениловых нуклеотидов, на 63 % – индекс АТФ/АДФ. У крыс IV группы, по сравнению с животными III группы, было выше соотношение АТФ/АДФ и содержание олеиновой и арахидоновой жирных кислот в жирнокислотном составе липидов сердца. Показатель среднего значения суммы полиненасыщенных жирных кислот у крыс IV группы (51,7±1,8 %) приближался к контрольным цифрам (55,8±1,3 %), тогда как у крыс III группы был ниже – (47,6±1,6 %).

Применение трех препаратов обусловило противосудорожный эффект, что положительно повлияло на состояние осмотической резистентности мембран эритроцитов.

Таким образом, использование курсового введения ламиктала и его комбинации с пирacetамом и альфа-токоферолом при коразоловых судорогах является патогенетически обоснованным и клинически целесообразным.

Выводы: Применение антиоксидантов и антигипоксантов в комплексном лечении судорожного синдрома позволяет улучшить липидное и энергетическое состояние кардиомиоцитов и эритроцитов.

Ключевые слова: коразоловый судорожный синдром, коррекция, метаболизм, структура, сердце, эритроциты.

ANTIOXIDANTS AND ANTIHYPOXANTS CORRECTION OF THE METABOLIC AND STRUCTURAL CHANGE IN HEART AND ERYTHROCYTES WITH CORASOL MODEL OF CONVULSIVE SYNDROME

Kolesova N.A., Khaitovych M.V., Arshynnikova L.L., Antonenko L.I., Bruzgina T.S., Chuhraj S.M., Litvinenko V.I., Suhareva N.M., Jdanova O.O.

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Actuality. Basic structural cause of myocardial pathology due to corasol-induced seizures modelling is associated with the spasm of intermuscular vessels and contractural changes in cardiomyocytes, which provides the impaired blood circulation and reduced oxygen blood supply to cardiomyocytes, their hypoenergetism, and imbalance in lipid metabolism.

Aim: to investigate the influence of course administration of lamictal, piracetam and alpha-tocopherol on the energy metabolism condition and myocardial structure in rats with corasol model of convulsive syndrome.

Materials and methods. 26 Wistar rats weighing 170-200 g were randomly divided into four groups. The I control group included intact animals (n=8), the II group – rats with corasol model of convulsive syndrome (n=6), the III group – animals with corasol model of convulsive syndrome against a background of the course administration of lamictal (n=6), the IV group – rats with corasol-induced seizures because of the course administration of lamictal, piracetam and alpha-tocopherol (n=6).

Results. The modelling of corasol-induced seizures in rats leads to the development of contractural changes in cardiomyocytes, spasm of intermuscular vessels and other pathological changes formed against a background of possible shifts of energetic metabolism and tissue hypoxia. Pharmacological correction with the third generation anticonvulsant lamictal as well as antioxidants and antihypoxants separately and in complex administration provides diminishing of structural and energetic changes in myocardium.

The animals of the III group contrary to the II group demonstrated increased ATP level by 96 %, AMP level – by 47 %, amount of adenylic nucleotides – by 57 % and ATP/ADP ratio – by 63 %. The rats of the IV group compared to the III group of experimental animals had increased ATP/ADP ratio and higher amount of oleinic and arachidonic fatty acids in the fatty acid composition of the heart lipids. The average value of polyunsaturated fatty acids sum in the IV group of rats (51,7±1,8 %) approached the check digits (55,8±1,3 %), while it was significantly lower (47,6±1,6 %) in the III group of rats.

Treatment with three medicines provided anticonvulsive effect which had favourable influence on the osmotic resistance state of erythrocytes membrane.

Consequently, the course administration of lamictal and their combination with piracetam and alpha-tocopherol is pathogenically substantiated and clinically reasonable in case of corasol-induced seizures.

Conclusion. The complex treatment of convulsive syndrome with antioxidants and antihypoxants allows ameliorating lipid and energetic state of cardiomyocytes and erythrocytes.

Keywords: corasol convulsive syndrome, antioxidants, antihypoxants, correction, metabolism, structure, heart, erythrocytes.

АНГІОГЕННИЙ І НЕЙРОПРОТЕКТОРНИЙ ВПЛИВ ТКАНИННОЇ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ІШЕМІЧНОМУ ІНСУЛЬТІ

¹Ярмолюк Є.С., ²Стайно Л.П., ³Савчук О.В., ⁴Захарцева Л.М.

¹ Національний медичний університет ім.О.О. Богомольця, Київ, Україна

² ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова» НАМН України, Київ, Україна

³ Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ, Україна

⁴ Київська міська клінічна онкологічна лікарня
semper_tiro@mail.ru

Актуальність. Тканинна та клітинна трансплантація є перспективним напрямком відновного лікування ішемічного інсульту. Дослідження кількісних показників репаративних процесів в динаміці є важливою передумовою визначення ефективності тканинної трансплантації для подальших клінічних випробувань.

Мета: вивчити вплив трансплантації ембріональної нервової тканини і кісткового мозку на об'єм ділянки інфаркту мозку та ангіогенез в перинфарктній зоні щурів в динаміці при експериментальному ішемічному інсульті.

Матеріали та методи. 260 білих безпородних щурів-самців масою тіла 280-320 г віком 3-4 міс. були поділені на 5 експериментальних груп: з оклюзією правої середньої мозкової артерії (n=70), із інтрацеребральною трансплантацією ембріональної нервової тканини (n=66), ауто трансплантацією кісткового мозку (n=66), інтрацеребральною інфузією 0,1 М розчину фосфатного буфера на 2 добу після оклюзії правої середньої мозкової артерії (n=66), а також із «псевдооклюзією» правої середньої мозкової артерії та інтрацеребральною стереотаксичною ін'єкцією на 2 добу після «псевдооклюзії» (n=10). Об'єм зони інфаркту та кількість новоутворених судин у перинфарктній зоні визначали на 1, 3, 7, 14, 21 і 28 добу після моделювання інсульту.

Результати. Тканинна трансплантація призводила до істотного зменшення розмірів ділянки інфаркту мозку на 7 добу (df=3, F=19,9; p<0,001) та збільшення кількості судин в перинфарктній зоні на 3 добу після оклюзії правої середньої мозкової артерії (df=3, F=103,9; p<0,001). Даний ефект утримувався протягом усього періоду спостереження, при цьому інтенсивність ангіогенезу при трансплантації кісткового мозку виявилася більшою, починаючи з 21 доби спостереження (середня кількість судин на поле зору – 31,55±2,9), ніж при трансплантації ембріональної нервової тканини (26,9±19,2, p<0,001).

Висновки. Тканинна трансплантація у підгострому періоді експериментального ішемічного інсульту призводить до прогресивного зменшення розмірів ділянки інфаркту мозку та збільшення кількості новоутворених судин у перинфарктній зоні.

Ключові слова: ангіогенез, фокальна церебральна ішемія, ембріональна нервова тканина, кістковий мозок, інтрацеребральна трансплантація

Ішемічний інсульт (ІІ) є однією з провідних причин смертності та інвалідності населення в світі. Наслідки ІІ мають важливе медико-соціальне значення через значні економічні втрати, зумовлені стійкою втратою працездатності пацієнтів [10]. Незважаючи на істотні успіхи в лікуванні гострого ІІ та розвиток реабілітаційних технологій, повноцінна медико-соціальна адаптація пацієнтів зі стійким неврологічним дефіцитом у віддаленому періоді до цього часу залишається недосяжною метою [10]. Це зумовлює пошук нових методів відновного лікування, спрямованих на стимуляцію репаративних процесів в зоні ішемічного ушкодження мозку, ефективних поза межами «терапевтичного» вікна. Одним із універсальних репаративних механізмів при ішемічному ураженні органів і тканин є ангіогенез [14]. Доведено, що після моделювання ІІ у відповідь на хімічні сигнали з ураженої тканини у піддослідних тварин в перинфарктній зоні формуються новоутворені су-

дини [6]. За даними аутопсій пацієнтів з ІІ, кількість новоутворених судин корелює з тривалішим часом виживання пацієнтів після перенесеного ІІ, що може свідчити про позитивний ефект постішемічного ангіогенезу [14]. Серед методів стимуляції ангіогенезу одними з найбільш перспективних вважаються клітинні технології. Деякі з них, зокрема трансплантація мезенхімальних стовбурових клітин кісткового мозку (МСК КМ) та нейрогенних стовбурових клітин (НСК), були випробувані в клінічних дослідженнях [15]. Незважаючи на накопичений досвід доклінічних досліджень трансплантації ембріональної нервової тканини (ЕНТ) і МСК КМ при ІІ, на сьогодні відсутні дані щодо динаміки структурно-функціонального відновлення в ділянці ІІ при тканинній трансплантації, зокрема її вплив на розміри ділянки інфаркту та ангіогенез [1, 2]. Визначення кількісних параметрів ангіогенезу та об'єму ушкодження має важливе значення для визначення оптимальних тер-

Рецензент: проф. Черенько Т.М.

мінів і методик трансплантації, а також для порівняння ефективності ЕНТ і кісткового мозку (КМ) у відновному лікуванні ІІ в експерименті.

Мета роботи: вивчити вплив трансплантації ембріональної нервової тканини і кісткового мозку на об'єм ділянки інфаркту мозку та ангіогенез в перинфарктній зоні шурів в динаміці при експериментальному ішемічному інсульті.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження було проведене на 260 білих безпородних щурах-самцях масою тіла 280-320 г віком 3-4 міс. Всі піддослідні тварини були поділені на 5 експериментальних груп: 1) контрольна (n=70) – з оклюзією правої середньої мозкової артерії (ОСМА); 2) дослідна № 1 (n=66) – із інтрацеребральною трансплантацією ЕНТ на 2 добу після ОСМА (ТЕНТ); 3) дослідна № 2 (n=66) – із інтрацеребральною ауто-трансплантацією кісткового мозку (ТКМ) на 2 добу після ОСМА; 4) дослідну № 3 (n=66) – із плацебо-трансплантацією (n=66) – інтрацеребральною інфузією 0,1 М фосфат-буферного 0,9 % розчину натрію хлориду на 2 добу після ОСМА; 5) операційного контролю (n=10) – із псевдооклюзією правої середньої мозкової артерії (СМА) та інтрацеребральним стереотаксичним введенням голки для інтрацеребральної ін'єкції (моделювання ін'єкції без введення речовини) на 2 добу після псевдооклюзії 6 вагітних самок шурів (15-16 день гестації) було використано для одержання ЕНТ. Усі досліди проводилися у відповідності до «Правил виконання робіт з використанням експериментальних тварин», затверджених МОЗ України.

Моделювання ішемічного інсульту. Аналогом ІІ в шурів є фокальна церебральна ішемія (ФЦІ). Для індукції ФЦІ нами була використана модифікована модель перманентної монофіламентної оклюзії правої середньої мозкової артерії, детально описана в попередніх дослідженнях [5]. При моделюванні псевдооклюзії монофіламент після блокування СМА одразу ж виймали.

Суспензію ембріональної нервової тканини одержували зі шурячих ембріонів на 15-16 день гестації за описаною в попередніх дослідженнях методикою [7]. У 5,0 мл суспензії ЕНТ концентрація живих клітин досягала близько 10 000 /мкл.

Одержання суспензії кісткового мозку. Суспензію клітин кісткового мозку отримували з діафізів стегнових кісток тварин дослідної групи № 2 безпосередньо перед трансплантацією за описаною в літературі методикою [4]. У 100 мкл суспензії кісткового мозку містилося близько 5 млн. живих клітин.

Визначення об'єму ділянки інфаркту мозку проводили за допомогою фарбування зрізів мозку розчином 2,3,5-трифеніл-тетразолію хлориду (ТТС). Розчин ТТС у 0,9 % розчині натрію хлориду при

температурі 37°C є безбарвним, проте у живій тканині мозку під впливом мітохондріальних дегідрогеназ відновлюється до червоного ліпід-розчинного формазану, в той час як нежива тканина чи ділянка інфаркту залишається незабарвленою [5].

Волюметричне дослідження проводилося у 144 тварин (по 24 в кожній групі) на 1, 3, 7, 14, 21 і 28 добу після ОСМА (по 6 тварин в кожній групі на кожну добу). Тварин знеболювали сумішшю каліпсолю (75 мг/кг) і ксилазину (10 мг/кг) внутрішньоочеревинно і проводили прижиттєву фіксацію тканин за допомогою транскардіальної перфузії. Далі проводили декапітацію тварини за допомогою гострих ножиць і видаляли мозок. Мозок відмивали у чашці Петрі із фізіологічним розчином і за допомогою вібратора робили 6 коронарних зрізів товщиною 2 мм. Останні поміщали у 2 % розчин 2,3,5-трифенілтетразолію хлориду (ТТС, *Sigma*, США) на 15 хвилин при температурі 37°C. Після цього зрізи виймали та викладали на міліметровий папір і сканували за допомогою цифрового фотосканера CanoScan LiDE210 (Японія). Цифрову обробку зображень та планіметричний аналіз розмірів вогнища інфаркту проводили за допомогою програми *ImageJ* (Національний інститут здоров'я, США, <http://imagej.nih.gov>). Оскільки збільшення інфарктної тканини за рахунок набряку та її зменшення за рахунок зморщування можуть призвести, відповідно, до переоцінки та недооцінки об'єму зони інфаркту, проводили розрахунок коригованої площі зони інфаркту на зрізі за формулою:

$$S_1 = S_{ITC} - S_{INi}$$

де S_1 – коригована площа зони інфаркту, S_{ITC} – загальна площа контралатеральної (інтактної півкулі), S_{INi} – ділянка інтактної тканини в ураженій півкулі мозку.

Скориговану величину об'єму інфаркту одержували за допомогою формули:

$$V_1 = \Sigma S_1 n_1$$

де S_1 – коригована площа зони інфаркту, n_1 – товщина зрізу, Σ – сума добутків коригованої площі інфаркту на товщину зрізу (залежно від кількості зрізів).

Остаточну відносну величину об'єму зони ушкодження виражали у відсотках за формулою:

$$V = V_1 / V_{Ni}$$

де V_1 – коригований об'єм зони інфаркту, V_{Ni} – об'єм інтактної півкулі мозку.

Імуногістохімічне дослідження ангіогенезу проводилось з використанням маркера CD34 (QEnd10, ДАКО, Данія), який експресується на ендотеліоцитах і ендотеліальних прогеніторних клітинах (ЕПК) та гемопоетичних стовбурових клітинах і клітинах-попередниках. Для цього був застосований двох- і трьохкроковий авідін-біотиновий метод на зрізах з парафінових блоків товщиною 3-4 мкм. Після депарафінізації і зневоднення з метою блокування ендотеліоцитів і ендотеліальних прогеніторних клітин застосовували блокатори рецепторів фактора некрозу живих клітин (ФНЛ) та анті-ФНЛ антітіла. Після блокування ендотеліоцитів і ендотеліальних прогеніторних клітин застосовували блокатори рецепторів фактора некрозу живих клітин (ФНЛ) та анті-ФНЛ антітіла.

генної пероксидази зрізи обробляли 0,3 % розчином перекису водню протягом 20 хв., промивали в дистильованій воді і з метою демаскування антигенних детермінант піддавали температурній обробці в буфері з розчином TRS з рН – 6,0 (*Target Retrieval Solution, DAKO*) на водяній бані протягом 20 хвилин. Після промивання в TRS тричі по 5 хв. наносили первинне мишаче або кроляче антитіло. Інкубацію з первинним антитілом проводили в вологій камері протягом 30-60 хв. при кімнатній температурі. Після інкубації з первинними антитілами зрізи промивали в TRS тричі по 5 хв., потім на 30 хв. при кімнатній температурі наносили авідин-біотиновий комплекс, кон'югований з пероксидазою з використанням *LSAB+ (DAKO, Данія)*, або системи детекції *EnVision+ (DAKO, Данія)* протягом 30 хв. при кімнатній температурі. Виявлення пероксидазної активності здійснювали за допомогою *DAB+ (DAKO, Данія)*. Ядра дофарбовували гематоксилином.

Підрахунок кількості судин в періінфарктній зоні проводили на 2 мм зрізах мозку (0,3 мм дозду і 3,75 мм латерально від брегми) у 8 полях зору (рис. 1), а відтак визначали середню кількість судин на поле зору, на 1, 3, 7, 14, 21 і 28 добу після ОСМА у контрольній і дослідних групах (n=30).

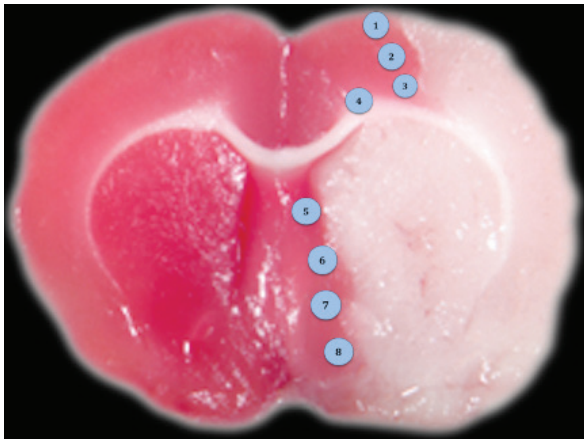


Рис. 1. Фотографія мозку щура на 1 добу після ОСМА та забарвлення ТТС. Зона інфаркту має біле забарвлення. Кружками позначені поля зору, які були обрані для кількісної оцінки ангіогенезу в періінфарктній зоні).

Для виявлення ефекту локальної травми мозку (стереотаксична ін'єкція) на ангіогенез, проводили зіставлення контрольної групи (n=14) і групи операційного контролю (n=10) на 1 і 3 добу після моделювання ОСМА і псевдооклюзії, відповідно.

Інтрацеребральна тканинна трансплантація здійснювалася за попередньо описаною методикою [7]. При моделюванні «несправжньої» трансплантації в тварин експериментальної групи № 5, згідно із задалегідь визначеними координатами, інтрацеребрально вводили лише ін'єкційну голку, яку одразу

виймали.

Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою пакету програм SPSS 20.0 (IBM, США) для операційної системи OS X 10.9.4 (Apple, США) із використанням двохфакторного (2-way) дисперсійного аналізу (Analysis of Variance – ANOVA, 2-Way ANOVA) для загальних лінійних моделей (GLM – General Linear Models) та подальшою постпроцесинговою обробкою (*post-hoc testing*) для виявлення різниці між групами за допомогою тестів *Bonferroni* та *Scheffe*. Дані виражали у вигляді $M \pm m$, де M – середнє арифметичне, а m – стандартне квадратичне відхилення. Відмінності вважалися статистично вірогідними за умови $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Динаміка розмірів ділянки інфаркту мозку після моделювання фокальної церебральної ішемії та при різних варіантах тканинної трансплантації, включаючи плацебо (0,1 М фосфат-буферний 0,9 % розчин натрію хлориду), відображена на рисунку 2.

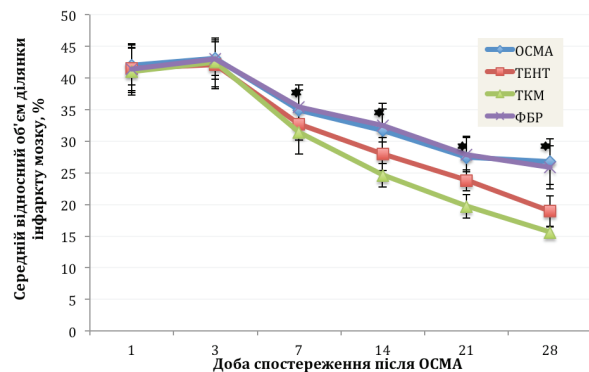


Рис. 2. Динаміка об'єму зони інфаркту мозку у щурів після ОСМА та різних варіантів тканинної трансплантації. * – $p < 0,05$

На першу добу після оклюзії середньої мозкової артерії у тварин усіх експериментальних груп спостерігалася чітко окреслена зона ішемічного некрозу білого кольору, на відміну від інтактної мозкової речовини, яка фарбувалася ТТС в червоний колір (рис. 1). Середній об'єм ділянки ураження, виражений у відсотках, порівняно з інтактною півкулею, у тварин усіх експериментальних груп на першу добу після ОСМА становив $41,4 \pm 3,4$ % (рис. 3). На третю добу після ОСМА у щурів контрольної групи спостерігалася незначне збільшення розмірів ділянки ушкодження ($43,1 \pm 3,2$ %). Подібна динаміка характерна також і для дослідних груп, хоча дана різниця виявилася статистично недостовірною ($p = 0,918$). Лише на 7 добу після ОСМА (5 добу після трансплантації в дослідних групах) спостерігаються статистично достовірні відмінності між контроль-

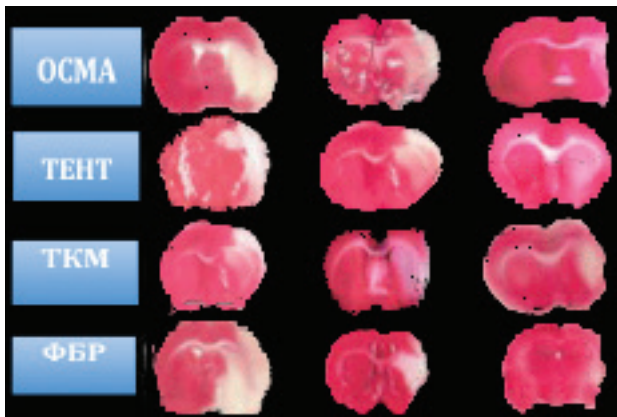


Рис. 3. Зрізи мозку щурів на 7, 14 і 28 добу після моделювання ОСМА, фарбування ТТС. ОСМА – контрольна група, ТЕНТ – група з трансплантацією ЕНТ, ТКМ – група з трансплантацією ТКМ, ФБР – група з інтрацеребральною інфузією ФБР. Перший ряд по вертикалі – 7 доба, другий ряд – 14 доба, третій ряд – 28 доба після ОСМА.

ною групою, дослідною групою № 4 і групами тканинної трансплантації ($df=3$, $F=19,9$, $p<0,001$).

При цьому слід зазначити, що істотної різниці між контрольною групою та групою плацебо-трансплантації не було виявлено протягом усього подальшого періоду спостереження ($p=1,0$). Аналогічна закономірність була виявлена й при порівнянні між собою дослідних груп № 1 і № 2 ($p=0,097$). Починаючи з 7 доби після ФЦІ, в усіх групах тварин спостерігається поступове зменшення розмірів зони ураження, найбільше виражене в дослідних групах № 1 і № 2. Після 14 доби у тварин усіх експериментальних груп спостерігається зменшення об'єму ураженої півкулі внаслідок формування гліомезодермального рубця та поступового зморщування ділянки ішемічного ушкодження. При цьому розміри останньої на 21 добу виявилися істотно меншими у щурів, яким була проведена трансплантація кісткового мозку ($19,7\pm 1,9\%$) та ембріональної нервової тканини ($23,8\pm 1,7\%$), порівняно із контрольною групою ($27,4\pm 3,3\%$, $p<0,001$) та групою плацебо-контролю ($27,9\pm 2,7\%$, $p=0,003$). Наприкінці терміну спостереження (28 доба) визначається найбільша різниця між порівнюваними експериментальними групами, зокрема, між дослідними групами № 1 ($19\pm 2,4\%$) і № 2 ($15,6\pm 0,9\%$, $p=0,074$), дослідною групою № 2, з одного боку, та контрольною групою ($26,7\pm 3,6\%$) і дослідною групою № 3 ($25,9\pm 3,4\%$, $p<0,001$), з іншого, а також між останніми двома групами та дослідною групою № 1 ($p=0,001$).

Динаміка кількості судин за імуногістохімічною реактивністю маркера ЕПК CD34 в перинфарктній зоні тварин контрольної групи на 1 і 3 добу після ОСМА ($n=8$ на кожну добу) й у відповідній зоні тва-

рин групи операційного контролю ($n=5$ на кожну добу) на 1 добу після уявної оклюзії СМА і на 3 добу (1 доба після уявної трансплантації) відображений на рисунку 4. Середня кількість ідентифікованих за допомогою CD34 судин в перинфарктній зоні мозку на 1 добу після ОСМА становила $10,1\pm 2,0$, а після «несправжньої» оклюзії – $8,8\pm 1,0$. На 3 добу після оклюзії спостерігається збільшення середньої кількості судин в перинфарктній зоні до $11,9\pm 1,4$, натомість істотних змін кількості судин в аналогічній зоні тварин з групи операційного контролю не було виявлено ($8,94\pm 0,9$, $F=12,1$, $df=1$, $p=0,002$).

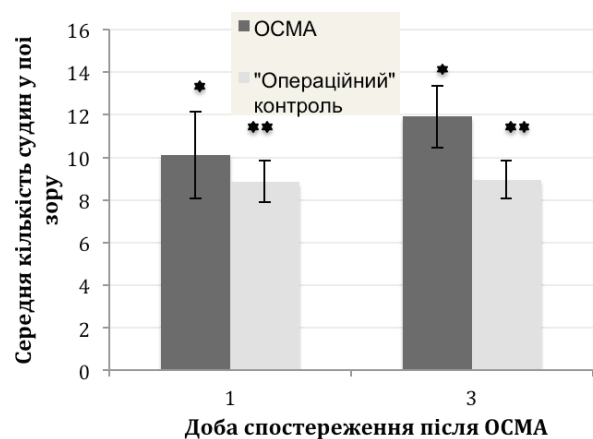


Рис. 4. Порівняльний аналіз кількості судин в перинфарктній зоні щурів із ОСМА та в контрольній групі на 1 і 3 добу після ОСМА і псевдооклюзії, відповідно.

* – $p<0,05$ між тваринами із ОСМА на 1 і 3 добу,
** – $p<0,05$ між порівнюваними групами.

Загальна середня кількість судин перинфарктної зони на 1 добу після моделювання ФЦІ ($n=24$) становила $10,5\pm 1,4$ (рис. 5).

На 3 добу після ОСМА середня кількість судин у полі зору в щурів контрольної групи збільшилася до $11,5\pm 1,4$, тоді як відповідний показник у тварин дослідних груп становив відповідно $13,4\pm 1,4$ (№ 1), $13,4\pm 1,7$ (№ 2) і $12,0\pm 1,5$ (№ 3). При цьому статистично достовірна різниця виявлена між усіма порівнюваними групами ($F=103,9$, $df=3$, $p<0,001$, окрім контрольної і дослідної групи № 3 ($p=0,895$)). Вже на 7 добу активність ангіогенезу зростає в групах із тканинною трансплантацією, а на 14 добу спостерігаються достовірні відмінності між кількістю судин в групах із тканинною трансплантацією, з одного боку, і контрольною та дослідною групою № 3, з іншого ($p<0,001$). Втім, статистично достовірна різниця між групами трансплантації кісткового мозку (середня кількість судин на поле зору – $31,55\pm 2,9$) та ембріональної нервової тканини (середня кількість судин на поле зору – $26,9\pm 19,2$) відзначається лише на 21 добу ($p<0,001$). Загалом, тенденція до збільшення кількості судин в перинфарктній зоні після

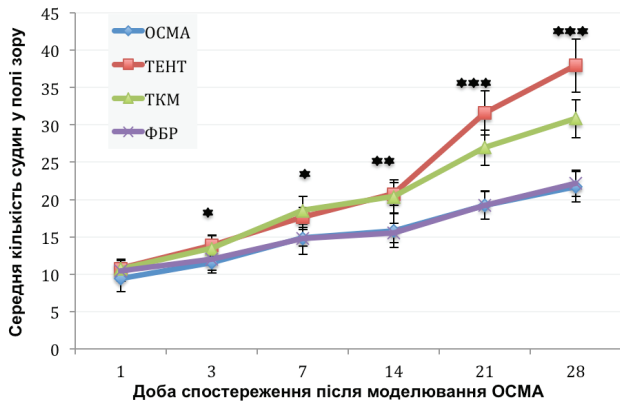


Рис. 5. Динаміка кількості судин за даними імуногістохімічного визначення маркера ендотеліальних клітин CD34 в тварин різних експериментальних груп. * – $p < 0,05$ між контрольною групою та групою плацебо-трансплантації, з одного боку, та групами тканинної трансплантації; ** – $p < 0,05$ між 3 та 7 добою в кожній окремій групі тварин; між 3 та 7 добою; *** – $p < 0,05$ між групами тканинної трансплантації.

тканинної трансплантації спостерігається впродовж усього терміну спостереження, досягаючи максимуму на 28 добу (рис. 5, 6) в дослідній групі № 2 ($37,97 \pm 3,5$), порівняно з іншими експериментальними групами (контрольна – $21,7 \pm 2,0$, дослідна № 1 – $30,81 \pm 2,5$, дослідна № 3 – $22,2 \pm 1,7$, $p < 0,001$).

Аналіз динаміки об'єму зони інфаркту свідчить про позитивний вплив трансплантації ЕНТ і кісткового мозку на регенерацію тканин головного мозку в ділянці ішемічного ушкодження. Даний ефект проявляється вже на 7 добу і досягає піку на 28 добу (рис. 2, 3). Таким чином, на ранніх термінах спостереження (7-14 доба після ОСМА), зона ураження в групах тканинної трансплантації значно менша, ніж в контрольній групі та в групі плацебо-контр-

олу. На пізніх термінах спостереження (21-28 доба) тканинна трансплантація призводить до зменшення розмірів лікворної кісти та атрофії мозку, що проявляється збереженням більшого тканинного об'єму. Одержані дані узгоджуються з даними інших досліджень, які демонструють позитивний вплив клітинної трансплантації на розміри зони ураження при експериментальному ішемічному інсульті [12]. Даний ефект залежить від моделі ФЦІ, джерела клітинного матеріалу, терміну та способу трансплантації та не завжди корелює з даними функціонального тестування [19]. У зв'язку з цим деякі дослідники застерігають від використання об'єму ділянки ішемічного ушкодження як єдиного критерію ефективності нейротрансплантації та інших регенеративних стратегій при ішемічному інсульті [16]. Так, зокрема, не було виявлено істотної різниці між об'ємом ділянки ураження у щурів, яким проводили інтрацеребральну трансплантацію завсі кісткового мозку на 7 добу після ОСМА, порівняно з контрольною групою на 14 добу після ОСМА [3]. Натомість у іншому дослідженні внутрішньовенна трансплантація клітин кісткового мозку через 1 добу після моделювання ФЦІ сприяла значному зменшенню розмірів ділянки інфаркту на 14 добу після ОСМА, що супроводжувалося також істотним функціональним відновленням у тварин даної групи, порівняно з контрольною групою [8]. Подібні результати були одержані також в іншому дослідженні, де інтрацеребральна трансплантація стромальних клітин кісткового мозку проводилася негайно після індукції фокальної кортикальної ішемії [20]. Деякі автори пов'язують зменшення об'єму ділянки інфаркту мозку з нейропротекторним впливом МСК КМ, а також антиапоптичним та ангиогенним ефектами [18, 21].

Результати волюметричного аналізу ділянки церебрального інфаркту в динаміці при ТЕНТ також свідчать про її виражений нейропротекторний вплив. Одержані дані узгоджуються з дани-

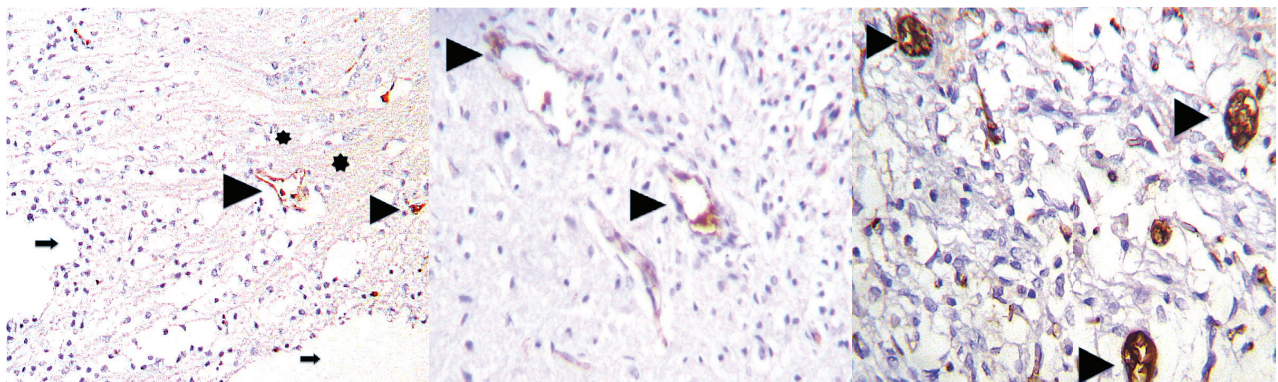


Рис.6. Імуногістохімічне визначення маркера CD34 в ендотеліоцитах новоутворених судин периінфарктної зони на 28 добу після ОСМА.

А – контрольна група, Б – ТЕНТ, В – ТКМ. Трикутними стрілками позначені фарбовані судини, зірочками – гліомезодермальний рубець, видовженими стрілками – постінфарктна кіста.

ми інших дослідників, які також довели вплив трансплантації нейрогенних клітин на зменшення об'єму ділянки ушкодження мозку при експериментальному ішемічному інсульті [11]. При цьому навіть при відстроченій трансплантації (три тижні після моделювання) спостерігається заміщення постішемичного тканинного дефекту трансплантованими клітинами [19]. Водночас деякі автори не підтверджують зменшення розмірів ділянки ураження після трансплантації НСК [11]. Дані розбіжності можна пояснити застосуванням різних моделей ФЦІ, зокрема – транскраніальної оклюзії СМА, що призводить до менших розмірів ділянки ураження, а також тимчасовою оклюзією СМА із подальшою реперфузією [2]. Враховуючи використання нами модифікованої моделі постійної оклюзії СМА, яка призводить до розвитку стабільної, чітко окресленої зони інфаркту мозку, і ранні терміни трансплантації (2 доба після ОСМА), можна припустити, що позитивний вплив ЕНТ і кісткового мозку зумовлений раннім неспецифічним нейропротекторним і антиапоптичним впливом клітин трансплантату із проліферативним потенціалом, що дозволяє запобігти загибелі нейронів ішемічної напівтіні. Доведено, що трансплантація ЕНТ і КМ викликає зменшення концентрації прозапальних цитокінів та нейроспецифічних білків – маркерів нейродегенерації, збільшення концентрації протизапальних цитокінів [3]. Одним із важливих механізмів збільшення кількості клітин в перинфарктній зоні є здатність тканинних трансплантатів, передусім, КМ, стимулювати нейрогенез у субвентрикулярній зоні мозку [2]. Нейропротекторний ефект тканинної трансплантації також пов'язують із розвитком колатерального кровоплину та функціонуванням новоутворених судин у перифокальній зоні [2, 3]. Встановлено, що вже на 3 добу кількість судин у перинфарктній зоні значно збільшується, порівняно з інтактною півкулею мозку [14]. За різними даними, постінсультна судинна проліферація може тривати близько 21-24 днів і більше [20]. За нашими даними, ангіогенний ефект тканинної трансплантації спостерігається також на 3 добу і досягає максимуму на 28 добу, що, за деякими даними, відповідає терміну формування стабільної функціонуючої судинної мережі [6]. Неовасуляризація спостерігається також в контрольній групі з ОСМА та в групі з плацебо-трансплантацією. Натомість при порівнянні кількості судин перинфарктної зони у тварин з ОСМА та тварин із псевдоішемією та подальшою плацебо-трансплантацією, в останній групі істотної динаміки не відзначалося. Це свідчить про відсутність ангіогенного ефекту локальної травми мозку (стереотаксична ін'єкція). Слід зазначити, що ангіогенез, стимульований ТКМ, виявився більш вираженим, ніж при ТЕНТ, починаючи з 14 доби і до кінця терміну спостереження. На нашу думку, це

обумовлено потужним трофічним впливом різних клітинних субпопуляцій КМ, передусім стромальних і гемопоетичних стовбурових клітин і мононуклеарних клітин, які секретують ангіогенні фактори росту та ін. [1, 3]. ЕПК кісткового мозку можуть безпосередньо диференціюватися в ендотеліоцити новоутворених судин [9]. Відновлення мікроциркуляції та перфузії в перинфарктній ділянці призводить до покращення локального метаболізму в зоні ішемії і тим самим сприяє виживанню клітин ішемічної напівтіні. Підтвердженням цьому також є динаміка об'єму ділянки інфаркту мозку піддослідних тварин, яка нагадує динаміку постінсультного ангіогенезу.

ВИСНОВКИ

Трансплантація кісткового мозку та ембріональної нервової тканини є ефективним методом відновного лікування ішемічного інсульту, яка вже на ранніх термінах призводить до зменшення ступеня ушкодження тканин мозку та активації ангіогенезу в перинфарктній зоні шурів в експерименті. Ангіогенез сприяє посиленню нейропротекторного ефекту тканинної трансплантації. Трансплантація кісткового мозку є більш ефективною, ніж трансплантація ембріональної нервової тканини, щодо впливу на постішемічний церебральний ангіогенез. Подальші дослідження мають бути спрямовані на розкриття механізмів стимульованого ангіогенезу при тканинній трансплантації та його впливу на відновлення функцій ЦНС після фокальної церебральної ішемії.

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

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організацій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Возможности применения клеточной терапии при лечении ишемического инсульта в эксперименте [Текст] / И.Б. Соколова, Н.Н. Зинькова, А.А. Билибина [и др.] // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2007. – Т. 2, № 4. – С. 54-62.
2. Волков А.И. Нейрогенные стволовые клетки в восстановлении функций ЦНС у крыс с экспериментальным ишемическим инсультом [Текст] – Дисс. ...канд. мед. наук. – 2011. – 138 с.
3. Павличенко Н.Н. Влияние трансплантации мезенхимных стволовых клеток на течение экспериментального инсульта у крыс [Текст] – Дисс. ...канд. мед. наук. – 2008. – 180 с.
4. Спосіб прижиттєвого забору клітин кісткового мозку

- ку шурів із стегнової кістки [Текст] / Гридіна Н.Я., Медведєв В.В., Серкіз О.В. [та ін.] / Патент 46029 Україна, МПК А61В17/00. Заявник і патентовласник ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України». – № 200904829; заявл. 23.02.2009; опубл. 10.12.2009, бюл. № 23.
5. Цимбалюк В.І. Модифікована модель експериментального ішемічного інсульту в шурів з використанням монофіламентів із силіконовим покриттям [Текст] / В.І. Цимбалюк, Є.С. Ярмолюк // Український неврологічний журнал. – 2012. – № 4. – С. 97-105.
 6. Щава С.П. Значение основного фактора роста фибробластов в постишемическом неангиогенезе [Текст] – Дисс. ... канд. мед. наук. – 2008. – 126 с.
 7. Ярмолюк Є.С. Динаміка функціональних порушень при різних варіантах тканинної трансплантації з метою активації ангиогенезу на моделі фокальної церебральної ішемії в шурів [Текст] / Є.С. Ярмолюк // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2014. – Т. 82, № 3. – С. 123-127.
 8. Are bone marrow regenerative cells ideal seed cells for the treatment of cerebral ischemia? [Text] / Y. Li, Hua X.M., Hua F. [et al.] // Neural. Regen. Res. – 2013. – Vol. 8, No. 13. – P. 1201-1209.
 9. Effects of intravenous administration of allogenic bone marrow- and adipose tissue-derived mesenchymal stem cells on functional recovery and brain repair markers in experimental ischemic stroke [Text] / M. Gutiérrez-Fernández, B. Rodríguez-Frutos, J. Ramos-Cejudo [et al.] // Stem Cell Research & Therapy. – 2013. – Vol. 4, No. 11. – P. 1-12.
 10. Heart Disease and stroke Statistics – 2011 Update: A Report From the American Heart Association [Text] / V.L. Roger, A. S. Go, D. M. Lloyd-Jones [et al.] // Circulation. – 2011. – Vol. 123. – P. 18-29.
 11. Human neural stem cells enhance structural plasticity and axonal transport in the ischemic brain [Text] / R. Andres, N. Horie, W. Slikker [et al.] // Brain. – 2011. – Vol. 134. – P. 1777-1789.
 12. Intravenously administered BMSCs reduce neuronal apoptosis and promote neuronal proliferation through the release of VEGF after stroke in rats [Text] / Y. Deng, W.B. Ye, Z.Z. Hu [et al.] // Neurol. Res. – 2010. – Vol. 32, No. 2. – P. 148-156.
 13. Ischemic stroke may activate bone marrow mononuclear cells to enhance recovery after stroke [Text] / B. Yang, X.-P. Xi, J. Aronowski, S.I. Savitz // Stem cells and development. – 2012. – Vol. 21, No. 18. – P. 3332-3340.
 14. Liman T.G. New vessels after stroke: postischemic neovascularization and regeneration [Text] / T.G. Liman, M. Endres // Cerebrovasc. Dis. – 2012. – Vol. 33. – P. 492-499.
 15. Meta-analysis of preclinical studies of mesenchymal stromal cells for ischemic stroke [Text] / Q. Vu, K. Xie, M. Eckert [et al.] // Neurology. – 2014. – Vol. 82, No. 14. – P. 1277-1286.
 16. Recovery of neurological function of ischemic stroke by application of conditioned medium of bone marrow mesenchymal stem cells derived from normal and cerebral ischemia rats [Text] / M.-J. Tsai, S.-K. Tsai, B.-R. Hu [et al.] // Journal of Biomedical science. – 2014. – Vol. 21, No. 5. – P. 1-12.
 17. Systemic administration of exosomes released from mesenchymal stromal cells promote functional recovery and neurovascular plasticity after stroke in rats [Text] / H. Xin, Y. Li, Y. Cui [et al.] // J. Cereb. Blood Flow Metab. – 2013. – Vol. 33. – P. 1711-1715.
 18. Therapeutic benefits by human mesenchymal stem cells (hMSCs) and Ang-1 gene-modified hMSCs after cerebral ischemia [Text] / T. Onda, O. Honmou, K. Harada [et al.] // J. Cereb. Blood Flow Metab. – 2008. – Vol. 28, No. 2. – P. 329-340.
 19. Transplantation of human neural precursor cells in matrigel scaffolding improves outcome from focal cerebral ischemia after delayed postischemic treatment in rats [Text] / K. Jin, X.-O. Mao, L. Xe [et al.] // J. Cereb. Blood Flow Metab. – 2010. – Vol. 30, No. 3. – P. 534-544.
 20. Transplanted bone marrow stromal cells migrate, differentiate and improve motor function in rats with experimentally induced cerebral stroke [Text] / J.-R. Chen, G.-Y. Cheng, C.-C. Sheu [et al.] // J. Anat. – 2008. – Vol. 213. – P. 249-258.
 21. Vascular endothelial growth factor gene-transferred bone marrow stromal cells engineered with a Herpes simplex virus type 1 vector can improve neurological deficits and reduce infarction volume in rat brain ischemia [Text] / Y. Miki, N. Nonoguchi, N. Ikeda [et al.] // Neurosurgery. – 2007. – Vol. 61, No. 3. – P. 583-595.

Отримано: 06.05.15.

АНГИОГЕННОЕ И НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ТКАНЕВОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

Ярмолюк Є.С., Стайно Л.П., Савчук О.В., Захарцева Л.М.

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев, Украина

Резюме. Тканинна та клітинна трансплантація є перспективним напрямком відновного лікування ішемічного інсульту. Дослідження кількісних показників репаративних процесів в динаміці є важливою передумовою визначення ефективності тканинної трансплантації для подальших клінічних випробувань.

Мета: вивчити вплив трансплантації ембріональної нервової тканини і кісткового мозку на об'єм ділянки інфаркту мозку та ангиогенез в періінфарктній зоні щурів в динаміці при експериментальному ішемічному інсульті.

Матеріали та методи. 260 білих безпородних щурів-самців масою тіла 280-320 г віком 3-4 міс. були поділені на 5 експериментальних груп: з оклюзією правої середньої мозкової артерії (n=70), із інтрацеребральною трансплантацією ембріональної нервової тканини (n=66), ауто трансплантацією кісткового мозку (n=66), інтрацеребральною інфузією 0,1 М розчину фосфатного буфера на 2 добу після оклюзії правої середньої мозкової артерії (n=66), а також із «псевдооклюзією» правої середньої мозкової артерії та інтрацеребральною стереотаксичною ін'єкцією на 2 добу після «псевдооклюзії» (n=10). Об'єм зони інфаркту та кількість новоутворених судин у періінфарктній зоні визначали на 1, 3, 7, 14, 21 і 28 добу після моделювання інсульту.

Результати. Тканинна трансплантація призводила до істотного зменшення розмірів ділянки інфаркту мозку на 7 добу (df=3, F=19,9; p<0,001) та збільшення кількості судин в періінфарктній зоні на 3 добу після оклюзії правої середньої мозкової артерії (df=3, F=103,9; p<0,001). Даний ефект утримувався протягом усього періоду спостереження, при цьому інтенсивність ангиогенезу при трансплантації кісткового мозку виявилася більшою, починаючи з 21 доби спостереження (середня кількість судин на поле зору – 31,55±2,9), ніж при трансплантації ембріональної нервової тканини (26,9±19,2, p<0,001).

Висновки. Тканинна трансплантація у підгострому періоді експериментального ішемічного інсульту призводить до прогресивного зменшення розмірів ділянки інфаркту мозку та збільшення кількості новоутворених судин у періінфарктній зоні.

Ключові слова: ангиогенез, фокальна церебральна ішемія, ембріональна нервова тканина, кістковий мозок, інтрацеребральна трансплантація.

ANGIOGENIC AND NEUROPROTECTIVE EFFECTS OF TISSUE TRANSPLANTATION IN EXPERIMENTAL ISCHEMIC STROKE

Iarmoliuk Ie.S., Staino L.P., Savchuk O.V., Zakhartseva L.M.

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Actuality. Tissue and cell transplantation is the promising method of restorative treatment for ischemic stroke. Evaluation of the quantitative parameters in their dynamics is the important prerequisite for the assessment of the tissue transplantation efficacy for further clinical trials.

Aim: to study the effect of embryonic nervous tissue and bone marrow transplantation on the volume of infarction and angiogenesis in periinfarct region of rats with ischemic stroke.

Materials and methods. 260 white non-bred 3-4 m.o. male rats weighing 280-320 g were divided into 5 experimental groups: with right middle cerebral artery occlusion (n=70), with intracerebral transplantation of embryonic nervous tissue (n=66), with bone marrow autotransplantation (n=66), with intracerebral infusion of 0,1 M phosphat-buffered saline on the 2 day after the right middle cerebral artery occlusion (n=66), and with middle cerebral artery pseudoocclusion and intracerebral stereotactic injection on the 2 day after the pseudoocclusion (n=10). Infarct volume and a number of newly formed vessels in the periinfarct region were assessed on the 1, 3, 7, 14, 21 and 28 days after the stroke modeling.

Results. Tissue transplantation caused the significant reduction of the infarct region in size on the 7 day (df=3, F=19,9; p<0,001) and increase of the vessel number in the periinfarct region on the 3 day after the right middle cerebral artery occlusion (df=3, F=103,9; p<0,001). This effect sustained throughout the whole observation period and the intensity of angiogenesis in case of bone marrow transplantation (mean nuber of vessels per field of view – 31,55±2,9) was superior to embryonic nervous tissue transplantation, starting from the 21 day of observation (26,9±19,2, p<0,001).

Conclusion. Tissue transplantation in subacute period of experimental ischemic stroke causes the progressive reduction of the infarct volume and increase of the number of newly formed vessels in the periinfarct region.

Key words: angiogenesis, focal cerebral ischemia, embryoni nervous tissue, bone marrow, intracerebral transplantation.

СВЯЗЬ КЕТОНУРИИ И ВЛЕЧЕНИЯ К АЛКОГОЛЮ У АЛКОГОЛИЗИРОВАННЫХ КРЫС

Панова Т.И., Бортникова А.К.

*Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина
panova-tatyana@mail.ru*

Актуальность. Существует неоднозначное мнение о вреде алкогольного кетоацидоза. С одной стороны, кетоацидоз токсичен, поэтому существуют рекомендации о его подавлении (одноразово, курсами). С другой стороны, кетоновые тела являются альтернативным энергетическим субстратом в условиях алкогольной гипогликемии.

Цель: изучить влияние степени кетоза на степень влечения к алкоголю в течение суток у алкоголизованных крыс в условиях свободного выбора питья.

Материалы и методы. Алкоголизованным крысам ($n=10$) с выраженной кетонурией вечером, в 17.00 час, вводили димеркаптопропансульфонат натрия, нейтрализующий кетоновые тела. Затем на ночь убрали из клеток поилки с алкоголем. На следующие сутки, в 9.00 час, поилки с алкоголем возвращали в клетку. С 9.00 час до 17.00 час ежечасно регистрировали уровень кетонурии и уровень потребления 10 % этанола в условиях свободного выбора питья между чистой водой и алкоголем.

Результаты. Самый низкий уровень кетоза наблюдали в 9.00 час утра, после вынужденной ночной алкогольной депривации. Всего за один утренний час, с 9.00 час до 10.00 час, крысы выпивали алкоголя больше всего: третью часть ($2,2 \pm 0,2$ мл/100 г веса, ДИ [2,1-2,5]) от всего суточного потребления ($6,1 \pm 0,3$ мл/100 г веса, ДИ [5,6-6,7]), $p < 0,01$. Через 1-2 часа после потребления такого большого количества алкоголя количество кетоновых тел в организме возрастало и сохранялось на постоянном уровне целый день, до 17.00 час. С ростом кетоза уменьшалось потребление алкоголя и тоже оставалось равномерным и стабильным на отметке $0,7 \pm 0,1$ мл/100 г веса /час, ДИ [0,4-0,7], $p = 0,324$. Выявили наличие причинно-следственных отношений между степенью кетонурии и степенью влечения к алкоголю обратно пропорционального характера: чем ниже концентрация кетоновых тел («топливных» молекул для мозга), тем больше влечение к алкоголю (который инициирует синтез кетоновых тел).

Вывод: алкогольная зависимость – это витальная зависимость непосредственно от кетоновых тел, аналогично тому, как здоровый мозг «зависит» от глюкозы.

Актуальность. Главным проявлением сформированного хронического алкоголизма является влечение к алкоголю. Влечение к алкоголю практически не поддаётся купированию. После различного рода терапии, по разным оценкам, у 74-91 % пациентов наблюдаются рецидивы запоев, даже если длительность периодов воздержания была достаточно продолжительной – от полугода до 10 лет [21].

В конце 20 столетия начал формироваться подход к купированию влечения, основанный на химической коррекции. Исходя из понимания, что влечение – это форма поведения, а любое поведение опосредовано нейромедиаторными взаимодействиями, возникли представления, что потенциальными мишенями для лекарственных молекул могут быть различные звенья медиаторных систем мозга: рецепторы, системы обратного захвата медиаторов, системы синтеза и катаболизма молекул медиаторов и т.п. [22]. Свидетельств о существенных нарушениях нейромедиаторного баланса при алкоголизме накоплено так много, что возникло устойчивое представление, что алкоголизм – это хроническая рецидивирующая болезнь мозга [20]. Но, тем не менее, успехи нейромедиаторной коррекции сегодня пока невелики (по крайней мере, эти методы не стали рутинными).

Другими потенциальными мишенями химической коррекции влечения могут быть разные виды обмена – углеводного, липидного. Обмен веществ также существенно повреждается при алкоголизме и проявляется гипогликемией, кетоацидозом, жировой дистрофией и др. [9, 16, 19]. Поскольку обмен веществ является фундаментом жизнедеятельности клетки, его нарушение влечёт за собой изменение энергетических и пластических функций клеток мозга и общую альтерацию клеток. Функционирование же повреждённых клеток может порождать ненормальные формы поведения, в том числе, патологическое влечение к чему-либо.

Ранее мы сообщали о результатах проводимой нами химической коррекции алкоголизованных крыс. Мы использовали два вида метаболической коррекции: коррекцию гликемии и коррекцию кетоза [2, 3].

Коррекция гликемии заключалась в принудительном длительном, 30-дневном, повышении уровня глюкозы в крови. Исходили из того, что для хронического алкоголизма характерна стабильная гипогликемия. Гипогликемия же оказывает на мозг деструктивное влияние. Лишённые энергии нейроны подвергаются апоптозу [13, 15, 16], что приводит к деградации мозга [11, 13].

Рецензент чл.-кор., проф. Чайковський Ю.Б.

Коррекция кетоза заключалась в нейтрализации кетоновых тел. Исходили из того, что хронический алкоголизм сопровождается стойким кетоацидозом [16, 18]. Кетоацидоз токсичен. Проявлениями кетоацидоза являются тошнота, рвота, жажда, головная боль, потеря сознания [9, 12, 14, 17] и даже летальность [6, 10]. В основе этих проявлений лежат химические процессы: повреждения фосфолипидных мембран, изменение третичной структуры белков, нарушение связывания гемоглобина с кислородом и т.д.

По нашим данным, метаболическая коррекция уровня гликемии даёт лучшие результаты, чем коррекция кетоза. Критерием служило уменьшение количества выпитого алкоголя в условиях свободного выбора. Более того, длительное, в течение 30 дней, подавление кетоза в итоге, к 30 дню, не только не уменьшило, но даже увеличило потребление этанола [3]. Это не согласуется с рекомендациями о полезности проведения лечения кетоацидоза не одиночными приёмами, а целыми курсами, в течение месяца, например, по три семидневных курса с трёхдневными перерывами [4, 6]. Так сформировалась предпосылка рабочей гипотезы о возможном наличии связи между степенью кетоацидоза и степенью влечения к алкоголю. Поэтому возникла необходимость провести более дробный, например суточный, мониторинг, с шагом в один час, степени кетоза и степени влечения к алкоголю, в условиях искусственного моделирования уровня кетоза (как параметра, который задаётся).

Цель работы: изучить влияние степени кетоза на степень влечения к алкоголю в течение суток у алкоголизованных крыс в условиях свободного выбора питья.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперимент выполнен на 20 крысах-самцах, возраста 12 месяцев, массой 200 г в зимне-весенний период в условиях вивария с принудительной вентиляцией. Исследования проводились в соответствии с требованиями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются в исследовательских и других научных целях». Температура в виварии поддерживалась на уровне 17-22° С, что исключало избыточную жажду. Пища сбалансирована, что тоже позволяло сохранять питьевое поведение на постоянном уровне. Животные содержались по одному в клетке при свободном доступе к пище. Хронический эксперимент состоял из двух этапов.

Первый этап – предварительный – продолжался 112 дней. В течение 112 дней животные подвергались принудительной алкоголизации 10 % раствором этанола. Каждый вечер, в 17.00 час, регистрировали количество выпитого алкоголя и определяли нали-

чие кетоновых тел в моче. Для сбора мочи каждую крысу на несколько минут высаживали в пластиковый контейнер с перфорированным дном. Хотя у интактной крысы частота микций 1-2 в час [8], но, оказавшись в стрессовой ситуации, в непривычной среде (контейнере), крыса, как правило, уринирует практически сразу же – в течение 2-3 минут.

Второй этап – основной – продолжался 3 дня. Животных разделили на 2 группы: экспериментальную (n = 10) и контрольную (n = 10). В эти 3 дня каждый вечер, в 17.00 час, у каждой крысы сначала определяли количество кетоновых тел в моче, а затем животным экспериментальной группы перорально из шприца без иглы вводили 1 мл 4,2 % раствора препарата унитиола, который нейтрализует кетоновые тела, а животным контрольной группы – 1 мл 0,9 % NaCl. Затем из клеток убирали поилки с этанолом, но помещали поилки с чистой питьевой водой. На следующий день, утром, в 9.00 час, у крыс сначала снова определяли степень кетонурии, а затем возвращали в клетку поилку с этанолом. При этом поилка с чистой водой тоже оставалась в клетке, то есть животным в течение дня была предоставлена свобода выбора питья. Степень кетонурии и количество выпитого алкоголя регистрировали каждый час: в 9.00, 10.00, 11.00, 12.00, 13.00, 14.00, 15.00, 16.00, 17.00 часов.

В качестве источника унитиола использовали фармпрепарат Зорекс («Фарма Старт», Киев). Унитиол, или димеркаптопропансульфонат натрия – донатор сульфгидрильных (тиоловых) групп. С помощью двух активных сульфгидрильных групп он связывается с кислородом С=О групп кетоновых тел прямо в периферической крови, тем самым нейтрализуя их. Унитиол относится к группе антидотов, рекомендуется для подавления алкогольного (похмельного, абстинентного) кетоацидоза, устранения тошноты, головной боли и пр. [4]. Использовали дозировки, рекомендованные производителем (10,5 мг/кг в сутки).

Для выявления кетоновых тел в моче использовали тест-полоски *Citolab* («Фармаско», Украина). На бумагу тест-полосок нанесен нитропруссид натрия, при взаимодействии с которым кетоновые тела дают красно-фиолетовое окрашивание. Интенсивность окрашивания меняется в зависимости от концентрации кетоновых тел. Для оценки результатов использовали шкалу, предлагаемую производителем:

«-» – нет кетонов;

«±» – концентрация кетонов до 5 мг/дл (до 0,5 ммоль/л);

«+» – концентрация кетонов 6-15 мг/дл (0,6-1,5 ммоль/л);

«++» – концентрация кетонов 16-40 мг/дл (1,6-4,0 ммоль/л);

«+++» – концентрация кетонов 41-100 мг/дл (4,1-10 ммоль/л).

При обработке результатов экспериментов использовали пакет *MedStat* [7].

Так как распределение значений объёма выпитого раствора этанола отличалось от нормального, то были использованы непараметрические критерии сравнения: сравнение центров связанных выборок с использованием двустороннего критерия, Т-критерия Вилкоксона, ранговый однофакторный дисперсионный анализ Крускала-Уоллиса, в случаях выявления статистически значимых различий между группами проводилось попарное сравнение с использованием критерия Данна. Для представления этих данных в работе приводится значение медианы объёма выпитой жидкости в пересчете на 100 г веса животного – M (мл/100 г) и ошибка медианы – m (мл/100 г).

Качественным показателям уровня кетонов в моче были присвоены категории от 0 до 5. Для представления этих данных в работе приводится частота встречаемости соответствующего уровня кетонурии (%).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

К окончанию первого этапа, т.е. к окончанию принудительной алкоголизации каждая крыса в сутки выпивала алкоголя по $6,3 \pm 0,2$ мл / 100 г веса, ДИ [6,0-6,7].

Степень кетонурии к окончанию алкоголизации была такой: у четырёх крыс «+++», у четырнадцати крыс «++», у двух крыс «+».

На втором этапе животные были распределены по группам равномерно: и в экспериментальную, и в контрольную группы отобрали по две крысы с кетонурией «+++», по семь крыс с кетонурией «++» и по одной крысе – с кетонурией «+».

В экспериментальной группе на втором этапе, в условиях свободного выбора, количество выпитого алкоголя оставалось примерно таким же, как к окончанию принудительной алкоголизации: $6,1 \pm 0,3$ мл / 100 г веса против $6,3 \pm 0,2$ мл / 100 г веса ($p > 0,134$) (табл. 1), несмотря на то, что на этом этапе животные потребляли ещё и воду. За счёт потребления воды общее суточное количество питья (вода + алкоголь) выросло до $7,1 \pm 0,3$ мл / 100 г веса, ДИ [6,4-7,8].

Статистически значимо больше всего алкоголя, практически третью часть всей дневной нормы, животные экспериментальной группы потребляли всего за один утренний час: с 9.00 час до 10.00 час, т.е. в первый час после возвращения поилки с этанолом в клетку. Среднее потребление алкоголя в этот час составило $2,2 \pm 0,2$ мл / 100 г веса, ДИ [2,1-2,5] – против $6,1 \pm 0,3$ мл / 100 г веса, ДИ [5,6-6,7] за целый день ($p < 0,01$) (табл. 1). Очевидно, что такое обильное питьё алкоголя в этот час не могло быть спровоцировано накопленной жаждой, поскольку

всю ночь в клетках находилась чистая питьевая вода. В последующие 7 часов, с 10.00 час до 17.00 час, количество потреблённого алкоголя в час оставалось примерно одинаковым, на уровне $0,7 \pm 0,1$ мл / 100 г веса / час ДИ [0,4-0,7]. При проведении рангового однофакторного анализа Крускала-Уоллиса обнаружено, что различия между потреблением в эти часы не являются статистически значимыми ($p = 0,324$).

Уровень кетонурии у животных экспериментальной группы за весь трёхдневный период второго этапа был минимальным утром, в 9.00 час (рис. 1): в 84% случаев кетоновых тел в моче вообще не было («-»), в 13% случаев их концентрация была минимальная, до 0,5 ммоль/л («±»). Очевидно, что такое снижение уровня кетонов происходило под влиянием унитиола, введенного накануне вечером. Это ожидаемый результат, согласно инструкции к препарату. Снижение было разной степени выраженности: чаще всего на три пункта (с «+++» до «-»), иногда на два пункта (с «+++» до «+» и с «+» до «-»), один раз зафиксировано снижение на четыре пункта (с «+++» до «-»).

Но после помещения поилки с алкоголем в клетку и потребления этого алкоголя крысами количество кетоновых тел возрастало. Максимальное увеличение наблюдалось в 10.00 час и 11.00 час, т.е. после максимального потребления алкоголя. Прирост кетонурии за один час, с 9.00 час до 10.00 час, в 77% случаев составил один пункт или даже два пункта – в 23% случаев. Прирост с 10.00 час до 11.00 час был тоже существенным: на один пункт в 67% и на два пункта – в 33% случаев. Прирост с 11.00 час до 12.00 час был минимальным: в 33% случаев – на один пункт, а в 77% случаев – прироста не было. А затем, в течение последующих часов дня, выраженность кетонурии оставалась стабильной, без существенной динамики. Почасовая динамика выраженности кетонурии представлена на рисунке 1.

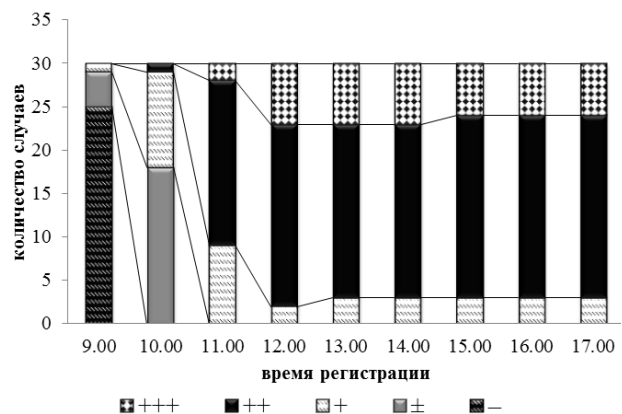


Рис 1. Почасовая динамика выраженности кетонурии в трёхдневный период у десяти алкоголизованных крыс экспериментальной группы.

Изменения у контрольных животных, не получавших унитиол, были следующими.

Количество выпитого алкоголя на втором этапе, в условиях свободного выбора, не изменилось и было таким же, как и к окончанию принудительной алкоголизации: $6,1 \pm 0,1$ мл / 100 г веса против $6,3 \pm 0,2$ мл / 100 г веса ($p=0,431$) (табл.1).

В течение дня потребление алкоголя было примерно равномерным: при проведении рангового однофакторного анализа Крускала-Уоллиса не выявлено статистически значимых отличий, $p=0,999$ (табл.1).

Уровень кетонурии в течение дня у контрольных крыс был постоянным. Показательно, что на протяжении трех дней второго этапа эксперимента у трёх контрольных крыс, как и у экспериментальных, в 9.00 час кетонурия была меньше, чем в другие часы, на один пункт. Но уже через час после возвращения поилки в клетку, т.е. в 10.00 час, кетонурия у этих трёх животных увеличивалась на один пункт и сохранялась на таком уровне в течение всего последующего дня.

Итак, мы видим, что уровень кетонурии у алкоголизованных животных не сохраняется в течение суток на постоянном уровне, но меняется очень быстро.

Есть основание полагать, что степень кетонурии у крысы отражает степень кетонемии в течение последних максимум 30 минут. Мы исходили из анализа анатомо-физиологических параметров мочеобразования у крысы. Так, у крысы достаточно высокая скорость клубочковой фильтрации: $18,57 \pm 0,483$ мл/час/100 г [21] (для сравнения: у человека всего 9,4-10,7 мл/час/100 г). Поэтому у крысы весь объём плазмы (около 8 мл) фильтруется в почечных клубочках всего за 13 минут. Но при этом у крысы относительно малый объём мочевого пузыря: 0,2 мл

[5]. Иными словами, мочевой пузырь крысы способен вместить в себя всего лишь двенадцатую часть суточного диуреза (суточный диурез крысы около 2,5 мл, или $0,05 \pm 0,004$ мл/час/100г [1]). Для сравнения: у человека мочевой пузырь вмещает около 400 мл, т.е. примерно четвертую часть суточного диуреза. Поэтому частота мочеиспусканий у крысы тоже достаточно высока: 1-2 раза в час.

Следовательно, можно заключить, что после обильного потребления алкоголя в утренние часы уровень кетоновых тел в крови менялся очень быстро, в течение не более одного часа. А поскольку кетоновые тела не задерживаются в периферическом кровотоке надолго (циркулируют всего несколько минут, а затем быстро либо поглощаются тканями, либо выводятся почками в мочу), не депонируются нигде в организме, то становится понятным, что их резкие, быстрые колебания в течение суток вызваны изменением скорости их продукции.

Продукция кетоновых тел осуществляется в печени двумя путями: либо из свободных жирных кислот в ходе их неполного окисления (в этом случае образуется много свободных протонов, и тогда кетоз сопровождается ацидозом – кетоацидозом), либо из ацил-КоА, образующегося в избытке и не утилизирующегося в цикле трикарбоновых кислот (цикле Кребса).

Первый путь более инертный, требует времени, так как утилизация триглицеридов из жирового депо с расщеплением их до свободных жирных кислот, начинается не сразу, инициируется нехваткой в организме «топливных» молекул глюкозы. Кетоновые тела используются клетками организма, в том числе клетками мозга, в качестве энергетического субстрата. При полном окислении бета-оксибутират даёт 26 молекул АТФ, что меньше, чем при окислении глюкозы (36 молекул).

Таблица 1.

Суточная динамика потребления алкоголя алкоголизованными крысами в течение трехдневного эксперимента

Время суток (интервал), час	Количество выпитого алкоголя, мл/100 г, $M \pm m$	
	Эксперимент, n=30	Контроль, n=30
10.00 (09.00-10.00)	$2,2 \pm 0,2$	$0,8 \pm 0,1$
11.00 (10.00-11.00)	$0,7 \pm 0,1^*$	$0,8 \pm 0,1$
12.00 (11.00-12.00)	$0,7 \pm 0,1^*$	$0,8 \pm 0,1$
13.00 (12.00-13.00)	$0,7 \pm 0,1^*$	$0,9 \pm 0,1$
14.00 (13.00-14.00)	$0,6 \pm 0,1^*$	$0,9 \pm 0,1$
15.00 (14.00-15.00)	$0,4 \pm 0,1^*$	$0,8 \pm 0,1$
16.00 (15.00-16.00)	$0,4 \pm 0,1^*$	$0,9 \pm 0,1$
17.00 (16.00-17.00)	$0,7 \pm 0,1^*$	$0,8 \pm 0,1$
Суммарное потребление (09.00-17.00)	$6,1 \pm 0,3$	$6,1 \pm 0,1$
Суточное потребление этанола по окончании 1-го этапа	$6,3 \pm 0,2$	

Примечание: * - статистически значимое отличие внутри одной группы, по сравнению с показателем на 10.00 час (09.00-10.00).

Второй путь более лабильный и быстрый, так как зависит только от сиюминутной ситуации, сложившейся в данный момент в гепатоците, а именно: от количества ацетил-КоА, из которого синтезируются кетоновые тела. Избыток же ацетил-КоА после приёма алкоголя создаётся в гепатоците по двум причинам. Во-первых, сама молекула этанола метаболизирует сначала до ацетальдегида, а потом до ацетил-КоА. Во-вторых, фермент алкогольдегидрогеназа, метаболизирующий этанол, в качестве кофермента использует НАД, поэтому соотношение НАД/НАДН смещается в сторону НАДН, дефицит же НАД приводит к снижению активности ферментов, которые используют НАД в качестве кофермента. Такими ферментами являются ферменты цикла трикарбоновых кислот. Поэтому ацетил-КоА не может полностью утилизироваться в цикле Кребса, но используется для построения кетоновых тел.

С учётом вышесказанного, есть основание полагать, что в данном эксперименте наблюдаемое нами быстрое наполнение кровотока кетоновыми телами после употребления алкоголя крысами было инициировано именно алкоголем, а не гипогликемией, которая при алкоголизме достаточно стабильна (об этом мы сообщали в наших ранних работах [2, 3]).

В пользу нашего предположения говорит и сопоставление фармакодинамики унитиола. Согласно инструкции, действие унитиола заканчивается уже через 8 часов [4]. Мы же наблюдали крайне низкий уровень кетоновых тел (или даже полное их отсутствие) гораздо дольше – и через 16 часов спустя после введения унитиола. Возрастание кетоза начиналось только после 9.00 часов утра, т.е. после приёма больших доз алкоголя. Это свидетельствует, что пусковым стимулом для быстрой продукции кетоновых тел служил этанол, а не гипогликемия. Добавим только, что стабильности уровня гликемии способствовало постоянное нахождение кормушек с зерном в клетках: на ночь их не убрали, то есть не провоцировали острый голод и усиление гипогликемии.

Анализ полученных результатов позволяет утверждать наличие причинно-следственных отношений между двумя процессами: уровнем алкогольного кетоза и уровнем влечения к алкоголю. Причём эти величины обратно пропорциональны друг другу: чем ниже уровень кетоза, тем выше влечение к алкоголю. Основанием для такого суждения служат следующие выявленные нами факты:

1) искусственное подавление кетоновых тел уже через 16 часов приводило к увеличению потребления алкоголя в 2,4 раза (экспериментальные крысы с 9.00 час до 10.00 час выпивали $2,2 \pm 0,2$ мл/100 г, а контрольные крысы в этот же час – всего $0,8 \pm 0,1$ мл/100 г);

2) больше всего алкоголя (более трети суточной нормы) животные выпивали на фоне самого низкого

уровня кетоза, с 9.00 час до 10.00 час;

3) потребление большого количества алкоголя (с 9.00 час до 10.00 час) приводило уже через один-два часа к возрастанию уровня кетонурии;

4) после возрастания уровня кетоза (к 11.00 часам) потребление этанола уменьшалось;

5) стабильный уровень кетонурии сопровождался стабильным, равномерным потреблением алкоголя.

Полученные результаты (вместе с данными предыдущих работ [2, 3]) мы предлагаем трактовать следующим образом.

Хорошо известно, что при хроническом алкоголизме развивается такая цепь событий: хроническая гипогликемия → энергетическое голодание мозга → стимуляция образования кетоновых тел → переход мозга с питания глюкозой на питание кетоновыми телами. Мы же предлагаем продлить эту цепочку, добавив сюда ещё несколько звеньев: → мозг становится зависим от кетоновых тел, как питательного субстрата → поэтому при снижении уровня кетоза возникает биологическая потребность пополнить их количество → так возникает желание потребить алкоголь, так как синтез кетоновых тел инициируется этанолом.

Иными словами, точно так же, как здоровый мозг в норме «зависит» от глюкозы, точно так же алкоголизованный мозг зависит от кетоновых тел, как источника питания. Питание кетоновыми телами становится витальной потребностью. Голод, по П.К. Анохину, запускает внешнее звено в канале прямой связи функциональной системы питания – поведенческую реакцию, направленную на поиск и приём пищи. И точно так же, как голод в здоровом мозге запускает витальную поведенческую реакцию, направленную на поиск и приём пищи, точно так голод в алкоголизованном мозге запускает витальную поведенческую реакцию, направленную на поиск и приём алкоголя, который инициирует синтез кетоновых тел.

ВЫВОД

Алкогольная зависимость – это зависимость непосредственно от кетоновых тел, а влечение к алкоголю – это следствие гипокетонемии.

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

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організацій.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахполова В.О. Особенности развития почечных

- проявлений свинцовой интоксикации у крыс в условиях измененного кальциевого гомеостаза [Электронный ресурс] / Автореф. канд.мед.н. 14.03.03. Патологическая физиология. – Владикавказ, 2011. Режим доступа: <http://dis.podelise.ru/text/index-41893.html>
2. Бортникова А.К., Панова Т.И. Особенности утилизации глюкозы тканями мозга алкогользависимых крыс [Текст] / А.К. Бортникова, Т.И. Панова // *Neurophysiology/ Нейрофизиология*. – 2014. – Т. 46, № 3. – С. 229-235.
 3. Бортникова А.К., Панова Т.И. Влечение к этанолу у алкоголизированных крыс и уровень гликемии, выраженность кетоза [Текст] / А.К. Бортникова, Т.И. Панова // *Лабораторная диагностика. Восточная Европа*. – 2014. – № 1 (9). – С. 52-61.
 4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 15-е изд., перераб., испр. и доп. [Текст] / М.Д. Машковский // М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2005. – 1206 с.
 5. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте [Текст] / И.П. Западнюк, В.И. Западнюк, Е.А. Захария, Б.В. Западнюк // К.: Вища школа, 1983. – 383 с.
 6. Наркология [Текст] / О.К. Напрееенко, Л.В. Животовська, Н.Ю. Петрина, Л.В. Рахман, // К.: Здоров'я, 2011. – 208 с.
 7. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat [Текст] / Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов, В. Н. Хоменко, О. А. Панченко // Донецк: Издатель Папакица Е.К., 2006. – 214 с.
 8. Способ моделирования гиперактивного мочевого пузыря [Электронный ресурс] / А.В. Гудков, Д.В. Титов, А.В. Царева [и др.] // Патент РФ № 2496148. 20.10.2013. Подача заявки 12.05.2012. Режим доступа: <http://bankpatentov.ru/node/414782>
 9. Alcoholic ketoacidosis and reversible neurological complications due to hypophosphataemia [Text] / M.T. Fernández López, M.D. García Bargo, M.T. Rivero Luis [et. al] // *Nutr. Hosp.* – 2012. – Vol. 27, No. 3. – P. 936-939.
 10. Alcoholism and the Armani-Ebstein lesion [Text] / J.L. Parai, S. Kodikara, C.M. Milroy [et. al] // *Forensic Sci. Med. Pathol.* – 2012. – Vol. 8, No. 1. – P. 19-22.
 11. Chen M.H. Alcoholic ketoacidosis coincides with acute Marchiafava-Bignami disease [Electronic resource] / M.H. Chen, C.A. Cheng // *Am. J. Emerg. Med.* – 2012. – Vol. 30, No. 9. – e. 7-8. Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
 12. Distel C. Alcohol induced diabetic ketoacidosis exacerbated by an acute respiratory infection with *Klebsiella pneumonia* [Text] / C. Distel, S. Jacobson, P. M. Tille // *Clin. Lab. Sci.* – 2013. – Vol. 26, No. 2. – P. 68-71.
 13. Droblenkov A.V. Activation of programmed cell death and degenerative changes of neurons of mesocorticolimbic dopaminergic system as a possible cause of inherited alcohol addiction [Text] / A.V. Droblenkov, N.R. Karelina // *Morfologija*. – 2012. – Vol. 141, No. 1. – P. 16-22.
 14. Dwyer J. B. Ketoacidosis and trace amounts of isopropanol in a chronic alcoholic patient [Text] / J.B. Dwyer, K. Tamama // *Clin. Chim. Acta.* – 2013. – No. 415. – P. 245-249.
 15. Effects of ethanol during adolescence on the number of neurons and glia in the medial prefrontal cortex and basolateral amygdala of adult male and female rats [Text] / W.A. Koss, R.N. Sadowski, L.K. Sherrill [et. al] // *Brain Res.* – 2012. – No. 1466, 24-32.
 16. Ethanol-induced alterations in fatty acid-related lipids in serum and tissues in mice [Text] / Z. Zhao, M. Yu, D. Crabb [et. al] // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2011. – Vol. 35, No. 2. – P. 229-234.
 17. Ethanol, sugar, acid and coma [Text] / H. Meier, S. Gschwend, S. Raimondi [at. al] // *Praxis.* – 2011. – Vol. 100, No. 13. – P. 797-799.
 18. Jain H. Alcohol induced ketoacidosis, severe hypoglycemia and irreversible encephalopathy [Electronic resource] / H. Jain, S. Beriwal, S. Singh // *Med. Sci. Monit.* – 2012. – Vol. 8, No. 11. – CS 77-79. Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
 19. Paquot N. Alcoholism, an addiction leading to multiple somatic complications [Text] / N. Paquot, J. De Flines, A.J. Scheen // *Rev. Med. Liege.* – 2013. – Vol. 68, No. 5-6. – P. 272-280.
 20. Tabakoff B. The neurobiology of alcohol consumption and alcoholism: an integrative history [Text] / B. Tabakoff, P.L. Hoffman // *Pharmacol Biochem Behav.* – 2013. – No. 113. – P. 20-37.
 21. Ten-year stability of remission in private alcohol and drug outpatient treatment: non-problem users versus abstainers [Text] / J.R. Mertens, A.H. Kline-Simon, K.L. Delucchi [et. al] // *Drug Alcohol Depend.* – 2012. – Vol. 125, No. 1-2. – P. 67-74.
 22. Volkow N.D. Effects of modafinil on dopamine and dopamine transporters in the male human brain: clinical implications [Text] / N.D. Volkow, J.S. Fowler, J. Logan // *JAMA.* – 2009. – Vol. 301, No. 11. – P. 1148-1154.

Отримано: 28.08.2015

ЗВ'ЯЗОК КЕТОНУРІЇ ТА ПОТЯГУ ДО АЛКОГОЛЮ У АЛКОГОЛІЗОВАНИХ ЩУРІВ

Панова Т.И., Бортникова Г.К.

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

Актуальність. Існує неоднозначна думка про шкоду алкогольного кетоацидозу. З одного боку, кетоацидоз токсичний, тому існують рекомендації про його придушення (одноразово, курсами). З іншого боку, кетонів тіла є альтернативним енергетичним субстратом в умовах алкогольної гіпоглікемії.

Ціль: вивчити вплив ступеню кетозу на ступінь потягу до алкоголю протягом доби у алкоголізованих щурів в умовах вільного вибору питва.

Матеріали і методи. Алкоголізованим щурам (n=10) з вираженою кетонурією ввечері, о 17.00 год, вводили димеркаптопропансульфонат натрію, який нейтралізує кетонів тіла. Потім на ніч прибирали з клітин поїлки з алкоголем. Наступної доби, о 9.00 год, поїлки з алкоголем повертали в клітину. З 9.00 год до 17.00 год щогодини реєстрували рівень кетонурії і рівень споживання 10 % етанолу в умовах вільного вибору пиття між чистою водою і алкоголем.

Результати. Найнижчий рівень кетоза спостерігали о 9.00 год ранку, після вимушеної нічної алкогольної депривації. Усього лише за одну ранішню годину, з 9.00 год до 10.00 год, щури випивали алкоголю найбільше: третю частину (2,4±0,3 мл/100 г ваги) від всього добового споживання (6,1±0,3 мл/100 г ваги, ДІ [5,6-6,7]), p < 0,01. Через 1-2 год після споживання такої великої кількості алкоголю кількість кетонів тіл в організмі зростала і зберігалася на постійному рівні цілий день, до 17.00 год. З ростом кетоза зменшувалося споживання алкоголю і теж залишалось рівномірним і стабільним на позначці 0,7±0,1 мл/100 г ваги/год, ДІ [0,4-0,7], p=0,324. Виявили наявність причинно-наслідкових відносин між ступенем кетонурії і ступенем потягу до алкоголю зворотно пропорційного характеру: чим нижче концентрація кетонів тіл («паливних» молекул для мозку), тим більше потяг до алкоголю (який ініціює синтез кетонів тіл).

Висновок: алкогольна залежність – це вітальна залежність безпосередньо від кетонів тіл, аналогічно тому, як здоровий мозок «залежить» від глюкози.

Ключові слова: алкоголізовані щури, кетонурія, потяг до алкоголю.

COMMUNICATION KETONURIA AND COMPULSION FOR ALCOHOL AT ALCOHOL ADDICTED RATS

Panova T.I., Bortnikova A.K.

A.A. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Actuality. There is a mixed opinion about the dangers of alcoholic ketoacidosis. On the one hand, ketoacidosis is toxic, so there are recommendations for its suppression (disposable, courses). On the other hand, the ketone bodies are alternative energy substrate in a alcoholic hypoglycemia

Aim: to investigate the effect of the degree of ketosis on the degree of alcohol craving during the day at the alcoholized rats in the free choice of drink.

Material and methods. In the evening at 17:00 alcohol addicted rats (n=10) with apparent ketonuria were injected with sodium dimercaptopropanesulfonate, which neutralizes ketone bodies. After that drinking cups with alcohol were removed from the cages for the night. Next morning at 9:00 the drinking cups with alcohol were placed back into the cages. Every hour from 9:00 till 17:00 levels of ketonuria and consumption of 10% ethanol were registered. The rats were given a free drinking choice between pure water and alcohol.

Results. The lowest level of ketosis was observed at 9:00 a.m. after the forced **overnight** alcohol deprivation. Just during the first morning hour from 9:00 till 10:00 the rats were drinking the most of the alcohol: one third (2,2±0,2 ml/100 g of weight, CI (confidence interval) [2,1-2,5]) of the daily alcohol consumption (6,1±0,3 ml/100 g of weight, CI [5,6-6,7]), p<0,01. In 1-2 hours after consumption of such large amounts of alcohol the quantity of ketone bodies in the organism increased and stayed at the same level all day long up till 17:00. As ketosis was increasing, the alcohol consumption was decreasing and it also stayed even and **stable** at the level of 0,7±0,1 ml/100 g of weight /hour, CI [0,4-0,7], p=0,324. Inversely proportional cause-effect relations between level of ketonuria and level of compulsion for alcohol were discovered: the lower the concentration of ketone bodies (“fuel” molecules for cerebrum) is, the stronger the compulsion for alcohol (which initiates synthesis of ketone bodies) is.

Conclusion. Alcohol addiction is vital dependence directly on ketone bodies and it is **analogous** to “dependence” of healthy cerebrum on **glucose**.

Keywords: alcohol addicted rats, ketonuria, compulsion for alcohol

СООТНОШЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ АПОПТИЧЕСКИХ МИКРОЧАСТИЦ И ПРОГЕНИТОРНЫХ ПРОАНГИОГЕННЫХ МОНОНУКЛЕАРОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЕЛИЧИНЫ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА

Березин А.Е., Кремзер А.А.

*Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина
dr_berezin@mail.ru*

Мета: оцінка взаємозв'язку співвідношення кількості циркулюючих ендотеліальних апоптичних мікрочастинок і ендотеліальних прогеніторних мононуклеаров залежно від маси тіла пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю.

Матеріали і методи. У дослідження було включено 302 пацієнта віком 42-65 років з хронічною серцевою недостатністю I-IV функціональних класів. Вміст NT-про-МНУП (мозкового натрійуретичного пептиду) було виміряно імуоелектрохемолюмінісцентним методом. Фенотипування популяції ендотеліальних апоптичних мікрочастинок і ендотеліальних прогеніторних мононуклеарів здійснювалося методом проточної цитофлуориметрії.

Результати. Медіана співвідношення ендотеліальних апоптичних мікрочастинок до ендотеліальних прогеніторних мононуклеарів у пацієнтів з індексом маси тіла менше 21 кг/м², 21-24,9 кг/м², а також більше 25 кг/м² складала 2,67×10 од. (95% ДІ=1,80×10 од.-4, 56×10 од.), 2,54×10 од. (95% ДІ = 1,86×10 од.-2,96 × 10 од.) та 1,86×10 од. (95% ДІ = 0,96×10 од.-2, 42×10 од.), відповідно (p = 0,001 для всіх випадків). За даними мультиваріантного регресійного аналізу, основними факторами, що зберігають незалежний вплив на величину співвідношення ендотеліальних апоптичних мікрочастинок до ендотеліальних прогеніторних мононуклеарів, з'явилися індекс маси тіла (γ = -0418, Wald χ² = 9,11, p = 0,001), рівень циркулюючих NT-про-МНУП (γ = 0412, Wald χ² = 4,56, p = 0,003), функціональний клас хронічної недостатності (γ = 0404, Вальд χ² = 4,31, p = 0,001), фракція викиду лівого шлуночка (γ = -0395, Wald χ² = 1,27, p = 0,002), цукровий діабет 2 типу (γ = 0312, Вальд χ² = 1,18; p = 0,001), а також багатосудинне ураження коронарних артерій (γ = 0366, Вальд χ² = 1,04, p = 0,001).

Висновок: для пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю різна величина індексу маси тіла тісно асоціюється з співвідношенням ендотеліальних апоптичних мікрочастинок до ендотеліальних прогеніторних мононуклеарів, яке розглядається як досить чутливий біомаркер дисфункції ендотелію та виникнення несприятливих клінічних наслідків.

Ключові слова: ендотеліальні апоптичні мікрочасточки; ендотеліальні прогеніторні мононуклеари; хронічна серцева недостатність.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) продолжает рассматриваться как ведущая причина кардиоваскулярной смертности [13]. В патогенезе ХСН повреждение монослоя эндотелиоцитов, вызванное различными причинами и приводящее к возникновению эндотелиальной дисфункции (ЭД), играет важную роль [11]. Предшествующие исследования показали, что ЭД сопровождается значительным повышением уровня циркулирующих эндотелиальных апоптических микрочастиц (ЭАМ), которые высвобождаются из эндотелиоцитов в ответ на их активацию или вследствие апоптоза [3]. Установлено, что ЭАМ участвуют в межклеточном взаимодействии преимущественно путем трансфера биологически активных мессенджеров и сигнальных молекул, модулируя широкий спектр биологических процессов, таких как воспаление, иммунный ответ, коагуляция, атерогенез [10]. Циркулирующие эндо-

телиальные прогениторные мононуклеары (ЭПМ), экспрессирующие антигены CD34+ и VEGFR-2+ (*Vascular Endothelial Growth Factor Rreceptor-2*), CD133+, CD14+, Tie2+ (специфические лиганды для тирозинкиназы), также как ЭАМ, участвуют в репаративных процессах, включая реэндотелизацию фрагментов васкулярного повреждения, ремоделирование внеклеточного матрикса, неоваскуляризацию и ангиогенез [5]. Установлено, что соотношение ЭАМ и ЭПМ является более надежным индикатором дисбаланса между про- и антиангиогенным ответом при реализации кардиоваскулярного ремоделирования с возможным прогностическим потенциалом [2]. В то же время не установлены уровни ЭПМ, ЭАМ и их соотношение у пациентов с ХСН с различной величиной массы тела.

Целью настоящего исследования явилась оценка взаимосвязи соотношения количества циркулирую-

щих эндотелиальных апоптических микрочастиц и эндотелиальных прогениторных мононуклеаров в зависимости от массы тела пациентов с ХСН.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 302 пациента в возрасте 42–65 лет с ХСН I–IV функциональных классов (ФК) в соответствии с классификацией *New York Heart Association (NYHA)*. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. В качестве критериев исключения использовались Q-инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия на протяжении 30 суток до включения в исследование, стенокардия напряжения IV ФК, неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ), декомпенсированный сахарный диабет, необходимость в проведении инсулинотерапии, тяжелые заболевания печени и почек, онкологические заболевания, симптоматическая АГ, индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м² и менее 15 кг/м², инфекционные заболевания в течение 3 недель до скринирования, перенесенный мозговой инсульт, черепно-мозговая травма в течение 3 месяцев; критические стенозы / окклюзии уязвимых участков коронарных артерий, включая ствол левой и правой коронарной артерии (КА), требующие немедленного проведения аортокоронарного шунтирования (АКШ) и чрезкожного коронарного вмешательства (ЧКВ); уровень креатинина плазмы крови более 440 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 35 мл/мин/м², а также любые другие нарушения, которые, по мнению исследователей, могли препятствовать участию пациентов в исследовании, а также отказ от участия в исследовании по любым причинам.

Ишемическая природа ХСН устанавливалась в случае ее непосредственной связи с ранее документированным инфарктом миокарда, а также при наличии позитивного результата мультиспиральной компьютерной томографии-ангиографии (n=54) и/или рентгенконтрастного ангиографического исследования коронарных артерий (n=73).

Оценка показателей систолической и диастолической функции осуществлялась с помощью трансторакальной эхокардиографии по общепринятому методу [14] на аппарате *ACUSON (SIEMENS)*, Германия) в В-режиме эхолокации и режиме тканевой доплерографии. Конечнo-диастолический и конечнo-систолический объемы левого желудочка (ЛЖ) измерялись методом Симпсона. Тканевая доплерография проводилась в 4-, 3- и 2-камерной проекциях в каждом из 16 сегментов ЛЖ и в четырех точках митрального кольца: у основания заднеперегородочной, боковой, нижней и передней стенок ЛЖ [12]. Изменялись пиковые систолическая миокардиальная скорость (Sm), ранняя диастолическая миокар-

диальная скорость (Em) и поздняя диастолическая миокардиальная скорость (Am) митрального кольца с последующим расчетом отношения пиковой скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ (E) к Am (E/Am) и Em (E/Em).

Вычисление СКФ проводилось с использованием формулы CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [8].

Содержание NT-pro-MHUP (мозгового натрийуретического пептида) было измерено иммуноэлектрохемоллюминисцентным методом с использованием наборов фирмы *R&D Systems* (США) на анализаторе *Elecsys 1010 (Roche, Mannheim)*, Германия). Концентрация общего холестерина (ХС) и ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) измерялись ферментативным методом. Содержание липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) рассчитывали по формуле *Friedewald W.T.*

Фенотипирование популяций эндотелиальных апоптических микрочастиц и мононуклеарных клеток осуществлялось методом проточной цитофлуориметрии с помощью моноклональных антител, меченными флуорохромами FITC (флуоресцеин изотиоцианат) или двойной меткой FITC/PE (фикоэритрин) (*BD Biosciences*, США), к антигенам CD31, annexin V⁺, CD45, CD34, CD14, Tie-2 и CD309(VEGFR2) по методологии HD-FACS (*High-Definition Fluorescence Activated Cell Sorter*) с удалением эритроцитов лизирующим буфером в соответствии с протоколом гейтирования *ISHAGE (International Society of Hematotherapy and Graft Engineering sequential)* [15]. Для каждой из проб анализировалось 500 тыс. событий. ЭАМ фенотипировались как CD31⁺/annexin V⁺ микрочастицы [7]. Проангиогенный фенотип циркулирующих ЭПМ идентифицировался как экспрессия CD14+CD309(VEGFR2)+Tie-2+ антигенов. Результаты скатерограмм, полученные при продольном и поперечном рассеивании лазерного луча в проточном цитофлуориметре, подвергались анализу с использованием принципа Булина (*Boolean principles*) для двойных или тройных позитивных событий.

Исследователи строго придерживались всех требований, предъявляемых к клиническим испытаниям, в соответствии с Хельсинской декларацией прав человека (1964), с Конференцией по гармонизации надлежащей клинической практики (GCP-ICH), с Конвенцией Совета Европы о защите прав и достоинства человека в связи с использованием достижений биологии и медицины, с Конвенцией о правах человека, с Дополнительным протоколом к Конвенции о биомедицинских исследованиях и с законодательством Украины.

Статистическую обработку результатов проводили в системе SPSS для Windows, версия 22. Все данные представлены как среднее (M) и ошибка средней ($\pm m$) или 95% доверительный интервал

(ДИ); медиана (Me) и межквартильный интервал. Гипотезу о нормальности распределения исследуемых показателей проверяли с использованием критерия Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. При сравнении групп больных по основным показателям использовали непарный t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна–Уитни. При проведении парных сравнений уровней показателей внутри групп применяли парный критерий Вилкоксона. Сравнения категориальных переменных между группами проводили с использованием χ^2 теста и точного критерия Фишера F. Концентрации циркулирующих ЭАМ, ЭПМ, NT-pro-MHUP не имели нормального распределения, тогда как распределение содержания общего холестерина и его фракций отличалось нормальным характером. Потенциальные факторы, которые могли бы быть связаны с изменением соотношения ЭАМ / ЭПМ, первоначально были определены с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), а затем все идентифицированные факторы с уровнем $P < 0,1$ были дополнительно изучены в многофакторном дисперсионном анализе. Величина отношения шансов (ОШ) и 95% ДИ были рассчитаны для всех независимых предикторов увеличения соотношения ЭАМ / ЭПМ. Результаты считались достоверными при уровне $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все пациенты с ХСН были распределены на три когорты в зависимости от величины индекса массы тела. Как видно из таблицы 1, не было отмечено существенных различий между когортами пациентов с ХСН в зависимости от возраста, гендерной принадлежности, скорости клубочковой фильтрации, содержания гликозилированного гемоглобина (HbA1c), уровней глюкозы натощак, креатинина крови, общего холестерина, холестерина ЛПНП и холестерина ЛПВП, количества пораженных коронарных артерий, уровней офисного артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС). Частота встречаемости кардиоваскулярных факторов риска, таких как курение, АГ, дислипидемия, сахарный диабет 2 типа, в трёх когортах больных также достоверно не различалась. Обращает на себя внимание отсутствие достоверных различий между значениями показателей E/Am и E/Em в трёх когортах больных, хотя статистически значимое снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) было обнаружено в когорте пациентов с ИМТ менее 21 кг/м^2 по сравнению с лицам, у которых ИМТ имел более высокие значения. Кроме того, циркулирующий уровень NT-pro-MHUP был достоверно выше у лиц с ИМТ менее 21 кг/м^2 , чем у пациентов с ХСН, включенных в остальные когорты наблюдения. Каких-либо отличий между сформированными

когортами пациентов по отношению к проводимой фармакотерапии обнаружено не было.

Анализ полученных данных показал, что медиана циркулирующего уровня ЭАМ в когортах пациентов с ИМТ менее 21 кг/м^2 , $21\text{--}24,9 \text{ кг/м}^2$, а также более 25 кг/м^2 составляла $0,686$ клеток/мл (95% ДИ= $0,645\text{--}0,784$ клеток/мл); $0,588$ клеток/мл (95% ДИ= $0,545\text{--}0,712$ клеток/мл) и $0,298$ клеток/мл (95% ДИ= $0,271\text{--}0,322$ клеток/мл) ($P < 0,001$ для всех случаев). Количество ЭАМ в крови позитивно ассоциировалось с ФК ХСН ($r=0,514$, $P=0,001$), NT-pro-MHUP ($r=0,416$, $P=0,001$), наличием сахарного диабета 2 типа ($r=0,402$, $P=0,003$) и наличием многососудистого поражения коронарных артерий ($r=0,362$, $P=0,001$), ИМТ ($r=-0,358$, $P=0,001$), E/Am ($r=0,360$, $P=0,001$), E/Em ($r=0,344$, $P=0,001$), гендерной принадлежностью ($r=0,318$, $P < 0,001$ для мужчин), общим холестерином ($r=0,313$, $P=0,001$), возрастом пациентов ($r=0,275$, $P=0,001$), приверженностью к курению ($r=0,212$, $P=0,001$) и негативно – с ФВ ЛЖ ($r=-0,496$, $P=0,001$) и СКФ ($r=-0,408$, $P=0,003$).

Медиана циркулирующего уровня ЭПМ в когортах пациентов с ИМТ менее 21 кг/м^2 , $21\text{--}24,9 \text{ кг/м}^2$, а также более 25 кг/м^2 составила $0,22$ клеток/мкл (95% ДИ= $0,16\text{--}0,25$ клеток/мкл); $0,27$ клеток/мкл (95% ДИ= $0,24\text{--}0,32$ клеток/мкл) и $0,16$ клеток/мкл (95% ДИ= $0,108\text{--}0,189$ клеток/мкл), соответственно ($P=0,001$ для всех случаев). Обнаружена позитивная ассоциация между количеством ЭПМ и ФВ ЛЖ ($r=0,639$; $P=0,001$), E/Em ($r=0,52$; $P=0,001$), ИМТ ($r=-0,316$, $P=0,001$), СКФ ($r=0,486$; $P=0,002$) и негативная ассоциация с ФК ХСН ($r=-0,657$; $P=0,001$), наличием сахарного диабета 2 типа ($r=-0,610$; $P=0,001$), возрастом ($r=-0,398$; $P=0,001$), креатинином ($r=-0,394$; $P=0,001$), NT-pro-MHUP ($r=-0,473$; $P=0,001$), ХС ЛПНП ($r=-0,354$; $P=0,001$), общим холестерином ($r=-0,258$; $P=0,043$), приверженностью к курению ($r=-0,285$; $P=0,042$), ИМТ ($r=-0,272$; $P=0,046$).

Медиана соотношения ЭАМ / ЭПМ у пациентов с ИМТ менее 21 кг/м^2 , $21\text{--}24,9 \text{ кг/м}^2$, а также более 25 кг/м^2 составила $2,67 \times 10$ ед. (95% ДИ= $1,80 \times 10$ ед.– $4,56 \times 10$ ед.), $2,54 \times 10$ ед. (95% ДИ= $1,86 \times 10$ ед.– $2,96 \times 10$ ед.) и $1,86 \times 10$ ед. (95% ДИ= $0,96 \times 10$ ед.– $2,42 \times 10$ ед.), соответственно ($P=0,001$ для всех случаев). Соотношение ЭАМ / ЭПМ позитивно ассоциировалось с ФК ХСН ($r=0,62$, $P=0,001$), NT-pro-MHUP ($r=0,513$, $P=0,001$), ИМТ ($r=-0,422$, $P=0,001$), наличием сахарного диабета 2 типа ($r=0,422$, $P=0,001$), многососудистым поражением коронарных артерий ($r=0,432$, $P=0,001$), E/Am ($r=0,387$, $P=0,002$), E/Em ($r=0,356$, $P=0,002$), гендерной принадлежностью ($r=0,396$, $P < 0,001$ для мужчин), общим холестерином ($r=0,322$, $P=0,001$), возрастом ($r=0,301$, $P=0,001$), приверженностью к курению ($r=0,287$, $P=0,001$) и негативно – с ФВ ЛЖ ($r=-0,506$, $P=0,001$) и СКФ ($r=-0,502$, $P=0,001$). Не

было обнаружено существенной взаимосвязи между соотношением ЭАМ / ЭПМ и уровнем глюкозы натощак, HbA1c, уровнем офисного АД, отягощенным семейным анамнезом по возникновению преждевременной ишемической болезни сердца (ИБС), а также

особенностями медикаментозного лечения.

Мультивариантный регрессионный анализ показал, что основными факторами, сохраняющими независимое влияние на величину соотношения ЭАМ / ЭПМ, явились ИМТ ($r=-0,418$, Wald $\chi^2=9,11$;

Таблица 1

Общая характеристика пациентов, принявших участие в исследовании

Показатели	ИМТ <21 кг/м ² (n=42)	ИМТ 21-24,9 кг/м ² (n=148)	ИМТ >25 кг/м ² (n=112)	P
Возраст, годы	57,80±6,20	58,20±7,70	58,10±6,80	0,26
Мужчины, n (%)	24 (57,1%)	77 (52,0%)	60 (53,6%)	0,66
АГ, n (%)	25 (59,5%)	71 (48,0%)	58 (51,9%)	0,24
Дислипидемия, n (%)	16 (38,1%)	58 (39,1%)	46 (41,1%)	0,26
СД 2 типа, n (%)	14 (33,3%)	49 (33,1%)	36 (32,1%)	0,76
Курение, n (%)	14 (33,3%)	45 (30,4%)	31 (27,7%)	0,18
I ФК ХСН NYHA	13 (31,0%)	43 (29,1%)	33 (29,5%)	0,84
II ФК ХСН NYHA	11 (26,2%)	38 (25,7%)	30 (26,8%)	0,73
III ФК ХСН NYHA	9 (21,4%)	34 (23,0%)	27 (24,1%)	0,66
IV ФК ХСН NYHA	9 (21,4%)	33 (22,3%)	22 (19,6%)	0,82
СКФ, мл/мин/м ²	88,3 95% ДИ=69,5–103,8	86,1 95% ДИ=70,6–110,1	87,5 95% ДИ=64,9–108,6	0,42
HbA1c, %	6,0 95% ДИ=4,3-7,0	6,3 95% ДИ=4,1-8,2	6,5 95% ДИ=4,3-8,6	0,12
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,80 95% ДИ=3,6-8,5	5,25 95% ДИ=3,3-8,0	5,40 95% ДИ=3,4-9,1	0,058
Креатинин, мкмоль/л	70,5 95% ДИ=57,6–108,2	74,9 95% ДИ=65,1–90,3	72,5 95% ДИ=68,1–100,3	0,42
Общий ХС, ммоль/л	5,0 95% ДИ=4,2-5,8	5,3 95% ДИ=4,6-6,0	5,2 95% ДИ=4,1-5,9	0,36
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,12 95% ДИ=2,30–3,90	3,43 95% ДИ=2,80–4,10	3,60 95% ДИ=3,13–4,16	0,058
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,86 95% ДИ=0,81–0,96	0,88 95% ДИ=0,82–1,07	0,94 95% ДИ=0,92–1,06	0,46
NT-pro-MHUP, пг/мл	1533,6 (95% ДИ=644,5 – 2560,6)	1243,1 (95% ДИ=984,8 – 1690,7)	1031,2 (95% ДИ=704,8 – 1960,5)	0,046
АД сист., мм рт.ст.	130±3	134±6	133±4	0,76
АД диаст., мм рт.ст.	77±6	76±5	76±6	0,74
ЧСС, уд. в 1 мин.	74±6	69±6	70±3	0,77
ФВ ЛЖ, %	42,80±0,76	55,40±0,80	51,20±1,65	0,046
Е/Am, ед.	16,6±0,94	16,5±1,20	16,6±1,14	0,52
Е/Em, ед.	16,6±1,00	16,6±0,84	16,5±1,20	0,58
Однососудистое поражение КА, n (%)	10 (23,8%)	29 (19,6%)	25 (22,3%)	0,64
Двухсосудистое поражение КА, n (%)	14 (33,3%)	55 (37,1%)	37 (33,0%)	0,60
Многососудистое поражение КА, n (%)	18 (42,9%)	64 (43,2%)	50 (44,6%)	0,66
ИАПФ / АРА, n (%)	42 (100%)	148 (100%)	112 (100%)	1,0
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	38 (90,5%)	131 (88,5%)	102 (91,1%)	0,62
Другие антиагреганты, n (%)	4 (9,5%)	17 (11,5%)	10 (8,9%)	0,22
Статины, n (%)	25 (59,5%)	80 (60,2%)	68 (60,7%)	0,84
Метформин, n (%)	14 (33,3%)	45 (33,8%)	36 (32,1%)	0,92
Диуретики, n (%)	42 (100%)	121 (91,0%)	108 (96,4%)	0,88
Антагонисты минералокортико- идных рецепторов, n	18 (42,9%)	70 (52,6%)	47 (42,0%)	0,66

Примечание: ИАПФ – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, АРА – антагонисты рецепторов к ангиотензину-2.

Предсказуемая ценность различных факторов в отношении снижения соотношения эндотелиальных апоптических микрочастиц к эндотелиальным прогениторным мононуклеарам у больных с хронической сердечной недостаточностью

Фактор	ОШ	95% ДИ	P
Снижение ИМТ на 1 кг/м ²	1,52	1,18 – 2,06	0,001
NT-pro-MHUP	1,45	1,09 – 1,88	0,003
ИМТ + NT-pro-MHUP	1,47	1,12 – 1,89	0,001
ФК ХСН	1,23	1,07 – 1,45	0,003
ИМТ + NT-pro-MHUP +ФК ХСН	1,39	1,05 – 1,73	0,001

P=0,001), циркулирующий уровень NT-pro-MHUP ($r=0,412$, Wald $\chi^2=4,56$; P=0,003), ФК ХСН ($r=0,404$, Wald $\chi^2=4,31$; P=0,001), ФВ ЛЖ ($r=-0,395$, Wald $\chi^2=1,27$; P=0,002), сахарный диабет 2 типа ($r=0,312$, Wald $\chi^2=1,18$; P=0,001), а также многососудистое поражение коронарных артерий ($r=0,366$, Wald $\chi^2=1,04$; P=0,001). С помощью многофакторной предсказующей модели было установлено, что наиболее значимыми независимыми факторами риска снижения соотношения ЭАМ / ЭПМ явились ИМТ, NT-pro-MHUP, ФК ХСН, ФВ ЛЖ (табл. 2).

Таким образом, для пациентов с ХСН различная величина ИМТ тесно ассоциируется с соотношением ЭАМ / ЭПМ, которое рассматривается как достаточно чувствительный биомаркер дисфункции эндотелия и возникновения неблагоприятных клинических исходов.

Циркулирующие ЭАМ занимают центральное место в регуляции репаративных процессов, реализации провоспалительной активации, поддержании коагуляционного потенциала крови при различных кардиоваскулярных заболеваниях [4]. Предшествующими исследованиями установлена триггерная роль ЭАМ при формировании дисфункции эндотелия, которая реализуется посредством супрессии продукции оксида азота, повышения его деградации и непосредственного влияния на механические качества эндотелия сосудов [6]. ЭПМ также активно участвуют в воспалительных и репаративных процессах, а также модулируют ангиогенез и апоптоз эндотелиоцитов [9]. В этой связи ЭАМ и ЭПМ рассматриваются как маркеры активации эндотелия и формирования эндотелиальной дисфункции, а изменение их соотношения, возможно, имеет определенную предсказуемую ценность для пациентов с ХСН [3]. В настоящем исследовании установлено, что в популяции пациентов с ХСН с различной величиной ИМТ (менее 21 кг/м², 21-24,9 кг/м² и более 25 кг/м²) соотношение ЭАМ / ЭПМ возрастает пропорционально снижению величины ИМТ. При этом потеря массы тела на каждые 1 кг/м² сопровождается повышением риска снижения ЭАМ / ЭПМ почти в 1,5 раза (ОШ=1,52, 95% ДИ = 1,18-2,06; P=0,001) преимущественно за счет повышения эндогенной продукции проапоптических микровезикул. Ранее

мы уже сообщали о существовании различий выживаемости между когортами пациентов с ХСН с величиной соотношения ЭАМ / ЭПМ в пределах нижних и верхних квартилей [1]. Однако эти данные были получены без учета исходной величины ИМТ у этих пациентов. Мы полагаем, что повышение соотношения ЭАМ / ЭПМ может отражать степень снижения васкулярного репаративного потенциала и тяжесть дисфункции эндотелия у пациентов с ХСН. Это, в свою очередь, можно рассматривать как объективизацию стадии в развитии заболевания, несмотря на то, что клеточные механизмы реализации этого эффекта остаются не вполне понятными. Полученные данные хорошо ассоциируются с современными представлениями о негативном влиянии ИМТ менее 21 кг/м² в отношении ближайшего и отдаленного прогноза у пациентов с ХСН. При этом для пациентов с избыточной массой тела характерным является менее высокие показатели циркулирующих прогностических биомаркеров ХСН, таких как натрийуретические пептиды. Результаты настоящего исследования позволяют связать между собой снижение массы тела и недостаточный уровень мобилизованных из депо циркулирующих ЭПМ с интенсивностью эндотелиального повреждения. Вероятно, требуются дополнительные исследования с большей статистической мощностью, позволяющие установить клиническое значение изменения соотношения ЭАМ / ЭПМ в популяции пациентов с ХСН ишемического генеза.

ВЫВОДЫ

1. В популяции пациентов с ХСН ишемического генеза снижение величины соотношения ЭАМ / ЭПМ тесно ассоциируется с ФК ХСН, NT-pro-MHUP, ИМТ, наличием сахарного диабета 2 типа, многососудистым поражением коронарных артерий, ФВ ЛЖ и скоростью клубочковой фильтрации.

2. Основными независимыми предикторами снижения величины соотношения ЭАМ / ЭПМ явились ИМТ, циркулирующий уровень NT-pro-MHUP, ФК ХСН, ФВ ЛЖ.

3. Снижение индекса массы тела на 1 кг/м² способствует повышению риска повышения соот-

ношення ЭАМ / ЭПМ в 1,5 раза (ОШ=1,52, 95% ДИ=1,18 -2,06; P=0,001)

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Березин А.Е. Прогностическое значение соотношения количества циркулирующих эндотелиальных апоптотических микрочастиц и прогениторных проангиогенных мононуклеаров у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [Текст] / А.Е. Березин, А.А. Кремзер, Т.А. Самура, Ю.В. Мартовицкая // Серце та судини. – 2014. – № 2. – С. 34-42.
2. Berezin A.E. Circulating endothelial progenitor cells as markers for severity of ischemic chronic heart failure [Text] / A.E. Berezin, A.A. Kremzer // J Card Fail. – 2014. – Vol. 20, No. 6. – P. 438-447.
3. Berezin A.E. Circulating Endothelial-Derived Apoptotic Microparticles in the Patients with Ischemic Symptomatic Chronic Heart Failure: Relevance of Pro-Inflammatory Activation and Outcomes [Text] / A.E. Berezin, A.A. Kremzer, T.A. Samura, Yu.V. Martovitskaya // Int Cardiovasc Res J. – 2014. – Vol. 8, No. 3. – P.116-123.
4. Exosomes/microvesicles as a mechanism of cell-to-cell communication [Text] [Text] / G. Camussi, M.C. Deregibus, S. Bruno [et al.] // Kidney Int. – 2010. – Vol. 78, No. 9. – P. 838-848.
5. Fadini G.P. Circulating progenitor cell count for cardiovascular risk stratification: a pooled analysis [Text] / G.P. Fadini, S. Maruyama, T. Ozaki [et al.] // PLoS ONE. – 2010. – Vol. 5, No. 7. – P. e11488.
6. Horstman L.L. Endothelial microparticles as markers of endothelial dysfunction [Text] / Horstman L.L., Jy W., Jimenez J.J., Ahn Y.S. // Front. Biosci. – 2004. – Vol. 9. – P. 1118-1135.
7. Lacroix R. The ISTH SSC Workshop. Standardization of pre-analytical variables in plasma microparticle determination: results of the International Society on Thrombosis and Haemostasis SSC Collaborative workshop [Text] / R. Lacroix, C. Judicone, M. Mooberry [et al.] // J. Thromb. Haemost. – 2013.
8. Levey A.S. For the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate [Text] / A.S. Levey, L.A. Stevens, C.H. Schmid [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2009. – Vol. 150, No. 9. – P. 604-612.
9. Lovren F. Evolving role of microparticles in the pathophysiology of endothelial dysfunction [Text] / F. Lovren, S. Verma // Clin. Chem. – 2013. – Vol. 59, No. 8. – P. 1166-1174.
10. Mallat Z. Elevated levels of shed membrane microparticles with procoagulant potential in the peripheral circulating blood of patients with acute coronary syndromes [Text] / Z. Mallat, H. Benamer, B. Hugel [et al.] // Circulation. – 2000. – Vol. 101. – P. 841-843.
11. Matsuzawa Y. Peripheral endothelial function and cardiovascular events in high-risk patients [Text] / Y. Matsuzawa, S. Sugiyama, H. Sumida [et al.] // J. Am. Heart Assoc. – 2013. – Vol. 2, No. 6. – P. e000426
12. Pellerin D. Tissue Doppler, strain, and strain rate echocardiography for the assessment of left and right systolic ventricular function [Text] / D. Pellerin, R. Sharma, P. Elliott, C. Veyrat // Heart. – 2003. – Vol. 89. – P. 9-17.
13. Roger V.L. The Heart Failure Epidemic [Text] / V.L. Roger // Int. J. Environ Res. Public Health. – 2010. – Vol. 7, No. 4. – P. 1807-1830.
14. Schiller N.B. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms [Text] / N.B. Schiller, P.M. Shah, M. Crawford [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 1989. – Vol. 2. – P. 358-367.
15. Tung J.W. New approaches to fluorescence compensation and visualization of FACS data [Text] / J.W. Tung, D.R. Parks, W.A. Moore [et al.] // Clin. Immunol. – 2004. – Vol. 110, No. 3. – P. 277-283.

Отримано: 20.06.14.

СООТНОШЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ АПОПТИЧЕСКИХ МИКРОЧАСТИЦ И ПРОГЕНИТОРНЫХ ПРОАНГИОГЕННЫХ МОНОНУКЛЕАРОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЕЛИЧИНЫ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА

Березин А.Е., Кремзер А.А.

Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна

Цель: оценка взаимосвязи соотношения количества циркулирующих эндотелиальных апоптических микрочастиц и эндотелиальных прогениторных моноклеаров в зависимости от массы тела пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Материалы и методы. В исследование было включено 302 пациента в возрасте 42-65 лет с хронической сердечной недостаточностью I-IV функциональных классов. Содержание NT-pro-MHUP (мозгового натрийуретического пептида) было измерено иммуноэлектрохемолуминисцентным методом. Фенотипирование популяций эндотелиальных апоптических микрочастиц и эндотелиальных прогениторных моноклеаров осуществлялось методом проточной цитофлуориметрии.

Результаты. Медиана соотношения эндотелиальных апоптических микрочастиц к эндотелиальным прогениторным моноклеарам у пациентов с индексом массы тела менее 21 кг/м², 21-24,9 кг/м², а также более 25 кг/м² составила 2,67 × 10 ед. (95% ДИ=1,80 × 10 ед.-4,56 × 10 ед.), 2,54 × 10 ед. (95% ДИ = 1,86 × 10 ед. -2,96 × 10 ед.) и 1,86 × 10 ед. (95% ДИ = 0,96 × 10 ед.-2,42 × 10 ед.), соответственно (P=0,001 для всех случаев). По данным мультивариантного регрессионного анализа, основными факторами, сохраняющими независимое влияние на величину соотношения эндотелиальных апоптических микрочастиц к эндотелиальным прогениторным моноклеарам, явились индекс массы тела (r=-0,418, Wald $\chi^2=9,11$; P=0,001), циркулирующий уровень NT-pro-MHUP (r=0,412, Wald $\chi^2=4,56$; P=0,003), функциональный класс хронической сердечной недостаточности (r=0,404, Wald $\chi^2=4,31$; P=0,001), фракция выброса левого желудочка (r=-0,395, Wald $\chi^2=1,27$; P=0,002), сахарный диабет 2 типа (r=0,312, Wald $\chi^2=1,18$; P=0,001), а также многососудистое поражение коронарных артерий (r=0,366, Wald $\chi^2=1,04$; P=0,001).

Выводы: для пациентов с хронической сердечной недостаточностью различная величина индекс массы тела тесно ассоциируется с соотношением эндотелиальных апоптических микрочастиц к эндотелиальным прогениторным моноклеарам, которое рассматривается как достаточно чувствительный биомаркер дисфункции эндотелия и возникновения неблагоприятных клинических исходов.

Ключевые слова: эндотелиальные апоптические микрочастицы; эндотелиальные прогениторные моноклеары; хроническая сердечная недостаточность.

THE CIRCULATING ENDOTHELIAL APOPTOTIC MICROPARTICLES AND PROGENITOR PROANGIOGENIC MONONUCLEARS RATIO IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE DEPENDING ON THE BODY MASS INDEX

Berezin A.E., Kremser A.A.

Zaporozhye Medical University, Zaporozhye, Ukraine

Aim: to evaluate the relationship of the ratio of circulating endothelial apoptotic microparticles and endothelial progenitor mononuclear cells depending on the body weight of patients with chronic heart failure (CHF).

Materials and methods. The study included 302 patients aged 42-65 years with CHF of the I-IV functional classes. The level of NT-pro-BNP (brain natriuretic peptide) was measured by ELISA. The population of the endothelial apoptotic microparticles (EAM) and endothelial progenitor mononuclear cells (EPM) was labeled by flow cytometry.

Results. The median of the EAM/EPM ratio in patients with a body mass index (BMI) < 21 kg/m² was 2.67 × 10 Unit (U) (95% CI=1.80 × 10 U-4.56 × 10 U), in patients with a BMI 21 - 24.9 kg/m² it was 2.54 × 10 U (95% CI = 1.86 × 10 U-2.96 × 10 U), and in patients with BMI > 25 kg/m² this parameter was 1.86 × 10 U (95% CI = 0.96 × 10 U-2.42 × 10 U), (P = 0,001 for all cases). According to multivariate regression analysis, the main independent factors effecting the EAM/EPM ratio were BMI (r = -0.418, Wald $\chi^2 = 9.11$; P = 0.001), circulating levels of NT-pro-BNP (r = 0.412, Wald $\chi^2 = 4.56$; P = 0.003), CHF class (r = 0.404, Wald $\chi^2 = 4.31$; P = 0.001), left ventricular ejection fraction (r = -0.395, Wald $\chi^2 = 1.27$; P = 0.002), diabetes mellitus type 2 (r = 0.312, Wald $\chi^2 = 1.18$; P = 0.001) and polyvascular damage to coronary arteries (r = 0.366, Wald $\chi^2 = 1.04$; P = 0.001).

Conclusion. Various body mass index values are closely associated with the EAM/EPM ratio, which is considered to be sufficiently sensitive biomarker of endothelial dysfunction and the occurrence of adverse clinical outcomes in patients with chronic heart failure.

Keywords: endothelial apoptotic microparticles; endothelial progenitor mononuclear cells; chronic heart failure.

ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ *H. PYLORI*-АСОЦІЙОВАНИХ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ

*Волосовець О.П., Прохорова М.П., Кривонустов С.П., Салтанова С.Д.,
Каруліна Ю.В., Павлик О.В.*

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна
volos@moz.gov.ua*

Актуальність. На теперішній час не з'ясовані причини високого рівня реінфекції *H. pylori* у дітей з досягнутою ерадикацією.

Мета: оцінити віддалені результати лікування *H. pylori*-асоційованих гастроудоденальних захворювань.

Матеріали та методи. Обстежено 318 дітей з *H. pylori*-асоційованими гастроудоденальними захворюваннями. У основній групі (n=161) *H. pylori*-інфіковані батьки проходили антихелікобактерну терапію одночасно з дітьми. У групі порівняння (n=157) *H. pylori*-інфікованим батькам антихелікобактерна терапія не призначалася. Дітей з досягнутою ерадикацією поділили на 2 групи: група А (n=23) – діти, у яких протягом 12 місяців після лікування відбулася реінфекція *H. pylori*; група Б (n=30) – діти, у яких не відбулося реінфекції.

Результати. В основній групі рівень реінфекції *H. pylori* протягом 12 місяців після лікування склав 4,68 %, у групі порівняння – 12,68 %, загальний рівень реінфекції у дітей з досягнутою ерадикацією *H. pylori* – 8,78 %. У групах А і Б лікування призвело до зниження середнього бала за загальною шкалою симптомів через 1 місяць після лікування (2,78 проти 0,43 та 2,90 проти 0,50, відповідно, $p < 0,01$). Через 12 місяців після лікування середній бал: 1) у групі А був вищий у порівнянні із таким через 1 місяць після лікування: 1,65 проти 0,43, $p < 0,01$; 2) у групі Б не відрізнявся у порівнянні із таким через 1 місяць після лікування: 0,60 проти 0,50, $p > 0,05$. Через 12 місяців після лікування у групі А середній бал був вищий бала в групі Б: 1,65 проти 0,60, $p < 0,01$. Через 12 місяців після лікування у групі А мали скарги 12 хворих (52,17 %), у групі Б – 4 дітей (13,33 %).

У 52,17 % хворих з реінфекцією *H. pylori* були рецидиви; у 56,52 % дітей – прогрес запальних змін слизової оболонки шлунку. Регресу та повної редукції запалення слизової шлунку не було ні у кого. У дітей без реінфекції *H. pylori* рецидиви були у 13,33 %; у 20,00 % дітей – повна редукція запальних змін слизової шлунку, у 50,00 % дітей – регрес запальних змін слизової шлунку.

Висновки. Застосування антихелікобактерної терапії у *H. pylori*-інфікованих батьків дітей з *H. pylori*-асоційованими гастроудоденальними захворюваннями знижує рівень реінфекції у дітей з досягнутою ерадикацією.

Ключові слова: хронічні гастроудоденальні захворювання, діти, антихелікобактерна терапія, реінфекція, *H. pylori*-інфіковані батьки, клініко-морфологічні прояви гастроудоденальних захворювань.

Актуальність. Протягом останніх років у дітей спостерігається збільшення поширеності гастроентерологічних захворювань, які посідають одне з провідних місць у загальній структурі захворювань [2]. Найбільш частою гастроентерологічною патологією у дітей є гастроудоденальні захворювання (ГДЗ) – 70–75 % у структурі хронічних захворювань травної системи системи, 80 % яких асоційовані з *H. pylori*. [4, 6]. Медико-соціальне значення цієї групи захворювань обумовлене значним поширенням ГДЗ, їх рецидивним перебігом, збільшенням останніми роками частоти деструктивних форм, можливістю розвитку тяжких ускладнень, високою ймовірністю формування інвалідності [1, 5, 7, 14, 18].

На теперішній час не з'ясовані причини високого рівня реінфекції *H. pylori* у дітей з досягнутою ерадикацією. Це пов'язують з внутрішньосімейним зараженням дітей від *H. pylori*-інфікованих батьків орально-оральним або фекально-оральним шляхом

[3, 20]. Також є дані, що заперечують такий зв'язок [8, 12, 15]. Таким чином, дані літератури щодо впливу *H. pylori*-інфікованих батьків на рівень реінфекції *H. pylori* у дітей з досягнутою ерадикацією та доцільність їхнього лікування одночасно з дітьми є суперечливими.

Невирішеним залишається питання впливу реінфекції *H. pylori* на клініко-морфологічні прояви ГДЗ у дітей з досягнутою ерадикацією. Тут теж немає загальноприйнятої думки. Так, було продемонстровано зв'язок між реінфекцією *H. pylori* у дітей з досягнутою ерадикацією та частотою рецидивування симптомів ГДЗ [10, 13, 16, 17]. Але є роботи, які такий зв'язок не підтвердили [11].

Вплив реінфекції *H. pylori* на морфологічні прояви ГДЗ у дорослих було досліджено [9, 19, 21], стосовно дітей це питання не вивчено.

Мета: оцінити віддалені результати лікування *H. pylori*-асоційованих ГДЗ шляхом встановлення

Рецензент: проф. Яременко О.Б.

рівня реінфекції *H. pylori* протягом 12 місяців після лікування у дітей з досягнутою ерадикацією, оцінки впливу антихелікобактерної терапії батьків на рівень реінфекції *H. pylori* у дітей з досягнутою ерадикацією та вивчення впливу реінфекції *H. pylori* протягом 12 місяців після лікування у дітей з досягнутою ерадикацією на клініко-морфологічні прояви ГДЗ.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Обстежено 318 дітей (середній вік $11,36 \pm 2,46$ років; з них 148 хлопчиків і 170 дівчаток) з *H. pylori*-асоційованими ГДЗ.

Проведено клініко-анамнестичне обстеження, лабораторні дослідження (загальний аналіз крові, загальний білок сироватки, загальний та прямий білірубін, аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, лужна фосфатаза, холінестераза, гамма-глутамілтрансфераза, креатинін, сечова кислота, копрограма, аналіз калу на приховану кров, загальний аналіз сечі), відеоезофагогастроудоденоскопія (ВЕГДС) з біопсією слизової оболонки шлунка (СОШ) та подальшим гістологічним дослідженням біоптатів СОШ. У якості інвазивних методів діагностики *H. pylori* використовувались гістологічне дослідження біоптатів СОШ і швидкий уреазний тест, для неінвазивної діагностики *H. pylori* – ^{13}C -сечовинний дихальний тест.

Провідним в усіх 318 дітей (100 %) був епігастральний біль, зокрема, у 137 дітей (40,08 %) біль виникав натще, у 109 (34,28 %) – після їжі, у 72 (22,64 %) – незалежно від прийому їжі. 48 хворих (15,09 %) турбував нічний біль. На відрижку скаржився 121 пацієнт (38,05 %), на відчуття раннього насичення – 89 дітей (27,99 %), на нудоту – 103 хворих (32,39 %), на блювоту – 37 дітей (11,64 %), на відчуття переповнення після їжі – 115 дітей (36,16 %), на здуття живота в епігастральній ділянці – 74 пацієнтів (23,27 %). Порушення апетиту було у 117 дітей (36,79 %), з них 23 хворих (7,23 %) скаржилися на підвищення апетиту, 94 пацієнта (29,56 %) – на зниження апетиту. За даними ВЕГДС та гістологічного дослідження біоптатів СОШ були встановлені такі діагнози. Антральний гастрит діагностовано у 124 хворих (38,99 %), з них 45 дітей 6-8 років, 52 особи 9-11 років, 27 пацієнтів 12-14 років. Поширений гастрит без ерозивно-виразкових уражень СОШ мали 159 хворих, що склало 50,00 % (17 дітей 6-8 років, 33 пацієнта 9-11 років, 109 дітей 12-14 років). Ерозії у цибуліні дванадцятипалої кишки (ДПК) на тлі поширеного гастриту діагностовано у 17 хворих, що склало 5,35 % (2 пацієнти 6-8 років, 2 дітей 9-11 років, 13 хворих 12-14 років). Ерозії шлунка на тлі поширеного гастриту виявлені у 6 хворих (1,89 %) (2 дітей 9-11 років, 4 дітей 12-

14 років). Виразку цибуліні ДПК на тлі поширеного гастриту діагностовано у 10 хворих, що склало 3,14 % (у 1 пацієнта 11 років, 9 дітей 12-14 років). Виразку шлунка на тлі поширеного гастриту виявлено у 2 хворих, що склало 0,63 % – 1 хворий 11 років і 1 дитина 14 років.

З метою вивчення впливу антихелікобактерної терапії *H. pylori*-інфікованих батьків на рівень реінфекції *H. pylori* протягом 12 місяців після лікування у дітей з досягнутою ерадикацією 318 дітей були поділені на дві групи. У основну групу увійшла 161 дитина (50,63 %) (середній вік $11,47 \pm 2,57$ років, 74 хлопчика і 87 дівчаток), *H. pylori*-інфіковані батьки яких проходили антихелікобактерну терапію одночасно з дітьми. До групи порівняння увійшло 157 дітей (49,37 %) (середній вік $11,45 \pm 2,59$ років, 74 хлопчика і 83 дівчинки), *H. pylori*-інфікованим батькам яких антихелікобактерна терапія не призначалася.

У основній групі 78 дітей віком 6-11 років проходили антихелікобактерну терапію за схемою: Колоїдний субцитрат вісмуту + Амоксицилін + Кларитроміцин. 83 дитини віком 12-14 років отримали однотижневу антихелікобактерну терапію за схемою: Омепразол + Амоксицилін + Кларитроміцин.

У групі порівняння 77 дітей віком 6-11 років проходили антихелікобактерну терапію за схемою: Колоїдний субцитрат вісмуту + Амоксицилін + Кларитроміцин. Відносно 80 дітей віком 12-14 років було застосовано однотижневу антихелікобактерну терапію за схемою: Омепразол + Амоксицилін + Кларитроміцин.

Препарати призначалися у таких дозах: Колоїдний субцитрат вісмуту для дітей 6-8 років – по 8 мг/кг на добу у 2 прийоми, 9-12 років – по 120 мг 2 рази на добу; Омепразол – по 20 мг 2 рази на добу; Амоксицилін – 25 мг/кг на добу у 2 прийоми; Кларитроміцин – 7,5 мг/кг на добу у 2 прийоми.

Дітей з досягнутою ерадикацією поділили на 2 групи: група А (n=23) – діти, у яких протягом 12 місяців після лікування відбулася реінфекція *H. pylori*; група Б (n=30) – діти, у яких не відбулося реінфекції *H. pylori* протягом 12 місяців після лікування.

Нормальність розподілу вибірки оцінювалась за допомогою тесту Шапіро-Уїлка. Дані описувались у вигляді середньоарифметичних значень (M) з урахуванням стандартної помилки (m) або у вигляді медіани (Me) та інтерквартильного довірчого інтервалу (ДІ 25–75). Для оцінки вірогідності різниць даних, що були нормально розподілені, застосовувався дисперсійний аналіз, непараметричні методи Манн-Уїтні та Вілкоксона. Для порівняння частотних показників у вибірках застосовувався критерій χ^2 та критерій Фішера. Різниця між групами вважалась статистично значимою при вірогідності помилки (α) нульової гіпотези не більше ніж 5% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При застосуванні антихелікобактерної терапії у 9 хворих (3 дітей (1,86 %) основної групи та 6 дітей (3,82 %) групи порівняння) виникли алергічні реакції, які стали причиною припинення лікування. Повний курс антихелікобактерної терапії отримали 309 дітей (158 хворих (98,14 %) основної групи та 151 особа (96,18 %) групи порівняння). Серед 158 хворих основної групи ерадикація *H. pylori* була досягнута у 141 дитини (89,24 %), у 17 дітей (10,76 %) ерадикація не відбулася. Серед 151 хворого групи порівняння ерадикація *H. pylori* була досягнута у 134 дітей (88,74 %), у 17 дітей (11,26 %) ерадикація виявилася невдалою. Загалом ерадикація *H. pylori* була досягнута у 275 пацієнтів (88,99 %), у 34 хворих (11,01 %) ерадикація *H. pylori* досягнута не була. Дані 34 дітей з невдалою ерадикацією *H. pylori* були виключені з подальших розрахунків.

H. pylori-статус батьків дітей обох груп визначався за допомогою ¹³C-сечовинного дихального тесту. Всього було обстежено 528 батьків віком 24–56 років (середній вік 36,87±7,06 років; з них 310 жінок і 218 чоловіків). Серед 528 батьків, за даними ¹³C-сечовинного дихального тесту, 497 (94,13 %) були інфіковані *H. pylori*, 31 особа (5,87 %) не була інфікована *H. pylori*.

Антихелікобактерна терапія 247 *H. pylori*-інфікованим батькам дітей основної групи була призначена за схемою: Пантопризол – по 40 мг 2 рази на добу + Кларитроміцин – по 500 мг 2 рази на добу + Амоксицилін – по 1000 мг 2 рази на добу. При застосуванні антихелікобактерної терапії у 10 батьків (4,05 %) виникли алергічні реакції, котрі стали причиною припинення лікування. Дані дітей цих 10 батьків були виключені з подальших розрахунків. Повністю курс антихелікобактерної терапії пройшло 237 батьків (95,95 %), з них у 213 (89,87 %) ерадикація *H. pylori* була досягнута, у 24 осіб (10,13 %) ерадикація *H. pylori* не відбулася. Дані дітей 24 батьків з невдалою ерадикацією *H. pylori* виключалися з подальших розрахунків.

Для встановлення рівня реінфекції *H. pylori* у дітей з досягнутою ерадикацією протягом 12 місяців після лікування були доступні дані 262 дітей (128 пацієнтів основної групи та 134 хворих групи порівняння), яким було проведено ¹³C-сечовинний дихальний тест. З аналізу виключалися: 1) діти, які припинили антихелікобактерну терапію через алергічні реакції, 2) діти з недосягнутою ерадикацією *H. pylori*, 3) діти, батьки яких припинили антихелікобактерну терапію через алергічні реакції, 4) діти батьків з недосягнутою ерадикацією *H. pylori*.

Результати ¹³C-сечовинного дихального тесту були такими. У 23 дітей, що склало 8,78 % (6 дітей основної і 17 дітей групи порівняння), результат ¹³C-сечовинного дихального тесту був позитивним,

що свідчило про реінфекцію *H. pylori*. У 239 дітей (91,22 %) результат ¹³C-сечовинного дихального тесту виявився негативним, що свідчило про відсутність реінфекції *H. pylori*. У основній групі рівень реінфекції *H. pylori* склав 4,68 %, у групі порівняння – 12,68 %, загальний рівень реінфекції у дітей з досягнутою ерадикацією *H. pylori* протягом 12 місяців після лікування був 8,78 % (рис. 1).

Дані, наведені на рисунку 1, демонструють, що рівень реінфекції *H. pylori* протягом 12 місяців після лікування у дітей групи порівняння був достовірно вищим за такий у дітей основної групи ($p < 0,05$). Застосування антихелікобактерної терапії у *H. pylori*-інфікованих батьків дітей з *H. pylori*-асоційованими ГДЗ знижувало рівень реінфекції *H. pylori* у дітей з досягнутою ерадикацією.

Для вивчення впливу реінфекції *H. pylori* у дітей з досягнутою ерадикацією на клініко-морфологічні прояви ГДЗ нами було сформовано 2 групи хворих (група А та група Б). До групи А увійшли 23 дитини з досягнутою ерадикацією, у яких протягом 12 місяців після лікування відбулася реінфекція *H. pylori*, з них віком 6-8 років – 9 осіб (39,13 %), 9-11 років – 8 пацієнтів (34,78 %), 12-14 років – 6 хворих (26,09 %). До групи Б увійшло 30 дітей, відібраних шляхом рандомізації у межах стратифікованих груп з 252 пацієнтів, у яких не відбулося реінфекції *H. pylori* протягом 12 місяців після лікування, з них віком 6-8 років – 12 осіб (40,00 %), 9-11 років – 10 хворих (33,33 %), 12-14 років – 8 дітей (26,67 %).

Нами був проведений порівняльний аналіз частоти симптомів ГДЗ у дітей груп А і Б. Оцінювалися епігастральний біль, нудота, блювота, відрижка, відчуття раннього насичення після їжі, відчуття переповнення після їжі, здуття живота в епігастральній ділянці, порушення апетиту у балах (0 – симптом відсутній, 1 – симптом наявний) до лікування, через 1 та 12 місяців після лікування.

У дослідженні оцінена динаміка частоти симптомів ГДЗ у дітей груп А та Б шляхом порівняння зна-

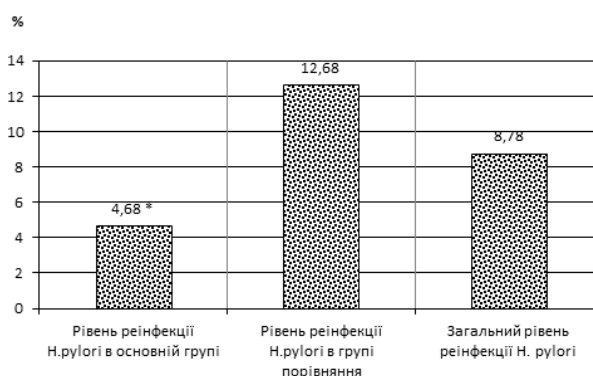


Рис. 1. Рівень реінфекції *H. pylori* у дітей з досягнутою ерадикацією

Примітка: * – $p < 0,05$.

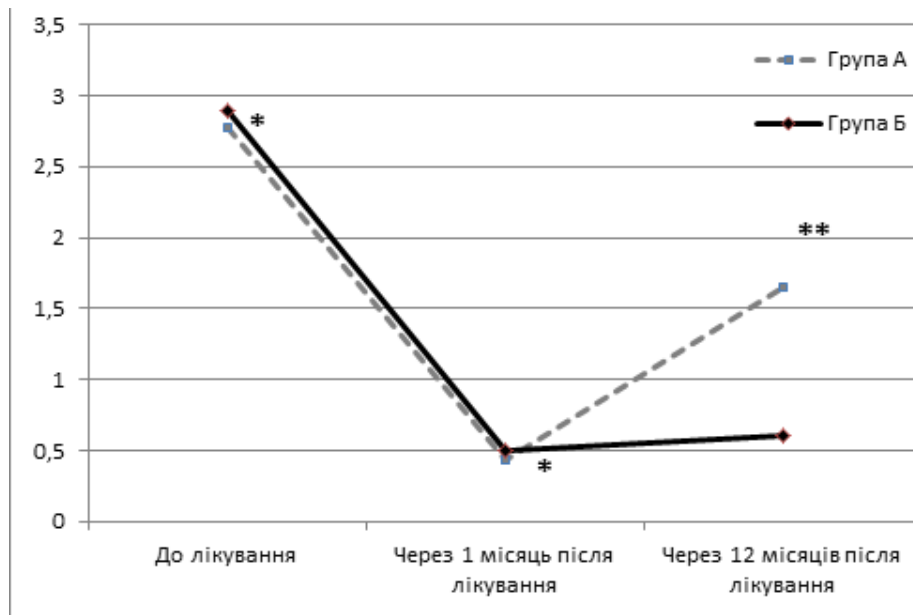


Рис. 2. Значення середнього балу за загальною шкалою симптомів у групах А і Б до лікування та через 1 і 12 місяців після лікування

Примітка: * – $p > 0,05$, ** – $p < 0,05$.

чень середнього бала за загальною шкалою симптомів у групах А і Б до лікування та через 1 і 12 місяців після лікування. У групі А середній бал за загальною шкалою симптомів до лікування склав 2,78 бала (Me = 2,00), через 1 місяць – 0,43 бала (Me = 0,00), через 12 місяців – 1,65 бала (Me = 1,00). У групі Б зазначений показник до лікування становив 2,90 бала (Me = 3,00), через 1 місяць – 0,50 бала (Me = 0,00), через 12 місяців – 0,60 бала (Me = 0,00) (рис. 2).

Дані, представлені на рисунку 2, демонструють: як у групі А, так і в групі Б проведене лікування призвело до достовірного зниження середнього бала за загальною шкалою симптомів через 1 місяць після лікування (2,78 бала (Me = 2,00) проти 0,43 бала (Me = 0,00) та 2,90 бала (Me = 2,00) проти 0,50 бала (Me = 0,00) відповідно, $p < 0,01$ для обох порівнянь). Через 12 місяців після лікування у групі А середній бал за загальною шкалою симптомів був вищий у порівнянні із таким через 1 місяць після лікування (1,65 бала (Me = 1) проти 0,43 бала (Me = 0), $p < 0,01$). У групі Б через 12 місяців середній бал за загальною шкалою симптомів не відрізнявся від цього показника у порівнянні із таким через 1 місяць після лікування (0,60 бала (Me = 0) проти 0,50 бала (Me = 0), $p > 0,05$). Через 12 місяців після лікування у групі А середній бал за загальною шкалою симптомів був вищий порівняно з таким через 12 місяців після лікування в групі Б (1,65 бала (Me = 1) проти 0,60 бала (Me = 0), $p < 0,01$).

Загалом через 12 місяців після лікування у групі А мали скарги 12 хворих (52,17 %), у групі Б – 4 дітей (13,33 %) (рис. 3).

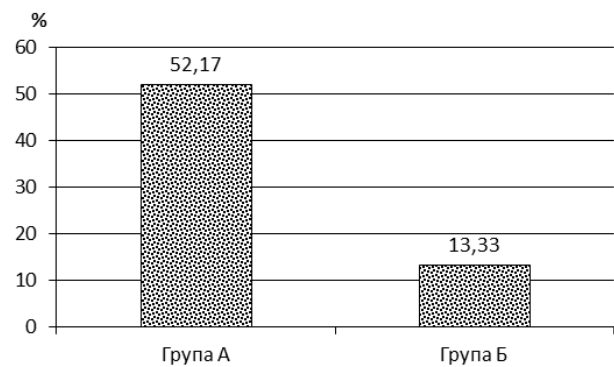


Рис. 3. Частота рецидивів симптомів ГДЗ у дітей груп А та Б через 12 місяців після лікування

Примітка: * – $p < 0,05$.

У групі хворих з реінфекцією *H. pylori* частота рецидивів симптомів ГДЗ була вищою порівняно з цим показником у групі дітей без реінфекції *H. pylori* (52,17 % проти 13,33 %, $p < 0,01$).

З метою вивчення впливу реінфекції *H. pylori* на патоморфологічні зміни СОШ нами була порівняна морфологічна картина слизової оболонки антрального відділу шлунка у дітей груп А і Б до лікування та через 1 і 12 місяців після нього. Для встановлення вираженості запальної реакції в СОШ напівкількісно оцінювали нейтрофільну та мононуклеарну інфільтрацію у біоптатах СОШ. Оцінка відповідно до модифікованої Сіднейської системи проводилася за допомогою візуально-аналогової шкали. На підставі цих даних проведено оцінку динаміки вираженості запальних змін СОШ шляхом підрахунку та зістав-

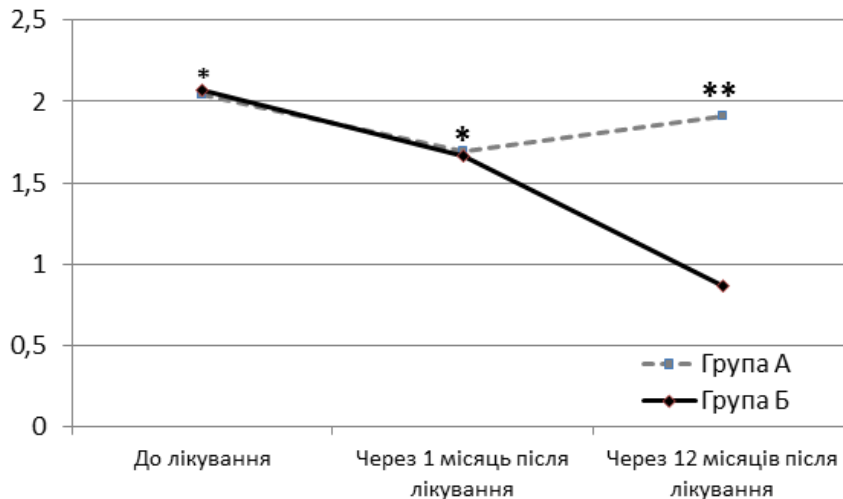


Рис. 4. Динаміка середнього балу хронічного запалення протягом 12 місяців після лікування у групах А та Б
Примітка: * – $p > 0,05$, ** – $p < 0,05$.

лення середнього бала хронічного запалення та активності гастриту у хворих груп А та Б через 1 і 12 місяців після лікування.

Нами було вивчено динаміку середніх балів хронічного запалення та активності гастриту у хворих груп А і Б протягом 12 місяців після лікування. У групі А середній бал хронічного запалення до лікування склав 2,04 бала (Me = 2), через 1 місяць – 1,69 бала (Me = 2), через 12 місяців – 1,91 бала (Me = 2). У групі Б середній бал хронічного запалення до лікування дорівнював 2,07 бала (Me = 2), через 1 місяць – 1,67 бала (Me = 2), через 12 місяців – 0,87 бала (Me = 1) (рис. 4).

Дані, представлені на рисунку 4, демонструють, що як у групі А, так і в групі Б проведене лікування мало наслідком достовірне зниження середнього бала хронічного запалення через 1 місяць піс-

ля лікування (2,04 бала (Me = 2) проти 1,69 бала (Me = 2) та 2,07 бала (Me = 2) проти 1,67 бала (Me = 2) відповідно, $p < 0,05$ для обох порівнянь). Через 12 місяців після лікування у групі А середній бал хронічного запалення був зіставним із таким до лікування (1,91 бала (Me = 2) проти 2,04 бала (Me = 2), $p > 0,05$) та достовірно вищим, ніж цей показник через 1 місяць після лікування (1,91 бала (Me = 2) проти 1,69 бала (Me = 2), $p < 0,05$). Через 12 місяців після лікування у групі Б середній бал хронічного запалення був достовірно нижчим, ніж цей показник до лікування та через 1 місяць після лікування (0,87 бала (Me = 1) проти 2,07 бала (Me = 2) та 0,87 бала (Me = 1) проти 1,67 бала (Me = 2) відповідно, $p < 0,05$ для обох порівнянь).

Середній бал активності гастриту у групі А до лікування дорівнював 1,57 бала (Me = 1), через 1

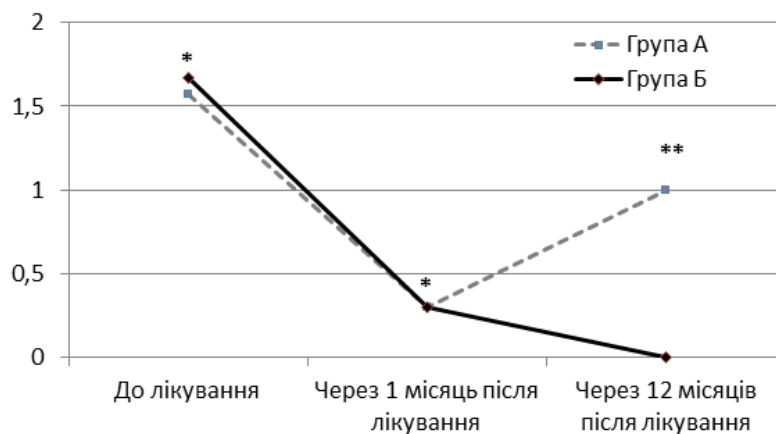


Рис. 5. Динаміка середнього бала активності гастриту протягом 12 місяців після лікування у групах А та Б
Примітка: * – $p > 0,05$, ** – $p < 0,05$.

місяць – 0,30 бала (Me = 1), через 12 місяців – 1,00 (Me = 1). У групі Б середній бал активності гастриту до лікування склав 1,67 бала (Me = 2), через 1 місяць – 0,30 бала (Me = 0), через 12 місяців – 0 (рис. 5).

Дані, представлені на рисунку 5, демонструють, що як у групі А, так і в групі Б внаслідок проведеного лікування достовірно знизився середній бал активності гастриту через 1 місяць після лікування (1,57 бала (Me = 1) проти 0,30 бала (Me = 1) та 1,67 бала (Me = 2) проти 0,30 бала (Me = 0) відповідно, $p < 0,05$ для обох порівнянь). Через 12 місяців після лікування у групі А середній бал активності гастриту був достовірно нижчий, ніж до лікування (1,00 бал (Me = 1) проти 1,57 бала (Me = 1), $p < 0,05$) і достовірно перевищував такий через 1 місяць після лікування (1,00 бал (Me = 1) проти 0,30 бала (Me = 2), $p < 0,05$). Через 12 місяців після лікування у групі Б середній бал активності гастриту був достовірно нижчий, ніж цей показник до лікування та через 1 місяць після лікування (0 балів проти 1,67 бала (Me = 2) та 0 балів проти 0,30 бала (Me = 0), $p < 0,05$).

Загалом у 13 хворих (56,52 %) групи А протягом 12 місяців після лікування відбулося прогресування запальних змін СОШ (у 5 дітей (21,74 %) підвищився ступінь хронічного запалення, у 13 осіб (56,52 %) – ступінь активності гастриту), у 10 хворих (43,48 %) спостерігалось збереження вираженості запальних змін СОШ (ступінь хронічного запалення і активності гастриту не змінилися). У 6 дітей (20,00 %) групи Б протягом 12 місяців відбулася повна редукція запальних змін СОШ (зникла інфільтрація нейтрофілами та лімфоцитами), у 15 пацієнтів (50,00 %) спостерігався регрес запальних змін СОШ (відбулося зниження ступеня хронічного запалення, гастрит був неактивним через 1 і 12 місяців після лікування), у 9 осіб (30,00 %) стан СОШ залишився без змін (ступені хронічного запалення та активності гастриту були однакові через 1 і 12 місяців після лікування) (табл.).

Таблиця
Динаміка вираженості запальних змін СОШ
в групах А і Б протягом
12 місяців після лікування

Запальні зміни СО ан- трального відділу шлунка	Група А		Група Б	
	п	%	п	%
Прогресування	13	56,52	0	0*
Регресування	0	0	15	50,00*
Без динаміки	10	43,48	9	30,00
Повна редукція	0	0	6	20,00

Примітка: * – $p < 0,01$.

Дані, наведені у таблиці, вказують на те, що динаміка запальних змін СОШ у дітей з реінфекцією *H. pylori* протягом 12 місяців після лікування та без

неї була різною. Частота прогресування, регресування запальних змін СОШ та повної редукції запалення у групах А та Б відрізнялися достовірно ($p < 0,01$). При цьому у групі дітей з реінфекцією *H. pylori* не було випадків регресування запальних змін СОШ та повної редукції запалення, у групі дітей без реінфекції *H. pylori* не було випадків прогресування запальних змін СОШ. Частота випадків, коли не спостерігалось динаміки запальних змін СОШ, у групах А та Б відрізнялася не достовірно ($p > 0,05$).

ВИСНОВКИ

1. Рівень реінфекції *H. pylori* протягом 12 місяців після лікування у дітей з досягнутою ерадикацією становить 8,78 %.

2. Рівень реінфекції *H. pylori* протягом 12 місяців після лікування у дітей, *H. pylori*-інфіковані батьки яких одночасно з дітьми проходять антихелікобактерну терапію, становить 4,68%. Рівень реінфекції у дітей, батькам яких антихелікобактерна терапія не призначається, складає 12,68%. Застосування антихелікобактерної терапії у *H. pylori*-інфікованих батьків дітей з *H. pylori*-асоційованими гастроудоденальними захворюваннями достовірно знижує рівень реінфекції *H. pylori* у дітей з досягнутою ерадикацією.

3. У 52,17 % хворих з реінфекцією *H. pylori* спостерігається рецидивування симптомів захворювання; у 56,52 % дітей відмічається прогресування запальних змін СОШ, у 43,48 % хворих динаміка запальних змін СОШ відсутня. Регрес та повної редукції запалення СОШ не спостерігається у жодного пацієнта. У дітей без реінфекції *H. pylori* рецидивування симптомів захворювання спостерігається у 13,33 % хворих; у 20,00 % дітей відбувається повна редукція запальних змін СОШ, у 50,00 % дітей виявляється регрес запальних змін СОШ, у 30,00 % хворих змін стану СОШ не спостерігається.

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

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організацій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бекетова Г.В. Хронічні гастроудоденіти в дітей і підлітків [Текст] / Г.В. Бекетова // Сімейна медицина. – 2009. – № 2. – С. 52-57.
2. Волосовець О.П. Сучасний погляд на проблему порушень моторної функції верхнього відді-

- лу травного каналу [Текст] / О.П. Волосовець, С.П. Кривопустов, Ю.В. Каруліна // Здоровье ребенка. – 2007. – № 5 (8). – С. 107-114.
3. Корсунский А.А. Хеликобактериоз и болезни органов пищеварения у детей [Текст] / А.А. Корсунский, П.Л. Щербаков, В.А. Исаков // М.: ИД Медпрактика, 2002. – 168 с.
 4. Лукашук В.Д. Оптимізація антигелікобактерної терапії з використанням де-нолу у дітей з хронічним гастродуоденітом [Текст] / В.Д. Лукашук, С.П. Ходаківська, О.А. Бовкун [та ін.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2011. – Т. 73, № 5. – С. 31-35.
 5. Передерий В. Г. Практическая гастроэнтерология: руководство для врачей [Текст] / Передерий В.Г., Ткач С.М.// Винница: СПД Каштелянов А.И., 2011. – 776 с. – С. 9.
 6. Тяжка О.В. Особливості періоду ремісії хронічних захворювань верхніх відділів травного каналу у дітей залежно від етіології захворювання та проведеного лікування [Текст] / О.В. Тяжка, А.О. Горобець, Н.І. Горобець [та ін.] // Здоровье ребенка. – 2008. – № 5 (14). – С. 79-82.
 7. Шадрин О.Г. Язвенная болезнь в практике детского гастроэнтеролога [Текст] / О.Г. Шадрин, С.И. Герасимюк // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 4 (48). – С. 76-82.
 8. Feydt-Schmidt A. Reinfection rate in children after successful Helicobacter pylori eradication [Text] / Feydt-Schmidt A., Kindermann A., Konstantopoulos N. [et al.] // Eur J Gastroenterol Hepatol. – 2002. – Vol. 14, № 10. – P. 1119-1123.
 9. Fischbach L. A. A randomized clinical trial to determine the efficacy of regimens containing clarithromycin, metronidazole, and amoxicillin among histologic subgroups for Helicobacter pylori eradication in a developing country [Text] / Fischbach L. A., Bravo L. E., Zarama G. R. [et al.] // Helicobacter. – 2009. – Vol. 14, № 2. – P. 100-108.
 10. Gottrand F. What can we learn from Helicobacter pylori reinfection in childhood? [Text] / Gottrand F., Vincent P. // J Pediatric Gastroenterol Nutr. – 2005. – Vol. 40, № 3. – P. 276-278.
 11. Jarbol D.E. Economic evaluation of empirical antisecretory therapy versus Helicobacter pylori test for management of dyspepsia: a randomized trial in primary care [Text] / D.E. Jarbol, M. Bech, J. Kragstrup [et al.] // Int J Technol Assess Health Care. – 2006. – Vol. 22, No. 3. – P. 362-371.
 12. Knippig C. Prevalence of H. pylori-infection in family members of H. pylori positive and its influence on the reinfection rate after successful eradication therapy: a two-year follow-up [Text] / C. Knippig, F. Arand, A. Leodolter [et al.] // J Gastroenterol. – 2002. – Vol. 40, No 6. – P. 383-387.
 13. Magista A. M. Helicobacter pylori status and symptom assessment two years after eradication in pediatric patients from a high prevalence area [Text] / A.M. Magista, E. Ierardi, S. Castellaneta [et al.] // J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2005. – Vol. 40, No. 3. – P. 312-318.
 14. Malfertheiner P. Peptic ulcer disease [Text] / P. Malfertheiner, F. Chan, K. McColl // Lancet. – 2009. – Vol. 374, No. 9699. – P. 1449-1461.
 15. McMahon B.J. Reinfection after successful eradication of Helicobacter pylori: a 2-year prospective study in Alaska Natives [Text] / B.J. McMahon, M.G. Bruce, T.W. Hennessy [et al.] // Aliment Pharmacol Ther. – 2006. – Vol. 23, No. 8. – P. 1215-1223.
 16. Najafi S.M. Reinfection rate after successful Helicobacter pylori eradication in children [Text] / S.M. Najafi, M. Sobhani, A. Khodadad [et al.] // Iran J Pediatr. – 2010. – Vol. 20, No. 1. – P. 58-62.
 17. Shim J.O. Helicobacter pylori reinfection rate by a (13)C-urea breath test and endoscopic biopsy tests in Korean children [Text] / J.O. Shim, J.K. Seo // Korean J Pediatr. – 2006. – Vol. 49, No. 3. – P. 268-272.
 18. Talley N.J. Gastric Cancer Consensus conference recommends Helicobacter pylori screening and treatment in asymptomatic persons from high-risk populations to prevent gastric cancer [Text] / N.J. Talley, K.M. Fock, P. Moayyedi // Am J Gastroenterol. – 2008. – Vol. 103, No. 3. – P. 510-514.
 19. Tanaka A. Histological evaluation of patients with gastritis at high risk of developing gastric cancer using a conventional index [Text] / A. Tanaka, T. Kamada, K. Inoue [et al.] // Pathol Res Pract. – 2011. – Vol. 207, No. 6. – P. 354-358.
 20. Taneike I. Helicobacter pylori intrafamilial infections: change in source of infection of a child from father to mother after eradication therapy [Text] / I. Taneike, Y. Tamura, T. Shimizu [et al.] // Clin Diagn Lab Immunol. – 2001. – Vol. 8, No. 4. – P. 731-739.
 21. Watari J. Effect of eradication of Helicobacter pylori on the histology and cellular phenotype of gastric intestinal metaplasia [Text] / J. Watari, K.K. Das, P.S. Amenta [et al.] // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2008. – Vol. 6, No. 4. – P. 409-417.

Отримано: 28.08.2015

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ
H. PYLORI-АССОЦИИРОВАННЫХ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

Волосовец А.П., Прохорова М.П., Кривоустов С.П., Салтанова С.Д., Карулина Ю.В., Павлик Е.В.

Національний медичний університет імені А.А. Богомольця, Київ, Україна

Актуальность. В настоящее время не выяснены причины высокого уровня реинфекции *H. pylori* у детей с достигнутой эрадикацией.

Цель: оценить отдаленные результаты лечения *H. pylori*-ассоциированных гастроудоденальных заболеваний.

Материалы и методы. Обследовано 318 детей с *H. pylori*-ассоциированными гастроудоденальными заболеваниями. В основной группе (n=161) *H. pylori*-инфицированные родители проходили антихеликобактерную терапию одновременно с детьми. В группе сравнения (n = 157) *H. pylori*-инфицированным родителям антихеликобактерная терапия не назначалась. Детей с достигнутой эрадикацией разделили на 2 группы: группа А (n = 23) – дети, у которых в течение 12 месяцев после лечения состоялась реинфекцией *H. pylori*; группа Б (n = 30) – дети, у которых не произошло реинфекции.

Результаты. В основной группе уровень реинфекции *H. pylori* в течение 12 месяцев после лечения составил 4,68%, в группе сравнения – 12,68%, общий уровень реинфекции у детей с достигнутой эрадикацией *H. pylori* – 8,78%. В группах А и Б лечение привело к снижению среднего балла по общей шкале симптомов через 1 месяц после лечения (2,78 против 0,43 и 2,90 против 0,50, соответственно, p <0,01). Через 12 месяцев после лечения средний балл: 1) в группе А был выше по сравнению с таким через 1 месяц после лечения: 1,65 против 0,43, p <0,01; 2) в группе Б не отличался по сравнению с таким через 1 месяц после лечения: 0,60 против 0,50, p <0,05. Через 12 месяцев после лечения в группе А средний балл был выше балла в группе Б: 1,65 против 0,60, p <0,01. Через 12 месяцев после лечения в группе А имели жалобы 12 больных (52,17%), в группе Б – 4 детей (13,33%).

У 52,17% больных с реинфекцией *H. pylori* были рецидивы; у 56,52% детей – прогресс воспалительных изменений слизистой оболочки желудка. Регресса и полной редукции воспаления слизистой желудка не было ни у кого. У детей без реинфекции *H. pylori* рецидивы были у 13,33%; у 20,00% детей – полная редукция воспалительных изменений слизистой желудка, у 50,00% детей – регресс воспалительных изменений слизистой желудка.

Выводы. Применение антихеликобактерной терапии у *H. pylori*-инфицированных родителей детей с *H. pylori*-ассоциированными гастроудоденальными заболеваниями снижает уровень реинфекции *H. pylori* у детей с достигнутой эрадикацией.

Ключевые слова: хронические гастроудоденальные заболевания, дети, антихеликобактерная терапия, реинфекция, *H. pylori*-инфицированные родители, клинико-морфологические проявления гастроудоденальных заболеваний.

THE LONG-TERM RESULTS OF TREATMENT OF
H. PYLORI-ASSOCIATED
GASTRODUODENAL DISEASES IN CHILDREN

Volosovets O.P., Prochorova M.P., Kryvopustov S.P., Saltanova S.D., Karulina J.V., Pavlyk O.V.

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Actuality. At present causes of the high level of *H. pylori* reinfection in children with achieved eradication remain unclear.

Aim. To evaluate long-term outcomes of *H. pylori*-associated gastroduodenal diseases.

Materials and methods. The study included 318 children with *H. pylori*-associated gastroduodenal diseases. In study group (n=161) *H. pylori*-infected parents received *H. pylori* eradication therapy with children simultaneously. In control group (n=157) *H. pylori*-infected parents have not received *H. pylori* eradication therapy. Children with achieved eradication were divided into 2 groups: group A (n=23) – children who had reinfection of *H. pylori* during 12 months after treatment; group B (n=30) – reinfection did not occurred.

Results. In the study group level of *H. pylori* reinfection within 12 months after therapy was 4,68%, in the control group – 12,68%. The overall level of reinfection in children with eradication of *H. pylori* reached 8,78%. In groups A and B treatment resulted in a decrease in the average score for the total scale of symptoms at 1 month after treatment (2,78 vs. 0,43 and 2,90 vs. 0,50, respectively,

$p < 0,01$). After 12 months of treatment: 1) in group A average score was higher in comparison with such 1 month after treatment: 1,65 vs.0,43, $p < 0,01$; 2) in group B average score did not differ in comparison with the same 1 month after treatment: 0,60 vs.0,50, $p > 0,05$. After 12 months of treatment in group A the average score was higher than in group B: 1,65 to 0,60, $p < 0,01$. 12 patients (52,17%) of group A and 4 children (13,33%) of group B had complaints after 12 months of treatment.

In 52,17% of patients with *H. pylori* reinfection were relapses; 56,52% of the children had inflammatory changes of gastric mucosa. Nobody had complete regression and reduction of inflammation of the stomach. relapse were in 13,33% of children without *H. pylori* reinfection; 20,0% of the children had complete reduction of inflammatory changes of gastric mucosa, in 50,0% of children –regression of inflammatory changes in the stomach mucosa.

Conclusions. Administration of *H. pylori* eradication therapy in infected with *H. pylori* parents of children with *H. pylori*-associated gastroduodenal diseases reduces the level of *H. pylori* reinfection in children with achieved eradication.

Key words: chronic gastroduodenal diseases, children, anti-helicobacter therapy, reinfection, *H. pylori*-infected parents, clinicomorphologic features of chronic gastroduodenal diseases.

NEUROPHYSIOLOGIC AND NEUROPSYCHOLOGICAL MECHANISMS OF HYPNOSIS AND MEDITATION FOR THE REHABILITATION OF CONSCIOUSNESS AND AWARENESS

Brugnoli Maria Paola¹, Ivnyev Borys², Polati Enrico¹, Recchia Luca³

¹University of Verona, Hospital G.B. Rossi, Verona, Italy.

²O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

³Trento University, Trento, Italy.

ivnyevbb@gmail.com

Summary. This paper considers possible ways of further studies of neurophysiological mechanisms of clinical hypnosis, mechanisms and meditations states in order to improve the psycho-physiological rehabilitation of consciousness and awareness in disabled and elderly patients with chronic illnesses in case of practical implementation.

Clinical hypnosis and meditation contribute to the psychological rehabilitation of consciousness and awareness and improve cognition due to the increase of the work of sensory system, emotions and experience.

Key words: hypnosis, meditation, attention, rehabilitation, consciousness

This paper is a proposal to examine the studies of the neurophysiological mechanisms of clinical hypnosis, mindfulness and meditative states to improve the psychological rehabilitation of consciousness and awareness in disabled and elderly patients with chronic illnesses.

This state is frequently achieved through mindfulness and meditative states, which are practices that cultivate non judgmental awareness of the present moment.

Mindfulness (from Pali: *sati*, and Sanskrit: *smṛti*; also translated as awareness) is a spiritual or psychological faculty (*indriya*) that is considered to be of great importance in the path to enlightenment according to Buddha's teaching. It is one of the seven factors of enlightenment. «Correct» or «right» mindfulness is the seventh element of the noble eightfold path. Mindfulness meditation can also be traced back to the earlier Upanishads, part of Hindu scripture.

In 2011 NIH's National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM) released finding of a study where in magnetic resonance images of the brains of 16 participants, 2 weeks before and after mindfulness meditation practitioners, joined the meditation program were taken by researchers from Massachusetts General Hospital, Bender Institute of Neuroimaging in Germany and the University of Massachusetts Medical School. It concluded that "these findings may represent an underlying brain mechanism associated with mindfulness-based improvements in mental health" (Research Spotlight: Mindfulness Meditation Is Associated With Structural Changes in the Brain. NCCAM. January 30, 2011. <http://nccam.nih.gov/research/results/spotlight/012311.htm>).

Consciousness is extremely elusive from the empirical point of view.

Scientists of consciousness usually proceed as if such a definition were already available: in clinical hypnosis, mindfulness and meditative states, we assume that consciousness is an object and exists in an observer-independent way.

A primary point of contention between the major theories of consciousness is whether attention is generally necessary for consciousness.

The neurogenetics of consciousness has three main components:

1) neurophysiologic neurogenesis, brain morphogenesis and neuron maturation, which are all under the guidance of genes.

2) the neuron based continuum of consciousness, that involves neurologic and epigenetic factors, microtubules and neuroplasticity.

3) the end of life processes that involves neurodegeneration.

This suggests that it is important to go beyond the mask of brain anatomy to explore the fine spatio-temporal patterns and underlying the mechanisms of consciousness.

Life, mind and consciousness are the complex multi-levelled patterns that emerged from and then organize matter/energy, electric and magnetic-field interactions in living biochemical organisms. Nearly all other neuroscientists are concentrating on the electric signals that travel through and among neurons and see quantum physics as an answer to the problem of explaining consciousness.

Life, mind and consciousness are the complex multi-levelled patterns that emerged from and then organize matter/energy, electric and magnetic-field interactions in living biochemical organisms. Nearly all other neuroscientists are concentrating on the electric signals that travel through and among neurons and see quantum physics as an answer to the problem of explaining consciousness.

The human brain consists of about one billion neurons, and each neuron has synapses of the order of 1000. Thus, capability of the human brain is 10¹⁶ operations per seconds.

We know that each neuron in the human brain consists of a large number of microtubules. Hameroff (2007) proposed that consciousness involves sequences of quantum computation in microtubules inside brain neurons.

Both fMRI and electrophysiology suggest that attention and consciousness share neural correlates.

«Hypnosis is a state of inner absorption, concentration and focused attention. It is like using a magnifying glass to focus the rays of the sun and make them more powerful. Similarly, when our minds are concentrated and focused, we are able to use our minds more powerfully. Because hypnosis allows people to use more of their potential learning self-hypnosis is the ultimate act of self-control» (ASCH American Society of Clinical Hypnosis- definition of hypnosis).

All professional therapists in Palliative Care have in common the goal of helping their patients become more knowledgeable, sensible, but self-directing.

The successful therapist helps his patients acquire knowledge and skills needed to become psychologically good and serene at the end of life.

The therapist offers to the patient information, skills and self-esteem. Recent researches support the view that hypnotic communication and suggestions, changes aspects of the persons' physiological and neurological functions effectively.

They teach their patients, the therapists are morally and ethically obligated, to provide them with available and helpful information, and respect their dignity.

We would like to underline the beneficial relationships created by clinical hypnosis and mindfulness, with patients.

Whatever therapists believe about their patients, and whatever the methods, they use to help them. All therapists probably began their efforts thinking that they would make significant contributions to the lives of their patients.

There is an ever reoccurring question in the medical practice: do the positive attitudes and communication of the medical staff make any difference? The ability to use language makes our species unique. This ability made the emergence of culture possible, which still seems to be a human-specific attribute, and which we like to think of as something that elevates us above other animals. Speech expanded since has followed us on our evolutionary journey; since so long that substantial physiological apparatus is built around it, like the structures in the central nervous system responsible for communication or the vocal apparatus [2, 3].

Therapists are the primary instruments through which patients become knowledgeable about their specific problems. Hypnosis is an efficient technique,

which increases a positive and empathic relationship with the patients.

MATERIALS AND METHODS

Recent research supports the view that hypnotic communication and suggestions change aspects of the persons' physiological and neurological functions effectively.

Practitioners use clinical hypnosis in three main ways.

First, they encourage the use of imagination. Mental imagery in hypnosis is very powerful, especially in a focused state of attention. The mind seems capable of using imagery, even if it is only symbolic, to assist us in bringing about the things we are imagining. For example, a patient with chronic pain be asked to imagine what his or her distressed pain looks like. If she imagines it as very red and inflamed, the patient may be encouraged in hypnosis (and in self-hypnosis) to imagine this perception changing to a healthy one.

A second basic hypnotic method is to present ideas or suggestions to the patient. In a state of concentrated attention, ideas and suggestions that are compatible with what the patient wants to seem to have a more powerful impact on the mind.

Finally, hypnosis may be used for unconscious exploration, to understand better underlying motivations or identify whether past events or experiences are associated with causing a problem. Hypnosis avoids the critical censor of the rational and conscious mind, which often defeats what we know to be in our best interests. The effectiveness of hypnosis appears to lie in the way in which it bypasses the judgmental observation and interference of the conscious mind allowing the client's intentions for change to take effect.

Some individuals seem to have higher native hypnotic talent and capacity that may allow them to benefit more readily from hypnosis. It is important to keep in mind that hypnosis is like any other therapeutic modality: it is of major benefit to some patients with some problems, and it is helpful with many other patients, but individual responses vary.

Many therapists assert that hypnosis is an 'altered state of consciousness' (ASC), like the meditative states, that is qualitatively different from normal waking consciousness. Whether hypnosis produces an altered state of consciousness has been a key debate in the academic study of hypnosis and has come to be known as the 'altered state debate'.

The consciousness approach through clinical hypnosis and meditative states can be used not only in a verbal channel, but also in patients with cognitive disorder's through feelings, positive emotions and perceiving sensations.

The realm of emotional responses constitutes the personal sphere wherein one interacts with the

environment, past, thoughts and one's and other's persons' immediate and ultimate values.

Components of emotional events include liminal-subliminal perception of real, or imaging of imaginary, objects, representations of those objects, reflexive motor responses and a range of unattended, higher and higher-order emotional experiences.

The problem faced by both sciences and psychology is dualism: the apparent duality between subjective and objective or consciousness and matter.

The solution is in clinical hypnosis and mindfulness: it is not to side either with brain, but somehow whether through neuroscience, psychology, philosophy or spiritual practice, to attain non-duality.

Consciousness study has been the focus of an extensive practice in transcendent traditions since ancient times.

Many spiritual meditations have provided detailed revelations of different states of consciousness.

It is enlightening to study clinical hypnosis, mindfulness and the modified states of consciousness in different traditions, to achieve the primary objective of self-realization and higher consciousness.

We can reduce pain, suffering and anxiety, and improve the rehabilitation of consciousness and awareness with clinical hypnosis, mindfulness and meditative states [2, 3, 5, 7].

We introduce you the project of our study to improve not only pain and anxiety relief, but improve the consciousness expansion (self-esteem and Higher consciousness in cancer and disabled patients). We promote this study that could be a multicentric study.

We have organized a group of patients with physical chronic pain and suffering, evolving in psycho somatoform disorders, utilizing the group therapy with direct and indirect clinical hypnosis, mindfulness and meditation, by metaphors and relaxing musical video.

This methodology to teach hypnosis, is conducted at University of Verona, Department of Anesthesiology, Intensive Care, and Pain Therapy, Hospital GB. Rossi, Verona, Italy, to a pain education group. A series of workshops are conducted on chronic pain assessment and management on various themes such as hypnotherapy, fibromyalgia, neuropathic pain, cancer pain, cognitive behavior therapy, chronic pain, and somatoform pain disorders.

The hypnotherapy group is a psychodynamic group therapy, where the people context and group process is explicitly utilized with clinical hypnosis as a mechanism of change by developing the manifestations of conscious energy, exploring and examining interpersonal relationships within the group, to discover the benefits of consciousness expansion.

Consciousness expansion and the purpose of the group, is to help patients develop their self-awareness and self-esteem. The group is organized around the following themes and experiential exercises: clinical

hypnosis, self-hypnosis, meditation, mindfulness. We have organized 20 lessons (5 for month) of two hours each to educate to hypnosis and self-hypnosis, patients with chronic pain.

Participants are asked to complete four self-evaluations before the first lesson, and a follow-up after six months.

1. VAS the visual analogical scale for the evaluation of their pain

2. HAMA Hamilton anxiety scale

3. Hamilton Depression scale

4. Mc Gill pain questionnaire short form.

The participants are also asked to give in their details like name, age, sex.

The participants are assured about confidentiality and the use of these data only for an academic purpose. Informed consent was sought for this purpose.

The data will be computed, and the frequency data of pain, anxiety and depression, before and after six months' follow-up of different statements will be derived.

The group therapy will investigate the responses to patients' pain and suffering, and the suffering' rehabilitation of consciousness and awareness, with clinical hypnosis and meditative techniques.

The study researches results of evaluations of pain, anxiety and depression symptoms are carried out at six and 12 months. Long-term results will be studied later as the patients will be followed to 18 and 24 months.

The therapist introduces the participants to a variety of meditative exercises, in order to address different preferences. Similarly, within the research literature, meditation has been reported to be useful, to decrease pain and anxiety. Along the same lines, for some of the group participants, hypnosis and self-hypnosis, are connected with spirituality's visualizations.

Grounded-theory analysis of group sessions and individual interviews with the participants, demonstrate that the participants perceive the group to be helpful in developing their self-awareness and self-esteem, with decreased pain anxiety and suffering.

Generally, we know various «states of consciousness», in particular, wakefulness, dreams and sleep: the physiologists divide this last into «slow sleep» and «paradoxical sleep».

Methods of relaxation allow describing a «modified state», as a particular state of consciousness, to which we can give a special worth. This state comprises peace, serenity, absorption, even presence, ineffability.

We are studying the neurophysiological correlation of any brain changes during hypnosis and meditative states. The first outcomes of these studies in this emergent field, are promising for improving future researches.

Mystical experiences usually occur when the person is alone and in a relaxed mental state.

Many things can produce mystical experiences

such as dreams, words, phrases, music, art, sounds, smells, daydreaming, the play of light upon land and sea, nature, or near-death experience (NDE), meditative states, prayers, modified states of consciousness as clinical hypnosis.

DISCUSSION

All sentient beings suffer during their lives, in diverse manners, and often dramatically. As a result, many fields of consciousness and human activity are concerned, from their own points of view, with some aspects of suffering. These aspects may include the nature of suffering, its processes, its origin and causes, its meaning and significance, its related personal, social, and cultural behaviors, its remedies, management, and uses.

The word suffering is sometimes used in the narrow sense of physical pain, but additionally, it refers to mental or emotional pain, or more often yet to pain in the broad understanding, i.e. to any unpleasant feelings, emotions or sensations.

A brain training refers to practices that adapted the mind in a way that improves cognition, and performance in domains beyond those involved in the training [13]. We argue that brain training includes network training through repetitive practices, like clinical hypnosis, mindfulness and meditative states, which could change the mind state, in a better way that influences cognition. Researchers have found that, as in exercises, meditation results in physiological changes throughout the brain. There is evidence to suggest that people with aphasia (PWA) may have deficits in attention stemming from the inefficient allocation of resources. Given the lack of treatment options for improving attention in aphasia, Mindfulness Meditation, shown to increase attention in neurologically intact individuals, may prove effective in enlarging attention in PWA [10].

Ivnyev Borys and colleagues in 2008, studied features of EEG in older persons under cognitive loading.

During disorders associated with ageing of the central nervous system, they noted that internal braking, mobility and steadiness of nervous processes all suffered. These phenomena underlie reduction in mental activity and attention, a delay of psychomotor reactions, and infringement of memory. Objectively, reorganization of psychological functions can be determined as a change of neurophysiological parameters, which were registered with the EEG.

Background electric activity of the brains of older persons was characterized by the following parameters: a dominating alpha-rhythm, which had reduced capacity from occipital ($48.91 + 30.98$ standard units (su) (M + m) up to frontal ($24.73 + 11.03$ su) cortical areas with insignificant hemisphere asymmetry – from 2% up to 10%.

Capacity of beta1-rhythm in occipital areas was $25.7 +$

$+ 4.21$ su, and in frontal - $18.8 + 3.86$ su. Distribution of other EEG frequency components was the following: theta-rhythm – occipital areas $22.8 + 2.64$ su, frontal areas $18.6 + 3.43$ su; delta-rhythm: occipital points $17.3 + 5.21$ su, frontal – $20.0 + 3.76$ su.

Depression of alpha-rhythm and substantial growth frequency components total EEG in a delta-rhythm in frontal points was observed in all examinees during cognitive loading [8].

This research has determined the topographical distribution of spectral capacity EEG in a control group at cognitive loading. It is necessary to note that for this functional condition, a decrease in alpha-rhythm EEG frequency components in all points increased capacity of a delta-rhythm. In frontal areas, Fp1 and Fp2 showed characteristic EEG-desynchronization. The maximal depression of an alpha-rhythm during cognitive loading was determined in O_5 , O_6 , *3, *4 leads. Changes in EEG were determined as suppression of alpha and beta-components of EEG in young people during performance of tasks involving intellectual loading [8].

Tai Chi Chuan (TCC) (Taoist Tai Chi is an exercise form of T'ai Chi Ch'uan practice of body exercises and meditation), can influence the intrinsic operational architecture of the human brain, in older adults [15]. To examine TCC-associated changes in rehabilitation, resting-state functional magnetic resonance images (fMRI) were acquired. The recent study, results from 40 older individuals including 22 experienced TCC practitioners (experts) and 18 demographically matched TCC-naïve healthy controls: their local functional homogeneities across the cortical mantle were compared. Compared to the controls, the TCC experts had significantly greater and more experience-dependent functional homogeneity in the right post-central gyrus (PosCG) and less functional homogeneity in the left anterior cingulate cortex (ACC) and the right dorsal lateral prefrontal cortex. Increased functional homogeneity in the PosCG was correlated with TCC experience [15].

Recently, in western countries, mindfulness has been adopted as an approach in contemporary psychology, for increasing awareness and responding skillfully to mental processes that contribute to emotional distress and maladaptive behavior.

Physical and psychological suffering experiences, that are bereft of spirituality, fail to connect with our true consciousness, awareness and the inner Self. The stress starts from within; the solution also lies within. The physical body functions with consciousness and awareness, which is the real Self. So it is important for us to gain knowledge of consciousness, awareness and the Self.

Trough the knowledge of the mystical experiences in different religions, we can have the key of the connection, between meditative states and clinical hypnosis, to help our patients, not only in suffering but also at the end of life, in Palliative Care [2, 3].

Interest in religion and spirituality, not only in clinical hypnosis, as a source of resilience in coping with serious physical illness, has seen a dramatic increase in recent years.

Health care professionals providing medical care to patients with serious illnesses, should consider the roles that they can play in meeting patients' psychological and spiritual needs.

Mindfulness practice is a specific form of psychotherapy and meditation. Jon Kabat-Zinn explained that the key to mindfulness meditation is an appreciation for the present moment and the cultivation of an intimate relationship with it through a continual attending to it with care and discernment. While mindfulness lies at the root of Hindu Spirituality, Buddhism (and yoga practice), Taoism, it is also found in the works of Emerson, Thoreau, and Whitman, and in Native American wisdom.

Clinical hypnosis has the same meaning to cure the rehabilitation of consciousness. «Hypnosis typically involves an introduction to the procedure during which the subject is told that suggestions for imaginative experiences will be presented. The hypnotic induction is an extended initial suggestion for using one's imagination, and may contain further elaborations of the introduction. A hypnotic procedure is used to encourage and evaluate responses to suggestions. During hypnosis one person (the subject) is guided by another (the hypnotist) to respond to suggestions for changes in subjective experience, alterations in perception, sensation, emotion, thought or behavior. Persons can also learn self-hypnosis, which is the act of administering hypnotic procedures on one's own». (American Psychological Association Division 30-definition of hypnosis).

Our clinical experience is with people who require constant care and have significant deficiencies with activities of daily living (cancer, disabled and elderly people in palliative care). These people include the elderly and younger adults with physical or mental disabilities, cancer and chronic pain. Many patients experience anxiety, distress, physical and psychological pain and suffering.

Hypnosis is recognised in medicine as an effective complementary therapy in pain and anxiety and to improve the rehabilitation of consciousness and awareness in disabilities and suffering [1, 2, 3, 11, 14].

The empirical support of hypnosis, mindfulness and meditative states, for chronic pain management and to improve the rehabilitation of consciousness and awareness in incurable diseases have flourished over the past decades in western countries. Clinical trials show that hypnosis is effective for reducing chronic pain, although outcomes vary between individuals. The findings from these clinical trials also show that hypnotic treatments have a number of positive effects beyond pain con-

trol. Neurophysiological studies reveal that hypnotic analgesia has clear effects on brain functioning, that differ as the role of the specific hypnotic suggestions made, providing further evidence for the particular effects of hypnosis [2, 3, 9, 12].

Mindfulness, as both a process and a practice, has received substantial research attention across a range of health conditions, including chronic pain. Previously proposed mechanisms underlying the potential health-related benefits of mindfulness and mindfulness-based interventions (MBIs) are based on a strong theoretical background [2, 3, 4].

Nondirective meditation techniques are practiced with a relaxed focus of attention that permits spontaneously occurring thoughts, images, sensations, memories, and emotions to emerge and pass freely, without any expectation that mind wandering should abate. These techniques are thought to facilitate mental processing of emotional experiences, thereby contributing to wellness and stress management: nondirective meditation, which permits mind wandering, involves more extensive activation of brain areas associated with episodic memories and full of feeling processing, then during concentrative practicing or regular rest [16].

CONCLUSIONS

Both Spinoza and Freud remarked that our behavior was determined only partially by our conscious would be but much more by something else. For Spinoza this something was our feeling, for Freud it was our unconscious. Often these distinct forces (conscious will versus feeling/unconscious) cause conflicts. Eastern spirituality holds that if we are no longer attached to our feeling, then we are free.

Clinical Hypnosis and mindfulness in therapy may be useful to:

- have a valid relaxation of body and mind
- analgesia, anesthesia, pain relief
- have good acute and chronic pain relief
- altered perception of pain
- reduce anxiety reduce panic
- facilitate brand new patterns of thoughts, feelings and consciousness
- reduce depression
- reduce sleep disturbances
- reduce pre-operative anxiety
- redefine a problem or situation
- bypass normal ego defenses
- suggest solutions, and unknown options
- provide a gateway between the conscious and the unconscious mind
- increase communication and empathy with patients
- facilitate retrieval of resource experiences
- improve mind-body relationship

- improve Psychology of Self, and self-realization
- facilitate Higher consciousness, at the end of life, in Palliative Care.

The phenomena of our consciousness are a combination of five components: sensory input, feeling (positive, negative and neutral), perception (i.e. classification of the input), conditioning (that can be seen as an output of our body mind system, that is the way we behave) and finally, awareness.

Meditation and self-hypnosis are powerful techniques to help all of us make more of our own potential, and to relate better to others in the workplace, at home, in the community, and in our lives generally.

We hope many new researchers will investigate if the cognitive benefits of clinical hypnosis and meditation are the results of increased plasticity in the brain, and increased plasticity in consciousness.

«The Self, who is to be realized by the purified mind and the illuminated consciousness, whose form is light, whose thoughts are true; who like the ether, remains pure and unattached; from whom proceed all works, all desires, all tastes; who pervades all, who is beyond the senses, and in whom there is fullness of joy forever - he is my very Self, dwelling within the lotus of my heart» (Chandogya Upanishad).

Relaxation, mindfulness and hypnotic trance attempt to accelerate a patient's ability to reorganize thinking, to have a unique experience and simultaneously to learn the responsibility of personal suffering relief, through the self-involvement.

As we look at consciousness closely, we see that it can be analyzed into many parts: neurophysiology of brain and neuropsychology of mind.

However, these parts function together in a pattern: they form a system. While the components of neurophysiologic consciousness can be studied in isolation, they exist as parts of a complex and unified system, the consciousness, and can be fully understood only when we see this function in the overall system.

COMPETING INTERESTS

The authors declare that they have no competing interests.

Conflict of interest. The authors declare having no conflicts of interest that may be perceived as being likely to prejudice the impartiality article.

Sources of financing. This article has not received financial support from the state, public or commercial organizations.

REFERENCES

1. *Bioy A.* Hypnosis and touch-massage to relieve pain at the end of life / A. Bioy, T. Moreaux, A. Pasturel, C. Wood // *Soins Pédiatr Pueric.* – 2011. – No. 262. – P. 35-38.
2. *Brugnoli M.P.* Clinical hypnosis, spirituality and palliation: the way of inner peace / Delmiglio Editore // Verona, Italy, 2009.
3. *Brugnoli M.P.* Clinical Hypnosis in Pain Therapy and Palliative Care: A Handbook of Techniques for Improving the Patient's Physical and Psychological Well-being. CHARLES C THOMAS PUBLISHER · LTD.2600 South First Street, Springfield, IL 62704, USA. (800) 258-8980. – 2014.
4. *Day M.A.* Toward a theoretical model for mindfulness-based pain management / M.A. Day, M.P. Jensen, D.M. Ehde, B.E. Thorn // *J. Pain.* – 2014. – Vol. 15, No. 7. – P. 691-703.
5. *Finlay I.G.* Hypnotherapy in palliative care / I.G. Finlay, O. Jones // *J. R. Soc. Med.* – 1996. – Vol. 89, No. 9. – P. 493-496.
6. *Hameroff S.R.* The brain is both neurocomputer and quantum computer. / Hameroff SR // *Cogn. Sci.* – 2007. – Vol. 31, No. 6. – P. 1035-1045.
7. *Hökkä M.* A systematic review: non-pharmacological interventions in treating pain in patients with advanced cancer / M. Hökkä, P. Kaakinen, T. Pölkki // *J. Adv. Nurs.* – 2014. – Vol. 70, No 9. – P. 1954-1969.
8. *Ivnyev B.B.* Features of EEG in older persons under cognitive loading. / Ivnyev B.B., Snegir A.G., Snegir M. A., Snegir A.A. & Filushina E.V. // *FENS Abstr.* – 2008. – Vol. 4, Abstract n° 008.22.
9. *Jensen M.P.* Hypnotic approaches for chronic pain management: clinical implications of recent research findings / M.P. Jensen, D.R. Patterson // *Am. Psychol.* – 2014. – Vol. 69, No. 2. – P. 167-177.
10. *Orenstein E.* (2012). Effects of mindfulness meditation on three individuals with aphasia / E. Orenstein, A. Basilakos, R.S. Marshall // *Int. J. Lang. Commun. Disord.* – 2012. – Vol. 47, No. 6. – P. 673-684.
11. *Plaskota M.* A hypnotherapy intervention for the treatment of anxiety in patients with cancer receiving palliative care / M. Plaskota, C. Lucas, R. Evans, K. Cook, K. Pizzoferro, T. Saini // *Int. J. Palliat. Nurs.* – 2012. – Vol. 18, No. 2. – P. 69-75.
12. *Stoelb B.L.* The efficacy of hypnotic analgesia in adults: a review of the literature / B.L. Stoelb, I.R. Molton, M.P. Jensen, D.R. Patterson // *Contemp. Hypn.* – 2009. – Vol. 26, No. 1. – P. 24-39.
13. *Tang Y.Y.* Training brain networks and states / Y.Y. Tang, M.I. Posner // *Trends Cogn. Sci.* – 2014. – Vol. 18, No. 7. – P. 345-350.
14. *Teike Luethi F.* Hypnosis as a resource in palliative care. A qualitative study of the contribution of hypnosis

- to the care of oncology patients / F. Teike Luethi, T. Currat, B. Spencer, N. Jayet, B. Cantin // *Rech. Soins. Infirm.* – 2012. – Vol. 110. – P. 78-89.
15. *Wei G.X.* Tai Chi Chuan optimizes the functional organization of the intrinsic human brain architecture in older adults / G.X. Wei, H.M. Dong, Z. Yang, J. Luo, X.N. Zuo // *Front. Aging. Neurosci.* – 2014. – Vol. 6. – P. 74.
16. *Xu J.* Nondirective meditation activates default mode network and areas associated with memory retrieval and emotional processing / J. Xu, A. Vik, I.R. Groote et al. // *Front Hum Neurosci.* – 2014. – Vol. 8. – P. 86.

Отримано: 10.02.14.

НЕЙРОФІЗИОЛОГІЧНІ І НЕЙРОПСИХОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ГІПНОЗУ І МЕДИТАЦІЇ ДЛЯ ВІДНОВЛЕННЯ СВІДОМОСТІ І РІВНЯ НЕСПАННЯ

¹Брагнолі П., ²Івнев Б. Б., ³Полаті Е., Рецція Л.

¹ Університет Верони, Госпіталь Г. Россі, Верона, Італія

² Національний медичний університет ім. А.А. Богомольця, Київ, Україна

³ Університет Тренто, Тренто, Італія

Резюме. У цій статті розглядаються перспективи подальшого вивчення нейрофізіологічних механізмів клінічного гіпнозу, уваги та медитації з метою поліпшення практичного застосування психологічного відновлення свідомості та рівня неспання у людей з обмеженими можливостями, похилого віку та пацієнтів з хронічними захворюваннями.

Клінічний гіпноз може сприяти психологічному відновленню свідомості та рівня неспання і відноситься до свідомого розуміння когнитивних функцій, роботи сенсорних систем, емоцій та досвіду.

Ключевые слова: гіпноз, медитація, внимание, реабилитация, сознание

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ГИПНОЗА И МЕДИТАЦИИ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ СОЗНАНИЯ И УРОВНЯ БОДРСТВОВАНИЯ

¹Брагноли П., ²Ивнев Б.Б., ³Полати Е., Рецция Л.

¹ Університет Верони, Госпіталь Г. Россі, Верона, Італія

² Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев, Украина

³ Університет Тренто, Тренто, Італія

Резюме. В данной статье рассматриваются направления дальнейшего изучения нейрофизиологических механизмов клинического гипноза, внимания и медитативных состояний, чтобы при практическом применении улучшить психологическое восстановление сознания и уровня бодрствования у инвалидов, пожилых лиц и пациентов с хроническими заболеваниями.

Клинический гипноз может помочь психологическому восстановлению сознания и уровня бодрствования и относится к сознательному спокойному пониманию когнитивных функций, работы сенсорных систем, эмоций и опыта.

Ключевые слова: гипноз, медитация, внимание, реабилитация, сознание

КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНИЙ АНАЛІЗ ПОСЛІДОВНОСТІ ФОРМУВАННЯ ДЕНТАЛЬНИХ ОКЛЮЗІЙНИХ КОНТАКТІВ ПРИ ЗМИКАННІ ЩЕЛЕП

Жегулович З.Є.

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна
zhedulovich@gmail.com*

Актуальність. Різноманітність клінічних проявів оклюзійних порушень ускладнює виявлення причин цих патологічних змін. Контакти центрального співвідношення щелеп є першими на шляху змикання зубів і формують напрямок зсуву нижньої щелепи при змиканні.

Мета: аналіз відмінностей розташування контактів центрального співвідношення щелеп у пацієнтів з детермінованими оклюзійними порушеннями та визначення послідовності формування контактів при змиканні щелеп.

Матеріали і методи. Оклюзійні контакти визначались з використанням артикуляційної фольги і порівнювались з даними дослідження моделей щелеп в артикуляторі, налаштованому на індивідуальну функцію. На додаток, комп'ютеризований аналіз оклюзії був використаний для уточнення отриманих результатів. Проаналізовано розташування контактів центрального співвідношення щелеп 236 пацієнтів віком $36,7 \pm 6,3$ років, які поділені на 4 групи.

Результати. Локалізація контактів центрального співвідношення: на дистальних зубах визначалась у 48 % в контрольній і першій групах, у 34 % в другій і в 22 % в третій групі. Фронтальна локалізація контактів центрального співвідношення визначалась у 58 % в третій групі, у 38 % в другій групі, у 16 % в першій групі і у 5 % в контрольній. Підтверджено вплив оклюзії на розташування контактів центрального співвідношення щелеп в дистальних ділянках з $p < 0,01$, в бічних ділянках з $p < 0,05$ і у фронтальній ділянці з $p < 0,001$ (Хі-квадрат). «Ідеальні» контакти центрального співвідношення щелеп визначались у 25 % в контрольній групі, у 9 % в першій і другій групах і у 3 % в третій групі з $p < 0,001$ (Хі-квадрат). Не визначено суттєвих відмінностей локалізації контактів центрального співвідношення щелеп клінічно і в артикуляторі (Хі-квадрат, $p > 0,05$). Результати комп'ютеризованого аналізу оклюзії показали збільшення часу змикання і порушення балансу її.

Висновки. Отримані результати дозволяють класифікувати оклюзійні контакти при змиканні по функціональному значенню як направляючі, балансуючі і обмежуючі. Необхідно продовження досліджень оклюзійних контактів для визначення взаємозв'язків між основними якісними і кількісними характеристиками оклюзії.

Ключові слова: оклюзійні порушення, контакти центрального співвідношення щелеп, звична оклюзія, комп'ютеризований аналіз оклюзії.

Гармонійне функціонування жувального апарату можливе за певних умов, які підтвержені великою кількістю досліджень. Доведено, що вплив оклюзії на ланки жувального апарату проявляється у вигляді низки оклюзійних, нейром'язових та суглобових порушень [1, 2]. Оклюзійні передчасні контакти (оклюзійні інтерференції) формують різноманітні зміщення нижньої щелепи при змиканні під впливом направляючих оклюзійних поверхонь. Фасетки стирання і рухомість зубів є ознаками перенавантаження зубів під час функціональних та парафункціональних рухів нижньої щелепи [6].

Доведено, що антагонуюча пара зубів зображує функціональний комплекс, який включає певне число базових елементів стабільного змикання щелеп та виконання функціональних рухів [2, 6, 9]. Центральне співвідношення (ЦС) щелеп вважається положенням функціонального комфорту для компонентів жувального апарату, і змикання щелеп починається з нього. Контакти центрального співвідношення щелеп (КЦС) є направляючими для досягнення змикання щелеп [4, 7].

Ідеальним вважають розташування КЦС на дистальних скатах дистальних горбиків останніх молярів нижньої щелепи та мезіальних скатах дистальних горбиків останніх молярів верхньої щелепи, звідки можливий рух нижньої щелепи вперед і вгору до встановлення зубів у міжгорбикове співвідношення [1, 2, 6]. Довжина даного сковзання може бути від 0 до 2 мм, але нормальною прийнята відстань 0,5-1мм. Іншими дослідженнями доведено, що початкова точка КЦС у порожнині рота може з'являтися на різних зубах, і це залежить від положення зубів та висоти оклюзії. Таке розташування КЦС розглядається, як передчасні контакти, які потрібно пришліфувати [6, 10].

Для планування корекції виявлених оклюзійних порушень запропоновано застосовувати ознаки ідеальної оклюзії в центричному та ексцентричному положеннях. Початковим етапом є визначення КЦС та сковзання за центром з даного положення до повного змикання щелеп – центрально, або звичну, оклюзію (ЗО). При цьому дослідники рекомендують звернути увагу на наявність фасеток стирання,

Рецензент: проф. Неспрядько В.П.

сформованих на оклюзійних поверхнях зубів і забезпечуючих сковзання нижньої щелепи. Виділяють функціональні і нефункціональні фасетки стирання. Нефункціональні фасетки стирання показують наявність нефізіологічних статичних і динамічних оклюзійних контактів і свідчать про можливість нефункціонального зміщення нижньої щелепи [3, 4, 5, 8].

Враховуючи широкий спектр проявів ознак оклюзійних порушень, мінливість їх під впливом різноманітних причин, суттєвий вплив на функціонування жувальної системи в цілому, аналіз оклюзії є важливим в діагностиці та плануванні напрямків корекції визначеної патології.

Метою даної роботи був аналіз відмінностей розташування контактів центрального співвідношення щелеп у пацієнтів з детермінованими оклюзійними порушеннями та визначення послідовності формування контактів при змиканні щелеп.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проаналізовано стан КЦС у 236 пацієнтів (середній вік $36,7 \pm 6,3$ років). З них 99 пацієнтів з генералізованим пародонтитом (1 група), 76 пацієнтів з підвищеним стиранням зубів (2 група), 67 пацієнтів з карієсом, реставраціями та штучними коронками, встановленими у спрощеному підході (3 група). Дані особи відібрані за критеріями: ортогнатичний прикус, безперервні зубні ряди, відсутність ознак больової дисфункції скронево-нижньощелепних суглобів. Контрольну групу склали 44 особи з ортогнатичним прикусом, безперервними зубними рядами, з відсутністю пломб та реставрацій на оклюзійних поверхнях (середній вік $33,7 \pm 4,2$).

Усім пацієнтам проведено загальне обстеження з доповненням клінічним аналізом оклюзії за розробленим алгоритмом. Оклюзійні КЦС в порожнині рота визначались шляхом маніпулювання нижньою щелепою [1], маркувались за допомогою артикуляційної фольги (*Arti-Fol® metallic (Bausch)*), і оцінювались із застосуванням збільшення (x6). Подальший аналіз контактів проводився на моделях щелеп, встановлених в артикулятор у гнато-статичному положенні, що дозволяло стабілізувати визначені контакти зубів на певний термін, забезпечувало доступність огляду місця розташування контактів з усіх сторін і уточнення напрямків зміщення щелепи у ЗО. Для вирішення поставлених завдань використовували повністю регульований артикулятор типу аркон *Artex AR (Girrbach, Germany)*, налаштований на індивідуальну функцію за результатами конділографічного обстеження пацієнтів (*Cadiax Diagnostic, Gamma Dental Gmb., Austria*).

Отримані результати підтверджували дослідженнями із застосуванням комп'ютеризованого аналізу оклюзії *T-scan III (Tekscan inc., USA)*. Визна-

чали відносні зусилля, що виникають на зубах, послідовність формування контактів змикання у часі, напрямок зміщення відносних зусиль при змиканні і збалансованість ЗО.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою програмного забезпечення БІОСТАТИСТИКА для *Windows (Primer of Biostatistics Version 4.03 by Stenton A. Glanz, Windows implementation by R. Goldstein, S. Solomon, McGraw Hill, 1998)*. Результати по групах представлені у абсолютних і відносних (%) величинах. З метою встановлення достовірності відмінностей даних в декількох групах порівняння використано коефіцієнт відповідності Хі-квадрат для довільних таблиць. В деяких випадках використовували поправку Йейтса на безперервність.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз локалізації КЦС показав суттєве їх різноманіття у кожній групі і відмінності між групами (рис. 1).

Отримані результати розрахунків показали для дистальної локалізації КЦС значення Хі-квадрат $12,678$ ($p < 0,01$), для бічної локалізації – Хі-квадрат $10,299$ ($p < 0,05$), для фронтальної локалізації Хі-квадрат $48,215$ ($p < 0,001$). Відповідно, «нульова» гіпотеза про відсутність відмінностей між досліджуваними групами в локалізації контактів КЦС була відхилена, і тим самим визначений вплив патологічних станів зубо-щелепної ділянки на локалізацію КЦС.

До дистальних віднесені усі КЦС, що виявили на 8 і 7 зубах. Бічні контакти КЦС зустрічались частіше на премолярах, до яких підключались ікла та перші моляри, формуючи групу КЦС. Фронтальні КЦС визначались як поодинокі, так і представлені групами – по два-три контакти і іноді підключались ікла.

Досить велика кількість КЦС була виявлена на дистальних зубах: від 22 % до 48 % (рис. 1). Найменша поширеність їх визначалась у групі осіб з карієсом і реставрованими зубами, найбільша – у пацієнтів контрольної групи – 48 %. Бокові КЦС в значній кількості зустрічались у пацієнтів із захворюванням пародонту (36 %) і у пацієнтів контрольної групи (48 %). Найменший відсоток даного виду контактів визначено у пацієнтів із реставрованими оклюзійними поверхнями (21 %). Найбільшу кількість фронтальних КЦС визначено у осіб із підвищеним стиранням зубів (38 %), з реставрованими оклюзійними поверхнями (58 %), а найменший відсоток виявлено в контрольній групі – 4 % обстежених.

Окремо було вираховано кількість симетрично розташованих контактів на молярах, бо вони вважаються ознакою норми за розповсюдженою схемою «ідеальної» оклюзії. У пацієнтів із захворюванням пародонту і при підвищеному стиранні зубів вони

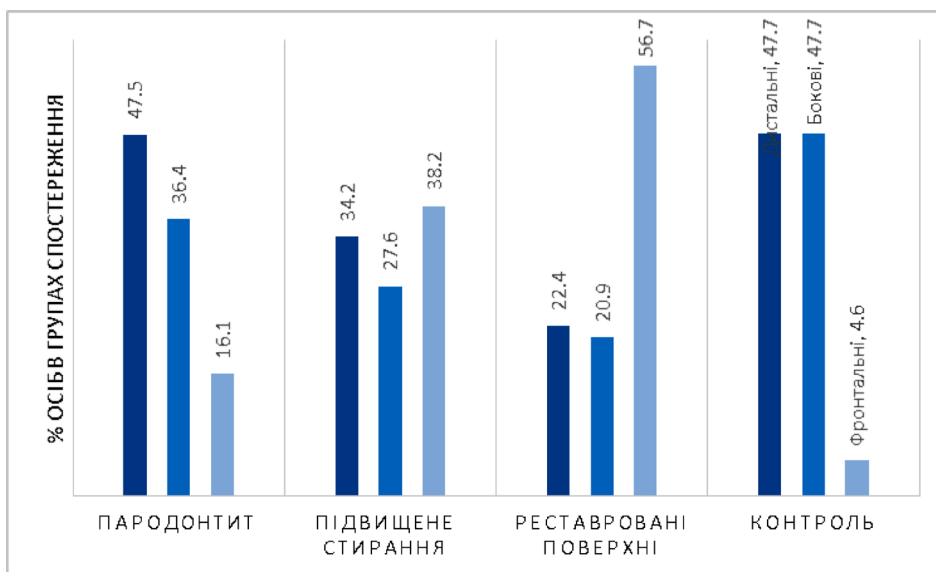


Рис. 1. Розташування КЦС в групах спостереження (%).

Примітка: в кожній групі дані представлено послідовно: дистальні, бічні, фронтальні контакти.

зустрічались у 9 % осіб. На реставрованих оклюзійних поверхнях їх визначено у 3 % осіб, і в контрольній групі їх виявлено у 25 % осіб (рис. 2). Але за нашими спостереженнями, не усі симетричні контакти на молярах формували напрямлення для зміщення нижньої щелепи вперед і вгору за правилами «ідеальної» оклюзійної схеми. Незначна кількість з них формувала дистальний та боковий напрямки зміщення внаслідок направляючої дії бічних і мезіальних скатів нижніх молярів і відповідних скатів верхніх молярів. Аналіз визначених симетричних дистальних КЦС в досліджуваних групах за критерієм відповідності Хі-квадрат показав, що отримані дані більше критичного значення Хі-квадрат при $p < 0,001$ (Хі-квадрат = 14,619). Внаслідок чого «нульова» гіпотеза про відсутність впливу основного патологічного стану на розповсюдженість дистальних двосторонніх КЦС відхилена і підтверджено вплив оклюзійних порушень на локалізацію даного виду КЦС.

Частина КЦС на премолярах мала симетричне розташування зліва та справа. Такі контакти фор-

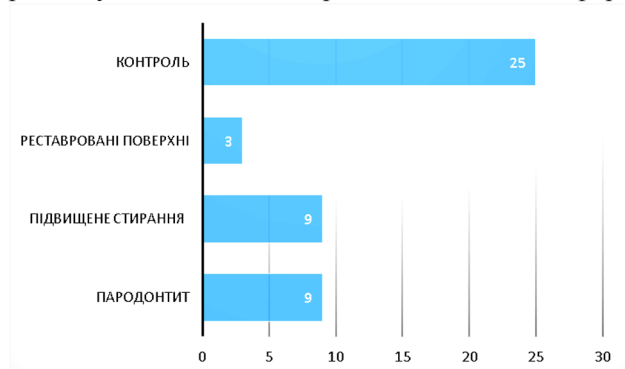


Рис. 2. Співвідношення двосторонньо розташованих КЦС на молярах у групах спостереження (%).

мували «гойдалку» при змиканні і частіше зустрічались при підвищеному стиранні та на реставрованих поверхнях. Більшість однобічних контактів направляли нижню щелепу до середини, зрідка – назовні. У значної частини пацієнтів, які мали бокову направляючу КЦС, відмічалось стирання бокових і фронтальних зубів. У пацієнтів з бічними направляючими КЦС зустрічався перехрестний прикус, сплюснені контактуючі поверхні та співвідношення зубів «горбик до горбика» при змиканні.

Фронтальні КЦС створювали умови для зміщення нижньої щелепи назад, або назад і вбік. Зазвичай, ці контакти локалізувались на стертих поверхнях (вертикальна і горизонтальна форми стирання), або на рухомих зубах з ознаками перенавантаження (реcesії, абфракції) (рис. 3).

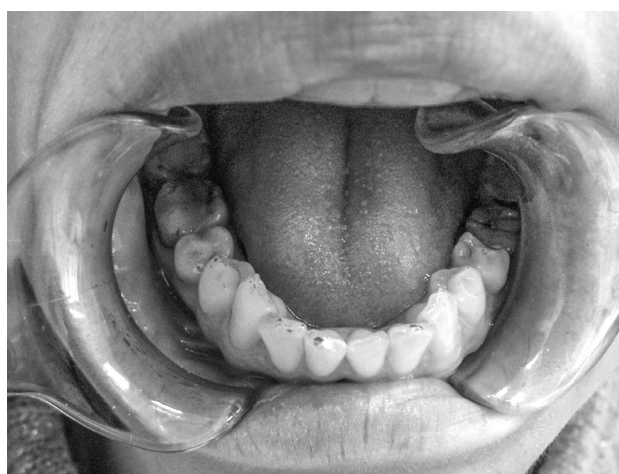


Рис. 3. КЦС на фронтальних зубах. Оклюзійні поверхні зубів стерті. В ділянках різців, кликів і премолярів визначаються реcesії і абфракції.

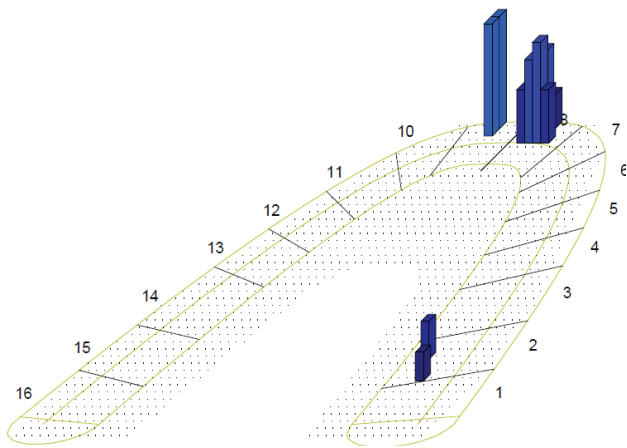


Рис. 4. Початок формування змикання щелеп. КЦС розташовані на центральних різцях.

Результати клінічних досліджень було порівняно з даними аналізу моделей щелеп в артикуляторі за ознаками локалізації КЦС. Слід відмітити велику інформативність діагностичних моделей, де, окрім детального вивчення локалізації та площі первинного контакту добре проглядаються центричні фасетки стирання у відповідності до напрямків зсуву нижньої щелепи від КЦС до змикання в ЗО. В усіх групах спостереження, окрім першої (захворювання пародонту), визначалось повне співпадіння даних клінічних досліджень і результатів аналізу моделей в артикуляторі. В першій групі при захворюваннях пародонту визначено невідповідність досліджуваних контактів на моделях по відношенню до клінічних результатів у 14 осіб (14,1 %). Переважно такі відмінності спостерігались при локалізації КЦС на фронтальних зубах і на премолярах при наявності рухомих зубів другого ступеню і вище. Статистично значимих відмінностей між результатами клінічних досліджень і даними вивчення моделей в артикуляторі не виявлено за критерієм Хі-квадрат ($p=0,080$). Слід відмітити наближеність отриманого статистичного показника до гранично-значущого.

Комп'ютеризований аналіз оклюзії на додаток до попередньої інформації дозволив з'ясувати, що КЦС у перші моменти ненавантажені (зусилля відображені в межах синього кольору). У подальшому навантаження на зуби здійснювалось поступово, кількість контактуючих поверхонь збільшувалась непослідовно і несиметрично. На певному етапі змикання зона КЦС підсилювалась, послідовно приєднувались проміжні балансуєчі контакти, і закінчувалось змикання формуванням сильних контактів у протилежній від КЦС ділянці щелепи.

КЦС співпадали з результатами клінічного визначеннями у 94,3 % випадків. У пацієнтів контрольної групи в 52,1 % випадків змикання проміжних балансуєчих контактів практично не проявлялись, а кін-

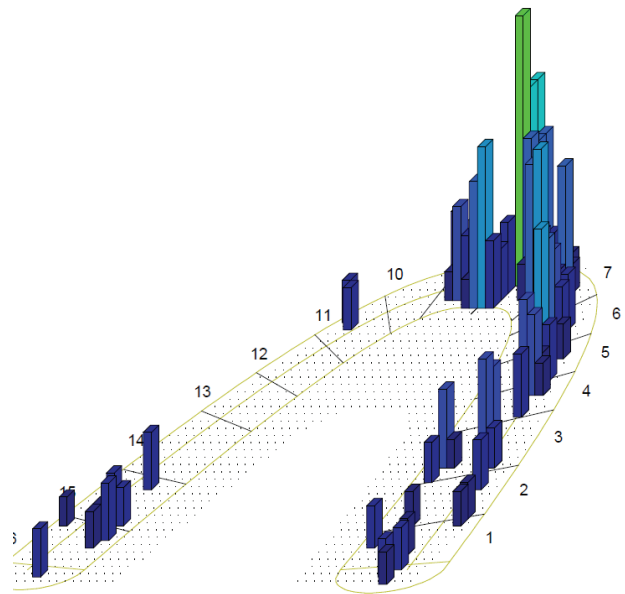


Рис. 5. Проміжний етап у формуванні змикання щелеп. Контакти на фронтальній групі зубів і на премолярах. Дотичні контакти на молярах.

цеві контакти розподілялись на зубах рівномірно. У 47,9 % осіб в контрольній групі виявлено однієї перешкоди при змиканні щелеп.

Для підтвердження даних результатів слід розглянути графіки (у форматі 3Д) аналізу відносних зусиль пацієнта з підвищеним стиранням зубів. Змикання щелеп починалось спереду на різцях з незначним дотиком молярів справа (рис. 4). На 1,9 секун-

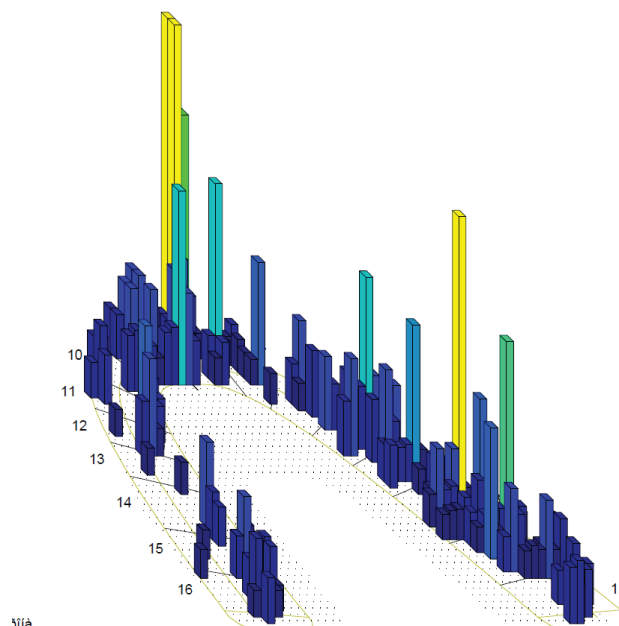


Рис. 6. Проміжний етап у формуванні контактів змикання. Максимальні зусилля локалізовані на центральних та бокових різцях, на премолярах і першому молярі справа

ді відбувалось посилення навантаження у ділянці КЦС, і зусилля розповсюджувались до премоларів і молярів справа (рис. 5). На 2,17 секунді (рис. 6) фронтальні контакти навантажувалися ще більше і виникали значні зусилля на першому молярі справа. Після 2,7 секунди формувалось змикання зубів з суттєво збільшеним навантаженням на фронтальні зуби, перший моляр справа і перший та третій моляри зліва (рис. 7). Збалансованість зусиль зліва та справа була відповідно 41 % та 59 %, що свідчило сумарно про незначне перенавантаження правої сторони щелеп. Але, загалом, сумарний вектор зусиль вказував на збалансованість змикання щелеп (рис. 8).

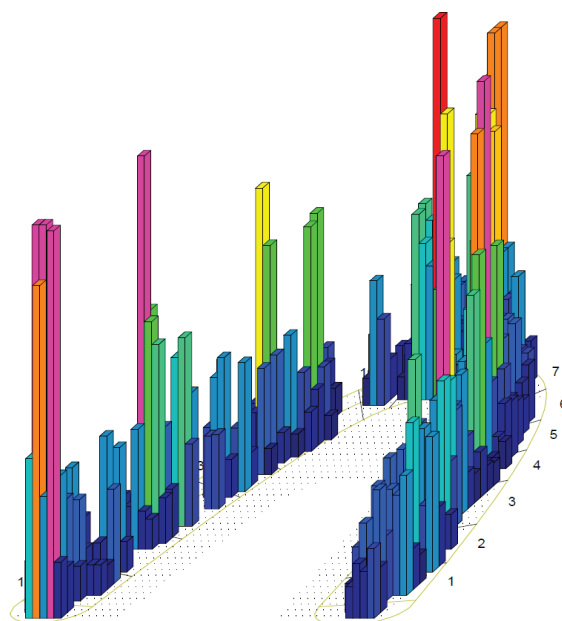


Рис. 7. Кінцевий етап змикання. Максимальні зусилля сконцентровані на восьмому та шостому зубах зліва, на шостому зубі і на різцях справа.

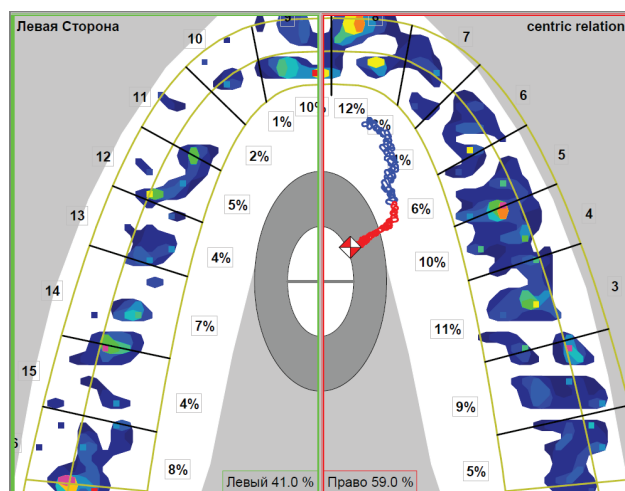


Рис. 8. Розташування контактів на поверхнях зубів. Незначне перенавантаження правої сторони при змиканні.

За результатами дослідження, КЦС при змиканні щелеп зустрічається на різних групах зубів зі статистично значущими відмінностями розповсюдженості досліджуваного показника між групами спостереження, внаслідок чого можна вважати, що на їх розташування впливають оклюзійні порушення. В літературних джерелах визначено, що аномалії та деформації зубних рядів, стирання зубів, нефункціональні відновлення оклюзійних поверхонь зубів, рухомість зубів є клінічними станами, які можуть формувати нефізіологічні положення щелеп при змиканні. Тож, аналіз розташування КЦС має бути першим етапом при лікуванні оклюзійних порушень [1, 2, 6].

Встановлено, що просторове зміщення нижньої щелепи при змиканні є сковзанням по поверхнях зубів з послідовним збільшенням кількості контактів, що носить індивідуальний характер і складається з вертикального та горизонтального компонентів. Нахил скату горбика від точки *первинного* контакту визначає напрямок сковзання. Певні вертикальні та горизонтальні співвідношення в динаміці змикання зубів формують *проміжні* контакти при змиканні, які утримують щелепу та зміщують її за сформованими ними напрямком. Наприкінці змикання виникають *кінцеві* контакти, які сприймають доволі сильне навантаження. Загальноприйнятий термін «сковзання за центром» у даному випадку виглядає як балансування між найбільш стійкими контактами. Визнання складного характеру формування оклюзійних контактів при змиканні має вплинути на вибір методів корекції оклюзії, з урахуванням переваг відновлення над зішліфовуванням поверхонь зубів [5,6].

Проведений аналіз формування контактів при змиканні щелеп дозволяє стверджувати, що слід під час вивчення клінічної ситуації виділяти початкові контакти (КЦС), проміжні балансуєчі та кінцеві. Початкові контакти на першому етапі змикання легкі (тому не завжди можуть бути виявлені за допомогою артикуляційного паперу) і сковзкі внаслідок добре сформованого м'язового паттерну. При приєднанні вертикального компоненту змикання вони можуть посилюватись при розташуванні на фронтальних зубах або у перехресному прикусі. Проміжні балансуєчі контакти з'являються під час змикання нижньої щелепи і впливають на напрямки її зміщення. Найбільш сильні ці контакти у вертикальному центричному змиканні з малим горизонтальним компонентом. Їх кількість та розташування забезпечуються різними факторами, але результатом є нерівномірність розташування при змиканні і перенавантаження окремих зубів [8, 9].

Симетрично розташовані КЦС на дистальних зубах, які є частиною ідеальної оклюзійної схеми, зустрічаються у незначній кількості пацієнтів і не завжди формують функціональний напрямок зміщень, незважаючи на досить часте посилення на це в літературних джерелах. Клінічний аналіз

контактів у поєднанні з вивченням напрямків зміщення в артикуляторі та характеристики відносних зусиль, балансу і часу сковзання з використанням комп'ютеризованого аналізу оклюзії уточнюють картину зміщення нижньої щелепи і послідовність формування контактів, що підтверджується даними з літературних джерел [10].

Отримані результати дозволяють класифікувати оклюзійні контакти при змиканні за функціональним значенням, як направляючі, балансуючі і обмежуючі, і вказують на необхідність продовження вивчення закономірностей формування контактів та встановлення взаємозв'язку між якісними і кількісними їх характеристиками і зсувом нижньої щелепи в положення звичної оклюзії.

ВИСНОВКИ

Визначено відмінності у розташуванні КЦС у пацієнтів з оклюзійними порушеннями при пародонтиті, підвищеному стиранні і при протезуванні в спрощеному підході з високим ступенем вірогідності, що підтверджує вплив основних захворювань на змикання зубів.

Досліджено, що в процесі змикання визначаються різноманітні послідовності формування контактів змикання щелеп. Подальші дослідження необхідні для більш детального вивчення функціонального значення послідовності формування контактів при змиканні щелеп.

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

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

ЛІТЕРАТУРА

1. Маевски С.В. Стоматологическая гнатопизиология. Нормы окклюзии и функции стоматогнатической системы [Текст] / С.В. Маевски / Пер. с польск.

- О. Заваринская [ред. В.Ф. Макеев. М.М. Угрин] / Львов: ГалДент, 2008. – 144 с.
2. Персин Л.С. Стоматология. Нейростоматология. Дисфункция зубо-челюстной системы [Текст] / Л.С. Персин, М.Н. Шаров / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 380 с.
 3. Стоян Е.Ю. Эпидемиологические и этиологические аспекты мышечно-суставной дисфункции височно-нижнечелюстного сустава / Е.Ю. Стоян, И.И. Соколова, А.В. Андрусенко [Текст] // Медицина сьогодні і завтра. – 2013. – № 4 (61). – С. 167-170.
 4. Цимбалитов А.В. Лечебно-диагностические мероприятия при планировании ортопедического лечения [Текст] / А.В. Цимбалитов, Н.С. Робакидзе, Б.В. Трифонов / С.-Пб.: Человек, 2011. – 184 с.
 5. All-Nimri K.S. Functional Occlusal Patterns and Their Relationship to Static Occlusion [Text] / K.S. All-Nimri, A.B. Bataineh, S. Abo-Harfa // Angle Orthod. – 2010. – Vol. 80, No. 1. – P. 65-71.
 6. Applied Occlusion [Text] / R. Wassell, A. Naru, J. Steel, F. Nohl / London: Quintessence Publ. Co.LTd., – 2008. – 358 p.
 7. Asavavorarit N. Characterization of Physiologic Occlusion [Text] / N. Asavavorarit, S. Mitrirattanakul // M Dent J. – 2014. – Vol. 34, No. 3. – P. 263-269.
 8. Bourzgui F. Craniomandibular Disorders and Mandibular Reference Position in Orthodontic Treatment [Electronic resource] / F. Bourzgui, H. Aghoutan, S. Diouny // Int. J. Dent. – 2013. – 8 p. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/
 9. Current status of researches on jaw movement and occlusion for clinical application [Text] / E. Bando, K. Nishigava, M. Nakano, H. Yakeuchi et al. // Japanere Dental Science Review. – 2009. – No. 45. – P. 83-97.
 10. Handbook of Research on Computerized Occlusal Analysis Technology Application in Dental Medicine [Text] / Ed. by Kerstein R.B. / Global Book series (AMTCP), 2015. – 250 p.

Отримано: 11.03.15.

КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ДЕНТАЛЬНЫХ ОККЛЮЗИОННЫХ КОНТАКТОВ ПРИ СМЫКАНИИ ЧЕЛЮСТЕЙ

Жегулович З.Е.

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев, Украина

Актуальность. Разнообразие клинических проявлений окклюзионных нарушений усложняет выявление причин возникающих патологических изменений. Контакты центрального соотношения челюстей первыми появляются на пути смыкания зубов и формируют направление смещения нижней челюсти.

Цель: анализ различий формирования контактов центрального соотношения челюстей у пациентов с детерминированными окклюзионными нарушениями и определение последовательности формирования контактов при смыкании челюстей.

Материалы и методы. Окклюзионные контакты выявлялись с применением окклюзионной фольги и сравнивались с данными исследования моделей челюстей в отрегулированном артикуляторе. В дополнение, для уточнения полученных результатов был проведен компьютеризированный анализ окклюзии. Проанализированы данные расположения контактов центрального соотношения челюстей 236 пациентов в возрасте $36,7 \pm 6,3$ лет, которые были разделены на четыре группы.

Результаты. Различия в расположении контактов центрального соотношения челюстей: на дистальных зубах определены в 48% в контрольной и первой группах, в 34% во второй и в 22% в третьей группе. Фронтальная локализация контактов центрального соотношения определялась в 58% в третьей группе, в 38% во второй группе, 16% в первой группе и 5% в контрольной. Подтверждено влияние окклюзии на расположение контактов центрального соотношения челюстей в дистальных участках при $p < 0,01$, в боковых – при $p < 0,05$ и во фронтальных при $p < 0,001$ (Хи-квадрат). «Идеальные» контакты центрального соотношения челюстей определялись в 25% в контрольной группе, в 9% в первой и второй группах и в 3% в третьей группе при $p < 0,001$ (Хи-квадрат). Не выявлено существенных различий в локализации контактов центрального соотношения челюстей при клиническом анализе и в артикуляторе (Хи-квадрат, $p > 0,05$). Результаты компьютеризированного анализа окклюзии определили увеличение времени смыкания и нарушение баланса её.

Выводы. Полученные результаты позволяют классифицировать окклюзионные контакты при смыкании по функциональному значению как направляющие, балансирующие и ограничивающие. Необходимо продолжение исследования окклюзионных контактов для определения взаимосвязей между основными качественными и количественными характеристиками окклюзии.

Ключевые слова: окклюзионные нарушения, контакты центрального соотношения челюстей, привычная окклюзия, компьютеризированный анализ окклюзии.

CLINICO-INSTRUMENTAL ANALYSIS OF THE SEQUENCE OF FORMATION OF DENTAL OCCLUSAL CONTACTS DURING JAWS CLOSING

Zhegulovych Z.Y.

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Actuality. A variety of clinical manifestations of occlusal disorders makes it difficult to identify the causes of these pathological changes. A contact in centric relation of the jaws accompanies occlusion and predetermines the direction of the mandibular displacement.

Aim. The investigation of the differences of the centric relation contacts location in patients after the determine occlusal disturbances and assessment the sequence of contacts in closing of the jaws.

Materials and methods. The occlusal contacts were marked with articulation foil. Those findings were compared with the data obtained from the examination of the fully adjustable articulator models. To specify the results, the computerized occlusion analysis was conducted. The location of the contacts in centric relation was studied in 236 patients, $36,7 \pm 6,3$ years old, who were randomly divided into four groups.

Results: The number of the patients whose distal teeth were involved in centric relation amounted to 48% in the control group and the first group, 34% in the second and 22% in the third group. Frontal location of the contacts in centric relation was revealed in 58% of the third group, 38% of the second group, 16% of the first group, and 5% of the control group. The study confirmed the effect of the occlusion on the location of the contacts in centric relation of the jaws in the distal parts with $p < 0,01$, in the buccal parts with $p < 0,05$, and in the frontal part with $p < 0,001$ (Chi-square test). "Ideal" centric relation contacts were detected in 25% of the control group, 9% of the first and second groups, and 3% of the third group with $p < 0,001$ (Chi-square test). No significant differences were determined in the location of the contacts in centric relation after the analysis of the results obtained from clinical investigation and articulator (Chi-square test, $p > 0,05$). The computerized analysis showed longer time required for complete dental occlusion as well as occlusal imbalance.

Conclusions: The results of the present study allow us to classify the occlusal contacts based on their function into guiding, balancing and restricting. It is necessary to continue the study of the occlusal contacts to establish the relationship between qualitative and quantitative characteristics of the occlusion.

Key words: occlusal disturbances, centric relation, habitual occlusion, computerized analysis of the occlusion.

МОДИФІКАЦІЯ СПОСОБУ ЖИТТЯ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ТА ЇЇ РОЛЬ В ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ

Бичкова Н.Г., Кондратюк В.Є., Швечикова В.П., Бичков О.А.

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна
oleg_bichkov@yahoo.com*

Актуальність. На сьогоднішній день артеріальна гіпертензія (АГ) являє собою значущу проблему суспільства через поширеність та велику кількість небезпечних ускладнень. АГ посідає перше місце за внеском у смертність від серцево-судинних захворювань і формує основу для розвитку багатьох серцево-судинних захворювань і ускладнень [2, 12]. При зростанні рівнів систолічного і діастолічного артеріального тиску достовірно підвищується ризик виникнення інфаркту міокарда, інсульту, хронічної недостатності кровообігу, захворювань нирок, збільшується і загальна смертність [9, 11]. У поєднанні з такими поширеними факторами ризику як дисліпідемія, надлишкова маса тіла, паління, гіподинамія АГ є причиною не менше 70-75 % всіх інсультів і 80-90 % випадків ішемічної хвороби серця (ІХС), сприяючи розвитку не тільки АГ, а й виникненню надлишкової маси тіла та ожиріння, порушенню ліпідного та вуглеводного обмінів, які є складовими метаболічного синдрому (МС) [5].

Дисліпідемія, яка являє собою порушення функції та складу ліпідів та ліпопротеїдів крові, може бути наслідком багатьох причин та здатна самостійно або у взаємодії з іншими факторами ризику спричиняти маніфестацію атеросклеротичного процесу [5]. Найбільше значення серед порушень ліпідного фону має так звана атерогенна ліпідна тріада, що характеризується зростанням ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) та пов'язаним з цим підвищенням рівня тригліцеридів (ТГ) і рівня «маленьких щільних часточок»: холестерину ЛПНЩ (ХС ЛПНЩ) та зменшенням рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ).

Всі компоненти метаболічного синдрому – це великі фактори ризику розвитку серцево-судинних захворювань та ускладнень [1, 5]. Найважливіше нерозривне хибне коло порушень, які діють один на одного як пусковий механізм. В результаті поєднання патологічних процесів відбувається пошкодження ендотелію, який втрачає протизапальні, антиоксидантні, антитромбогенні властивості, внаслідок чого порушується перфузія крові та розвивається гіпоксія тканин.

Однією з причин тяжкого перебігу АГ у поєднанні зі захворюваннями, які асоційовані з атеросклерозом, є порушення стану імунної системи [3, 4]. Порушення в імунній системі при всіх захворюваннях, які проявляються явищами атеросклеротичного запалення, характеризуються значними змінами функціонального стану імунокомпетентних клітин, зокрема дисбалансом імунних факторів захисту та агресії, в тому числі про- та протизапальних цитокінів, які сприяють розвитку атеросклерозу судин, погіршенню перебігу захворювання та розвитку вторинної імунної недостатності [4].

Ефективність надання лікувально-профілактичної допомоги хворим на артеріальну гіпертензію у поєднанні із захворюваннями, які асоційовані з атеросклеротичним процесом, повинна визначатися повноцінною діагностикою захворювання, визначенням ризику серцево-судинних ускладнень та компетентним підбором методів лікування, яке повинно включати як медикаментозні препарати, так і заходи по модифікації способу життя пацієнтів, які є одними з основних у лікуванні пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, а особливо з високим та дуже високим ризиком серцево-судинних ускладнень.

Ціль: провести клініко-імунологічну оцінку ефективності заходів з модифікації способу життя у хворих на артеріальну гіпертензію.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вирішення поставленої мети було обстежено 53 хворих на артеріальну гіпертензію II стадії, віком від 47 до 65 років (середній вік $53,8 \pm 0,8$ років), з них 32 (60,4 %) чоловіки та 21 (39,6 %) жінка. До контрольної групи увійшло 33 здорових особи, з них – 19 (57,6 %) чоловіків та 14 (42,4 %) жінок, рандомізованих за віком та статтю.

Діагноз артеріальної гіпертензії та її стадія встановлювався згідно до Наказу № 436 від 03.07.2006 р. та Наказу № 384 від 24.05.2012 р. [6]. Ступінь підвищення артеріального тиску (АТ), рівень ризику розвитку серцево-судинних ускладнень встанов-

лювався згідно рекомендацій Асоціації кардіологів України 2008 та 2010 року [8]. Лікування хворих на АГ проводилось згідно Настанови та клінічного протоколу надання допомоги хворим з артеріальною гіпертензією та включало призначення інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту (еналапріл) у добовій дозі 10-20 мг в поєднанні з антагоністом кальцію (амлодипіном) в добовій дозі 10 мг. Після дослідження ліпідного профілю крові додатково до антигіпертензивної терапії пацієнтам призначалися статини (симвастатин) по 20 мг 1 раз на добу [6].

Обстежені пацієнти були розподілені на основну групу та групу порівняння. Пацієнти основної групи поряд з призначеною медикаментозною терапією

Рецензент проф. Курченко А.І.

ретельно дотримувалися рекомендацій з модифікації способу життя, які включали DASH-діету (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*), комплекси вправ з лікувальної фізкультури, щоденну ходьбу протягом 20-30 хвилин на день, зменшення або повну відмову від вживання алкоголю та нікотину.

Дослідження ліпідного профілю включало визначення вмісту загального холестерину (ЗХС), ТГ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, коефіцієнту атерогенності (КА). Для визначення показників використовували набори рідких реагентів «Холестерин *Liquid C*», «HDL-холестерин осаджуючий розчин», «Тригліцериди *Liquid C*» (Пліва-Лахема, Чехія). Кількісну оцінку проводили фотометричним методом на колориметрі КФК-3 за інструкцією виробника.

Імунологічне обстеження включало в себе визначення та кількісну оцінку активованих субпопуляцій лімфоцитів, їх функціональної активності та цитокінового статусу [7]. Визначення фенотипу лімфоїдних клітин проводилося непрямим імунофлюоресцентним методом з використанням моноклональних антитіл виробництва ЗАТ «Сорбент-сервіс» (Москва, Росія). Рівень про- та антиатерогенних цитокінів ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10 визначали за допомогою сертифікованих в Україні наборів реагентів для імуноферментного аналізу *Pro Con* ТОВ «Протеиновый контур» (Росія).

Для оцінки впливу лікування на психологічну сферу та на соціальне функціонування пацієнтів оцінювалися показники якості життя хворих за допомогою генеричного опитувальника SF-36 [10].

Статистичну обробку даних проводили з використанням пакету прикладних програм Microsoft XP «Excel», а також за допомогою програмного пакету Statistica 6.1.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В результаті аналізу клінічних даних нами було встановлено, що у пацієнтів із АГ II стадії при первинному обстеженні спостерігався помірний та високий рівень АТ. Систолічний артеріальний тиск (САТ) становив $174,5 \pm 11,8$ мм рт. ст.; діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) становив $108,1 \pm 8,7$ мм рт. ст. Так, у 41,6 % хворих був виявлений 2 ступінь підвищення АТ, а у 58,4 % – 3 ступінь. Крім того, у хворих були скарги на головний біль у скроневих та тім'яних ділянках – у 36 осіб (67,9 %), періодичний біль у ділянці серця – у 24 осіб (45,2 %), запаморо-

чення – у 15 осіб (28,3 %), загальну слабкість та знижену працездатність – у 32 осіб (60,4 %).

При проведенні антропометричних досліджень у 19 хворих (35,8 %) було виявлено наявність надлишкової маси тіла – індекс маси тіла (ІМТ) складав $26,8 \pm 0,83$ кг/м², у 28 хворих (52,8 %) – алиментарне ожиріння I-II стадії (ІМТ $33,7 \pm 3,21$ кг/м²). Обсяг талії у жінок складав $95,4 \pm 4,8$ см, а у чоловіків – $107,3 \pm 5,2$ см, що відповідало критеріям абдомінального ожиріння.

Аналіз показників ліпідного профілю, представлених в таблиці 1, показав, що у групі хворих на АГ II стадії спостерігаються порушення ліпідного профілю крові, які проявляються підвищенням на 41,84 % ($p < 0,05$) вмістом ЗХС відносно даних у здорових осіб, при цьому індивідуальні коливання по групі сягали максимальних величин: 6,71-7,13 ммоль/л. Також було виявлено підвищення вмісту високопатогенних ХС ЛПДНЩ на 21,57 % ($p < 0,05$), ТГ – на 57,63 % ($p < 0,05$) та ХС ЛПНЩ – на 69,40 % ($p < 0,05$) при зниженні вмісту ХС ЛПВЩ на 24,83 % ($p < 0,05$).

Таблиця 1.

Вміст загального холестерину та його фракцій у хворих на артеріальну гіпертензію II стадії (M±m)

Показник	Хворі на АГ (n=53)	Контрольна група (n=33)
ЗХС, ммоль/л	$6,95 \pm 0,23^*$	$4,90 \pm 0,41$
ТГ, ммоль/л	$1,86 \pm 0,11^*$	$1,18 \pm 0,12$
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	$4,76 \pm 0,22^*$	$2,81 \pm 0,35$
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	$1,12 \pm 0,07^*$	$1,49 \pm 0,21$
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	$0,62 \pm 0,07^*$	$0,51 \pm 0,07$
КА	$4,64 \pm 0,16^*$	$3,14 \pm 0,24$

Примітка: * - вірогідність різниці показника з контрольною групою на рівні $p < 0,05$

Внаслідок вищенаведених порушень основних фракцій ХС коефіцієнт атерогенності (КА) був вищим порівняно з контрольною групою на 52,23 % ($p < 0,05$).

Індивідуальна оцінка показників ліпідного профілю у хворих на АГ II стадії виявила: зниження вмісту ХС ЛПВЩ у 20,75 % осіб, підвищений вміст ХС ЛПНЩ – у 49,06 %, підвищений рівень ТГ – у 13,21 %, а у 16,98 % спостерігалася поєднання цих порушень (рис. 1).

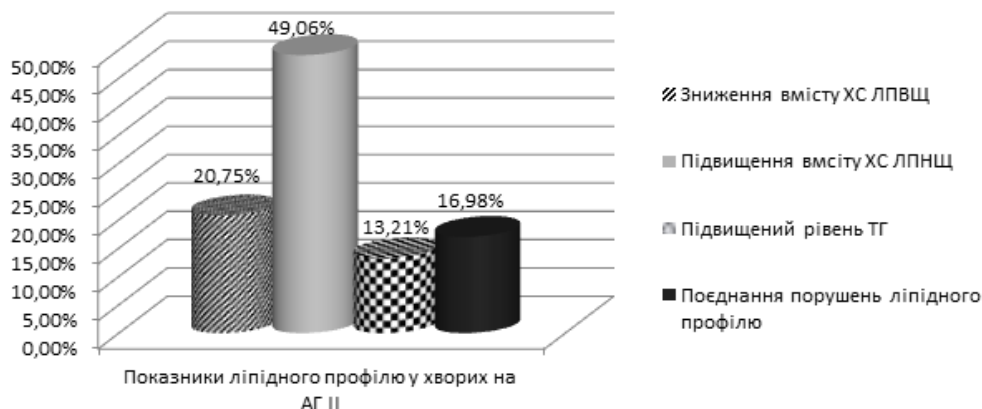


Рис. 1. Характеристика змін ліпідних фракцій у хворих на АГ II стадії.

Таким чином, у більшості хворих (49,06 %) виявлено II а тип гіперліпідемії, а у 13,21 % - II б.

Отримані дані свідчать про єдині патогенетичні механізми формування атеросклерозу та АГ, вказують на роль атеросклеротичних процесів у механізмах підвищення АТ. Висока частота порушень ліпідного обміну у хворих на АГ II стадії може бути обумовлена більшою частотою обмінних порушень у даних хворих та виявляється у високому відсотку осіб із надлишковою масою тіла та ожирінням I-II ступеня.

Аналіз даних, отриманих при дослідженні імунного та цитокінового статусу, виявив зміни вмісту активованих субпопуляцій лімфоцитів у хворих на АГ II стадії (табл. 2).

Таблиця 2.

Показники імунного та цитокінового статусу у хворих на АГ II стадії (M±m)

Показник	Хворі на АГ (n=53)	Контрольна група (n=33)
CD25 ⁺ лімфоцити, %	21,35 ± 0,75 *	13,80 ± 1,12
HLA-DR ⁺ лімфоцити, %	22,53 ± 1,03 *	12,30 ± 1,27
CD95 ⁺ лімфоцити, %	15,96 ± 0,78 *	3,04 ± 0,02
CD54 ⁺ лімфоцити, %	26,82 ± 1,47 *	11,07 ± 1,15
ІЛ-6, пг/мл	65,3±3,6 *	10,31±2,3
ІЛ-8, пг/мл	27,8±1,4*	12,7±1,5
ІЛ-10, пг/мл	14,7±1,8 *	34,65±2,3
sICAM-1, нг/мл	399,4±12,7*	275,5±17,3

Примітка *- вірогідність різниці показника з даними контрольної групи на рівні p<0,05

Так, відносна кількість CD25⁺ лімфоцитів у периферичній крові достовірно перевищувала дані здорових осіб на 54,71 % (p<0,05). Поява клітин з раннім маркером активації у периферичній крові може свідчити про розвиток імунної відповіді внаслідок дії як прозапальних цитокінів (ІЛ-1), так і С-реактивного протеїну (СРП), який є також біологічно активним маркером. Аналогічна тенденція спостерігалася і для HLA-DR⁺лімфоцитів, відносний вміст яких перевищував дані у здорових осіб на 83,17 %.

Порушення процесів активації Т-лімфоцитів, які експресують α-ланцюг рецептора ІЛ-2, та Т-лімфоцитів із маркерами пізньої активації супроводжувалося зростанням вмісту CD95⁺ лімфоцитів, відносна кількість яких у хворих на АГ II стадії перевищувала дані здорових осіб на 425,0 % (в 5,25 разів) відносно даних здорових осіб.

Збільшення відсоткового вмісту активованих лімфоцитів з FAS-R, які готові вступити в апоптоз, може бути обумовлено підвищеним рівнем у сироватці крові прозапальних та проатерогенних цитокінів у даних хворих.

Серед активованих субпопуляцій лімфоцитів слід відзначити і зростання кількості клітин, які експресують молекулу адгезії ICAM-1, – CD54⁺ лімфоцитів, вміст яких у хворих на АГ II стадії перевищував норму на 142,28 %.

Враховуючи виявлені зміни ліпідного профілю у хворих на АГ, було проведено аналіз сироваткових маркерів запалення, який показав виражений дисбаланс цитокінового статусу за рахунок переважання прозапальних та проатерогенних інтерлейкінів. Так, сироватковий вміст ІЛ-6 в 6,33 рази (p<0,05) перевищував значення здорових осіб; ІЛ-8 – в 2,19 рази (p<0,05). Також у даних пацієнтів було виявлено компенсаторне зниження протизапального та антиатерогенного ІЛ-10 в 2,36 рази (p<0,05) у порівнянні з його рівнем у здорових осіб та встановлено вірогідно вищу концентрацію розчинної молекули адгезії sICAM-1 – 399,4±12,7 нг/мл, рівень якої перевищував значення здорових осіб на 44,9 % (p<0,05).

Для встановлення взаємозалежності між виявленими порушеннями був проведений кореляційний аналіз між показниками ліпідного профілю та імунного статусу. Так, встановлено високий позитивний кореляційний зв'язок між рівнем ЗХС та ІЛ-6 (r=0,78), ІЛ-8 (r=0,74), CD54⁺лімфоцитів (r=0,73) та sICAM-1 (r=0,78); між вмістом ТГ та ІЛ-6 (r=0,76), ІЛ-8 (r=0,79), CD54⁺лімфоцитів (r=0,71) та sICAM-1 (r=0,78); встановлено від'ємну кореляцію між вмі-

том ІЛ-10 та ЗХС ($r = -0,81$), ХС ЛПНЩ ($r = -0,79$), ТГ ($r = -0,74$).

Отримані дані показують високу роль про- та антиатерогенних цитокінів в розвитку дисліпідемії у хворих на АГ, таких як ІЛ-6 (один з найважливіших факторів, який викликає дисфункцію ендотелію та стимулює синтез білків гострої фази запалення), ІЛ-8 (стимулює неоангіогенез та здатен викликати дестабілізацію атеросклеротичної бляшки за рахунок металопротеїназної активності) та ІЛ-10 (знижує активність запалення у зрілій атеросклеротичній бляшці).

Після проведення первинного обстеження пацієнти були розподілені на основну групу – 30 хворих (56,6 %) та групу порівняння – 23 хворих (43,4 %). Пацієнтам основної групи поряд з призначеною медикаментозною терапією було запропоновано ретельно дотримувалися рекомендацій з модифікації способу життя протягом 6 місяців. Дані рекомендації включали DASH-діету (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*), комплекси вправ з лікувальної фізкультури, щоденну ходьбу протягом 20-30 хвилин на день, зменшення або повну відмову від вживання алкоголю та нікотину. Після 6 місяців лікування було проведено повторне обстеження, а отримані

результати були порівняні з контрольною групою та групою порівняння.

При проведенні антропометричних досліджень було встановлено, що дотримання даних рекомендацій призвело до зниження ІМТ у хворих основної групи на $3,2 \pm 0,7$ кг/м² ($p < 0,05$) та зменшення об'єму талії на $3,4 \pm 0,6$ см ($p < 0,05$).

Динамічне спостереження за показниками артеріального тиску показало, що медикаментозне лікування дозволяє досягти цільових показників артеріального тиску у хворих (табл. 3); рівні САТ та ДАТ у пацієнтів основної групи були достовірно нижчими на 7,1 % та 7,4 %, відповідно, відносно групи порівняння ($p < 0,05$), що свідчить про високу ефективність заходів з модифікації способу життя при лікуванні артеріальної гіпертензії.

При контрольному обстеженні показників ліпідного профілю, проведеному через 6 місяців від початку лікування, встановлено позитивну динаміку основних показників ліпидограми (табл. 4).

Так, рівень ЗХС в основній групі хворих зменшився на 32,2 % ($p < 0,05$) від початкового рівня (з $6,95 \pm 0,23$ до $4,71 \pm 0,10$ ммоль/л); ТГ – на 27,4 % ($p < 0,05$) (від $1,86 \pm 0,11$ до $1,35 \pm 0,09$ ммоль/л), що було вище норми на 14,4 %; ХС ЛПНЩ – на 43,1 %

Таблиця 3.

Динаміка показників САТ та ДАТ у хворих на артеріальну гіпертензію II стадії (М ± m)

Показник	Хворі на АГ II стадії			Контрольна група (n = 33)
	До лікування (n = 53)	Після лікування		
		Основна група (n = 30)	Група порівняння (n=23)	
Офісний САТ, мм рт.ст	174,5±11,8	123,4±2,4* #	132,2±2,5*	125,4±4,1
Офісний ДАТ, мм рт.ст.	108,1±8,7	76,4±1,2* #	82,1±1,4*	70,2±2,6

Примітки: * - вірогідність різниці показників в динаміці лікування на рівні $p < 0,05$; # - вірогідність різниці показників між основною групою та групою порівняння на рівні $p < 0,05$.

Таблиця 4.

Динаміка вмісту загального холестерину та його фракцій у хворих на артеріальну гіпертензію II стадії (М±m)

Показник	Хворі на АГ II стадії			Контрольна група (n=33)
	До лікування (n = 53)	Після лікування		
		Основна група (n=30)	Група порівняння (n=23)	
ЗХС, ммоль/л	6,95±0,23	4,71±0,10* #	5,03±0,12*	4,90±0,41
ТГ, ммоль/л	1,86±0,11	1,35±0,09* #	1,73±0,10*	1,18±0,12
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,76±0,22	2,71±0,09* #	2,99±0,10*	2,81±0,35
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,12±0,07	1,31±0,05*	1,23±0,03	1,49±0,21
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,62±0,07	0,56±0,05	0,57±0,04	0,51±0,07
КА	4,64±0,16	3,53±0,11*	3,65±0,12*	3,14±0,24

Примітки * - вірогідність різниці показників в динаміці лікування на рівні $p < 0,05$; # - вірогідність різниці показників між основною групою та групою порівняння на рівні $p < 0,05$.

Таблиця 5.

Динаміка показників імунного та цитокінового статусу у хворих на АГ II стадії (M±m)

Показник	Хворі на АГ II стадії			Контрольна група (n=33)
	До лікування (n = 53)	Після лікування		
		Основна група (n=30)	Група порівняння (n=23)	
CD25 ⁺ лімфоцити, %	21,35 ± 0,75	15,97 ± 0,59*	16,12±0,64*	13,80 ± 1,12
HLA-DR ⁺ лімфоцити, %	22,53 ± 1,03	15,49 ± 0,86 *	15,81 ± 0,92 *	12,30 ± 1,27
CD95 ⁺ лімфоцити, %	15,96 ± 0,78	7,21 ± 0,08 *	7,84 ± 0,12 *	3,04 ± 0,02
CD54 ⁺ лімфоцити, %	26,82 ± 1,47	18,41 ± 1,03* #	21,93± 1,12*	11,07 ± 1,15
ІЛ-6, пг/мл	65,3±3,6	26,5±1,31 * #	31,8±1,45 *	10,31±2,3
ІЛ-8, пг/мл	27,8±1,4	14,5±0,69 * #	17,4±0,87 *	12,7±1,5
ІЛ-10, пг/мл	14,7±1,8	30,8±1,17 * #	25,2±1,11 *	34,65±2,3
sICAM-1, нг/мл	399,4±12,7	296,3±12,5* #	335,2±13,4*	275,5±17,3

Примітки * - вірогідність різниці показників в динаміці лікування на рівні p<0,05; # - вірогідність різниці показників між основною групою та групою порівняння на рівні p<0,05.

(p<0,05) (від 4,76±0,22 до 2,71±0,09 ммоль/л); КА – на 23,9 % (p<0,05) (від 4,64±0,16 до 3,53±0,11), що перевищувало дані у здорових осіб на 12,4 %; при цьому спостерігалось достовірне зростання кількості ХС ЛПВЩ на 16,9 % (p<0,05) (від 1,12±0,07 до 1,31±0,05 ммоль/л), не сягаючи норми на 12,1 %.

При цьому рівні ЗХС, ТГ та ХС ЛПНЩ у пацієнтів основної групи були достовірно нижчими за аналогічні показники групи порівняння (p<0,05).

Аналізуючи дані імунного та цитокінового статусу в процесі лікування у хворих основної групи встановлено вірогідне зменшення відносної кількості активованих лімфоцитів, які експресують α-ланцюг рецептора ІЛ-2 (CD25⁺лімфоцити), на 25,2 % (p<0,05) до значень, які перевищували рівень здорових осіб на 15,7 % (p>0,05) (табл. 5).

Відсоткова кількість HLA-DR⁺ лімфоцитів через 6 місяців теж вірогідно знизилась на 31,25 % до значень, які перевищували дані контрольної групи на 25,9 % (p<0,05). Відносний вміст активованих CD54⁺лімфоцитів, які експресують молекулу адгезії ICAM-1, вірогідно зменшився на 31,4 % до значень, які перевищували аналогічні показники у здорових осіб на 66,31 % (p<0,05). За рахунок вірогідного зменшення сироваткової концентрації прозапальних цитокінів відносний вміст активованих лімфоцитів, які експресують FAS-рецептор, вірогідно зменшився на 54,8 %, проте їх рівень все ще перевищував дані контрольної групи на 137,2 %.

Аналіз показників цитокінового статусу показав зменшення вмісту ІЛ-6 на 59,42 % (p<0,05), проте він залишався вище показника контрольної групи на 157,1 %. Рівень ІЛ-8 знизився на 47,84 % (p<0,05) до значень, що достовірно не відрізнялись від даних у здорових осіб. Аналогічну тенденцію мав і рівень циркулюючої молекули адгезії sICAM-1, який в процесі лікування достовірно знизився на 25,68 % (p<0,05). Вміст протизапального ІЛ-10, навпаки, в процесі лікування зріс у 2,1 рази (p<0,05) до значень,

що достовірно не відрізнялися від норми.

Підсумовуючи вище наведені дані щодо показників імунного та цитокінового статусу, слід зазначити, що рівні ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, циркулюючої молекули адгезії sICAM-1 та активованих CD54⁺лімфоцитів в основній групі мали достовірні відмінності від аналогічних показників у групі порівняння.

Також для оцінки впливу застосованої терапії та заходів з модифікації способу життя на фізичний, психологічний та соціальний стан людини було проведено оцінку показників якості життя (ЯЖ), як інтегральної оцінки суб'єктивних відчуттів хворого. За результатами анкетування хворих з використанням опитувальника SF-36, було отримано оцінку ЯЖ у балах від 0 до 100, за якою, чим більше обмежень відчували хворі в повсякденному житті, тим більш низькі показники демонстрував даний опитувальник.

При первинному анкетуванні було встановлено, що найбільшою мірою у хворих були знижені показники фізичної активності (PF) та спостерігався больовий синдром (BP) (рис. 2). Дані зміни викликали проблеми на роботі та при виконанні щоденних обов'язків. Вочевидь, саме з цими обставинами, а також зі зниженням життєздатності (VT) і показників загального (GH) і психологічного (MH) здоров'я пов'язане різке зменшення соціального функціонування (SF) пацієнтів.

При проведенні повторного анкетування після проведеного лікування у пацієнтів була виявлена достовірна позитивна динаміка показників ЯЖ по всіх шкалах опитувальника (рис. 2).

З найбільшим ступенем достовірності у пацієнтів основної групи покращилися показники, що характеризують фізичне здоров'я. Фізична активність (PF) покращилась на 35,3 % (p<0,05), рольове фізичне функціонування (RP) – на 33,8 % (p<0,05), тілесний біль (BP) – на 41,1 % (p<0,05), загальний стан здоров'я (GH) – на 16,4 % (p<0,05).

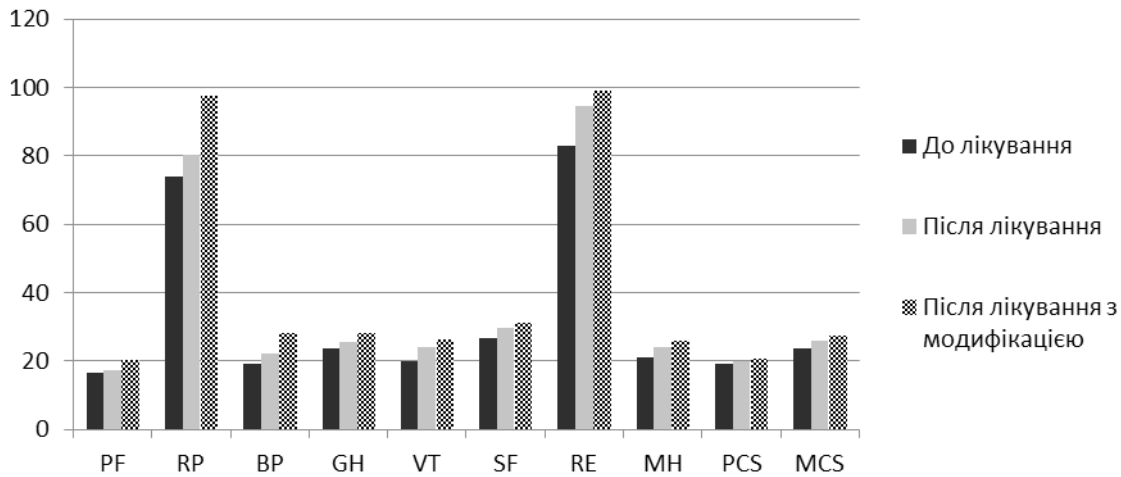


Рис. 2. Показники якості життя за шкалою SF-36 у хворих на АГ II стадії в динаміці лікування (по осі абсцис – параметри опитувальника, ординат – бали)

Серед показників, що характеризують психологічне здоров'я, поліпшення спостерігалось в меншій мірі та з меншою достовірністю. Рольове емоційне функціонування (RE) покращилося на 20,6 % ($p < 0,05$), життєздатність (VT) – на 25,8 % ($p < 0,05$) і психологічне здоров'я (MH) – на 21,1 % ($p < 0,05$). Безумовно, важливою є оцінка такого параметру, як соціальне функціонування хворих (SF), що покращилося на 22,4 % ($p < 0,05$). В результаті всі вищевказані зміни призвели до поліпшення сумарних показників фізичного й психологічного здоров'я. Так, узагальнене фізичне здоров'я (PCS) покращилося на 19,4 % ($p < 0,05$), а узагальнене психологічне здоров'я (MCS) – на 13,8 % ($p < 0,05$).

Отримані за результатами анкетування дані співпадають з даними клінічного та лабораторного обстеження, які демонстрували зниження показників САТ та ДАТ до цільових значень, зменшення показника ІМТ, позитивну динаміку ліпідного профілю та імунного статусу, більш виражені у хворих основної групи. Отже, на сучасному етапі методика оцінки ЯЖ дозволяє оцінити не тільки характер впливу хвороби на життєдіяльність пацієнта, але й дозволяє оцінити ефективність проведеного лікування.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на артеріальну гіпертензію спостерігається збільшення рівня загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності при зниженні ліпопротеїдів високої щільності, обумовлені єдиними патогенетичними механізмами формування атеросклерозу та артеріальної гіпертензії та роллю атеросклеротичних процесів у механізмах підвищення артеріального тиску.

2. В імунній системі хворих на артеріальну гіпертензію спостерігаються порушення імунозапального та аутоімунного характеру, обумовлені

розвитком імунного запалення в клітинах ендотелію, які призводять до гіперпродукції проатерогенних цитокінів ІЛ-6, ІЛ-8 та зниження кількості антиатерогенного ІЛ-10, підвищення вмісту sICAM та експресії активаційних молекул CD95⁺ та CD54⁺. Дані зміни мають високий кореляційний зв'язок із порушеннями ліпідного профілю крові та призводять до зростання апоптозу клітин та розвитку дисфункції ендотелію.

3. Дотримання рекомендацій з модифікації способу життя разом із застосуванням медикаментозних препаратів сприяє вірогідному покращенню показників якості життя, ліпідного обміну, імунного та цитокінового статусу у хворих на АГ, достовірному зниженню показників артеріального тиску до цільових значень та індексу маси тіла, що відіграє важливу роль у первинній та вторинній профілактиці серцево-судинних ускладнень у хворих на артеріальну гіпертензію.

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

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організацій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Артериальная гипертензия у особых категорий больных [Текст] / под ред. В.Н. Коваленко, Е.П. Свищенко. – Киев: Морион, 2009. – 376 с.
2. Динаміка стану здоров'я народу України та регіональні особливості (Аналітично-статистичний посібник) [Текст] / під ред. В.М. Коваленка, В.М. Корнацького. – Київ, 2012. – 211 с.
3. Ковалева О.Н. Фактор некроза опухолей – а.

- Клиническое исследование активности при артериальной гипертензии [Текст] / О.Н. Ковалева, Т.В. Ащеулова // Имунологія та алергологія. – 2002. – № 4. – С. 64-66.
4. Кулішов С.К. Значення прозапальних факторів для ускладненого перебігу гіпертонічної хвороби [Текст] / С.К. Кулішов, Є.О. Воробйов, Л.В. Соломатіна // Укр. Мед. Часопис. – 2007. – № 4 (60). – С. 53-55.
 5. Мітченко О.І. Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування. Методичні рекомендації асоціації кардіологів України [Текст] / О.І. Мітченко, М.І. Лутай. – К., 2011. – 48 с.
 6. Настанова та клінічний протокол надання медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» [Текст]. – Київ, 2012. – 107 с.
 7. Передерий В.Г. Иммуный статус, принципы его оценки и коррекции иммунных нарушений [Текст] / В.Г. Передерий, А.М. Земсков, Н.Г. Бычкова, В.М. Земсков. – К.: Здоров'я, 1995. – 211с.
 8. Пересмотр Европейских рекомендаций по ведению артериальной гипертензии: документ рабочей группы Европейского общества гипертензии. [Текст]. – Донецк: Заславский, 2010. – 80 с.
 9. Поливода С.Н. Поражение органов-мишеней при гипертонической болезни: практическое руководство [Текст] / С.Н. Поливода, Ю.М. Колесник, А.А. Черепок – К.: Четверта хвиля, 2005. – 800 с.
 10. Сизова Л.В. Оценка качества жизни в современной медицине [Текст] / Л.В. Сизова // Науч.-практ. ревматология. – 2003. – № 2. – С. 38-46.
 11. Association of target organ damage with three arterial stiffness indexes according to blood pressure dipping status in untreated hypertensive patients [Text] / H. Triantafyllidi, S. Tzortzis, J. Lekakis [et al.] // Blood Vessels. – 2010. – Vol. – 23. – P.1265-1272.
 12. Frohlich E.D. Hypertension: an atlas of investigation and management [Text] / E.D. Frohlich, H.O. Ventura. – Oxford: Clinical publishing, 2009. – 134 p.

Отримано: 11.03.15.

МОДИФИКАЦИЯ ОБРАЗА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ЕЕ РОЛЬ В ТЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Бычкова Н.Г., Кондратюк В.Е., Швечикова В.П., Бычков О.А.

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

Актуальность. На сегодняшний день эффективность лечения больных артериальной гипертензией должна определяться полноценной диагностикой заболевания и компетентным подбором методов лечения, которое должно включать как медикаментозные препараты, так и рекомендации по модификации образа жизни, которые являются одними из основных в лечении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

Цель: провести клинико-иммунологическую оценку эффективности рекомендаций по модификации образа жизни у больных артериальной гипертензией.

Материалы и методы. Было обследовано 53 больных с артериальной гипертензией II стадии. В контрольную группу вошло 33 здоровых лица, рандомизированных по возрасту и полу. Обследованные пациенты были разделены на основную группу и группу сравнения. Пациенты основной группы наряду с назначенной медикаментозной терапией тщательно придерживались рекомендаций по модификации образа жизни, которые включали DASH-диету (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*), комплексы упражнений лечебной физкультуры, ежедневную ходьбу в течение 20-30 минут в день, уменьшение или полный отказ от употребления алкоголя и никотина.

Методы исследования – клинические, антропометрические, биохимические (определение липидного профиля крови), иммунологические, иммуноферментные, анкетирование, статистические методы.

Результаты. Установлено, что у больных артериальной гипертензией наблюдается увеличение уровня общего холестерина на 41,84 %, триглицеридов на 57,63 %, липопротеидов низкой и очень низкой плотности на 69,4 % и 21,57 % соответственно, при снижении липопротеидов высокой плотности на 24,83 %, обусловленные едиными патогенетическими механизмами формирования атеросклероза и артериальной гипертензии и ролью атеросклеротических процессов в механизмах повышения артериального давления. В иммунной системе больных артериальной гипертензией наблюдаются нарушения иммунновоспалительного и аутоиммунного характера, обусловленные развитием иммунного воспаления в клетках эндотелия, которые приводят к гиперпродукции проатерогенных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8 соответственно в 6,33 раза и 2,19 раза, а также к снижению количества антиатерогенного ИЛ-10 в 2,36 раза, повышению содержания sICAM и экспрессии активационных молекул CD95⁺ и CD54⁺. Данные изменения имеют высокую корреляционную связь с нарушениями липидного профиля крови и приводят к росту апоптоза клеток и развитию дисфункции эндотелия.

Выводы. Соблюдение рекомендаций по модификации образа жизни вместе с применением медикаментозных препаратов способствует достоверному улучшению показателей качества жизни, ли-

пидного обмена, иммунного и цитокинового статуса у больных артериальной гипертензией, достоверному снижению показателей артериального давления до целевых значений и индекса массы тела, играет важную роль в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, модификация образа жизни, цитокины, липидный профиль, качество жизни.

THE LIFESTYLE MODIFICATION IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND ITS ROLE IN THE COURSE OF DISEASE

Bychkova N.G., Kondratiuk V.E., Shvechikova V.P., Bychkov O.A.

A.A. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Actuality. Today the effectiveness of treatment of patients with arterial hypertension should be determined by a full diagnosis of the disease and competent selection of treatments, which should include both medications and measures on lifestyle modifications which are a staple in the treatment of patients with cardiovascular diseases, especially with the high and very high risk of cardiovascular complications.

Aim: clinical and immunological assessment of the effectiveness of measures of lifestyle modification in patients with hypertension.

Material and methods. 53 patients with second stage of arterial hypertension were examined. The control group included 33 healthy individuals randomized by age and sex. Examined patients were divided into the main group and the comparison group. Patients of the main group along with drug therapy carefully followed recommendations of lifestyle modifications, which included the DASH-diet (Dietary Approaches to Stop Hypertension), complex physical therapy exercises, daily walking for 20-30 minutes a day, reduction or complete waiver of alcohol and nicotine.

Research methods are the clinical, anthropometric, biochemical (determining the blood lipid profile), immunological, questionnaire, statistical methods.

Results. It was found that patients with hypertension, had an increase in total cholesterol by 41,84 %, 57,63 % for triglycerides, LDL and very low density by 69,4 % and 21,57 % respectively, while lowering HDL to 24,83 %, caused by same pathogenetic mechanisms of formation of atherosclerosis and hypertension and the role of the atherosclerotic process in the mechanisms of high blood pressure. In the immune system of patients with hypertension were observed violations immunoinflammatory and autoimmune nature, caused by the development of immune inflammation in endothelial cells that lead to overproduction proatherogenic cytokines IL-6, IL-8 and reducing the number antiatherogenic IL-10, increased content sICAM and expression of activation molecules CD95⁺ and CD54⁺. These changes have a high correlation with lipid profile in blood and lead to the growth of apoptosis and endothelial dysfunction.

Conclusion. Compliance with recommendations of lifestyle modifications with the use of drugs promotes credible improving quality of life, lipid metabolism, immune and cytokine status in patients with hypertension, significant reduction in blood pressure to the target values, which plays an important role in primary and secondary prevention of cardiovascular events in patients with hypertension.

Keywords: arterial hypertension, lifestyle modification, cytokines, lipid profile, quality of life.

ОБГРУНТУВАННЯ МЕТОДОЛОГІЧНИХ ПІДХОДІВ ДО ЗДІЙСНЕННЯ САНІТАРНОГО КОНТРОЛЮ ПРОДУКТІВ ОВОЧІВНИЦТВА ТА ҐРУНТУ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ СУМІШЕЙ ПЕСТИЦИДІВ

Пельо І.М.

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна
i.pelo@mail.ru*

Актуальність. Результати наукових досліджень переконливо доводять, що найбільш ефективним засобом запобігання та усунення резистентності патогенів є застосування багатокомпонентних сумішей пестицидів. Відсутність законодавчих вимог до обсягу і характеру токсиколого-гігієнічних досліджень сумішей пестицидів перед запровадженням їх у практику, спонукають до розробки принципів здійснення санітарного контролю за якістю сільськогосподарської продукції, вирощеної із застосуванням сумішей пестицидів.

Мета: наукове обґрунтування методологічних підходів до здійснення санітарного контролю продуктів овочівництва та ґрунту при застосуванні бакових сумішей пестицидів.

Матеріали та методи. Натурні дослідження проведені в різні вегетаційні періоди при застосуванні сумішей пестицидів в умовах агропромислових комплексів і особистих підсобних господарств та в різних агрокліматичних зонах України (полісся, лісостеп, степ), при максимальних рекомендованих нормах витрати препаратів. Відбір проб ґрунту, листя і плодів проведений впродовж вегетаційного сезону з дня останньої обробки до моменту збору урожаю. Визначення залишкових кількостей досліджуваних речовин виконано методом високоефективної рідинної хроматографії.

Результати. Проведено натурний експеримент з визначення динаміки залишкових кількостей діючих речовин препаратів, що входять до складу 15 бакових сумішей пестицидів у продуктах овочівництва та зразках ґрунту. Визначені параметри деградації діючих речовин пестицидів, які входять до складу сумішей. Обґрунтовано методологічні підходи до здійснення санітарного контролю продуктів овочівництва та ґрунту при застосуванні сумішей пестицидів. Встановлено лімітуючий компонент кожної суміші, за яким рекомендовано здійснювати санітарний контроль при їх застосуванні.

Висновки. Застосування в овочівництві в умовах агропромислових комплексів і особистих підсобних господарств 11 бакових сумішей пестицидів, а також кожного із їх компонентів, які, згідно з Гігієнічною класифікацією пестицидів, належать до помірно та мало стабільних в рослинах і ґрунті (відповідно, III і IV клас небезпечності), з позиції гігієни харчування, є безпечним.

Ключові слова: бакові суміші пестицидів, лімітуючі компоненти, продукти овочівництва, ґрунт, параметри деградації, санітарний контроль.

Овочівництво є однією з основних галузей сільськогосподарства в Україні. За валовим виробництвом овочевої продукції Україна посідає сьоме місце в світі. Проте, за показниками урожайності овочевих культур суттєво відстає від розвинутих країн світу [3]. Щоб досягнути в Україні річної науково обґрунтованої норми споживання овочів, необхідно підвищити урожайність культур на 30-40%.

Успішно розвивати овочівництво та забезпечувати потребу населення в овочах можливо лише на основі інтенсифікації галузі, однією із складових якої є наукове обґрунтування захисту сільськогосподарських культур від шкідників, хвороб і бур'янів шляхом використання пестицидів.

Аналіз даних літератури з питань застосування хімічних засобів захисту рослин показав, що в останні роки в зв'язку з розвитком резистентності шкідливих агентів до дії пестицидів збільшились норми їх витрати і кратність обробок культур. При цьому паралельно з підвищенням урожайності збільшується

пестицидне навантаження на довкілля, що є потенційно небезпечним для здоров'я людей [4]. Результати багаторічних епідеміологічних досліджень, проведених як в Україні, так і в ряді інших розвинутих країн світу, свідчать про зв'язок між підвищенням рівня захворюваності населення та забрудненням об'єктів навколишнього середовища пестицидами.

Результати наукових досліджень переконливо доводять, що найбільш ефективним засобом запобігання та усунення резистентності патогенів є застосування багатокомпонентних сумішей пестицидів. Вважають, що використання бакових сумішей пестицидів є невід'ємною складовою технології вирощування високих урожаїв і перспективним напрямком зниження резистентності патогенів до дії хімічних засобів захисту рослин при суттєвому зменшенні пестицидного навантаження на довкілля.

Згідно з чинним законодавством, пестициди (в тому числі комбіновані препарати) перед впровадженням в практику підлягають токсиколого-гі-

гігієнічному вивченню, обсяг і характер якого чітко визначений. Однак ці вимоги не поширюються на бакові суміші пестицидів, хоча потенційна небезпека їх застосування більша, оскільки до їх складу входять препаративні форми зі своїми діючими речовинами та допоміжними компонентами, які не завжди бувають інертними і можуть бути токсичними, чинити подразнюючу, сенсibiliзуючу та іншу дію. За таких умов зростає вірогідність комбінованої дії.

Разом з тим, лише незначна кількість експериментальних і медико-біологічних досліджень присвячена вивченню бакових сумішей в токсиколого-гігієнічному аспекті. Дотепер не розроблені принципи здійснення санітарного контролю продуктів, вирощених із застосуванням бакових сумішей пестицидів. Особливо це має значення при вирощуванні овочів, які здебільшого не підлягають попередній технологічній обробці.

Мета роботи – наукове обґрунтування методологічних підходів до здійснення санітарного контролю продуктів овочівництва та ґрунту при застосуванні бакових сумішей пестицидів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Ґрунтуючись на результатах власних досліджень, вивчена стабільність, особливості міграції і трансформації діючих речовин бакових сумішей пестицидів в рослинах і ґрунті.

Об'єктом дослідження були 15 бакових сумішей пестицидів, які застосовуються в овочівництві.

Натурні дослідження проводили в різні вегетаційні періоди при застосуванні сумішей пестицидів в агропромислових комплексах (АПК) і особистих підсобних господарствах (ОПГ) та в різних ґрунтово-кліматичних зонах [7, 8] при максимальних рекомендованих нормах витрати препаратів.

Відбір проб рослин, плодів і ґрунту здійснювали згідно з інструкцією «Унифицированные правила отбора проб сельскохозяйственной продукции, продуктов питания и объектов окружающей среды для определения микроколичеств пестицидов МУ № 2051-79». Для дослідження відбирали в динаміці проби зеленої маси (листя, стебла) і плодів у процесі їх формування, на різних стадіях стиглості та в період збору урожаю (всього 386 проб).

Паралельно відбирали зразки ґрунту (386 зразків) з дослідних ділянок на глибині 0 – 10 – 15 см, починаючи з дня останньої обробки впродовж всього вегетаційного сезону. Для порівняння відбирали контрольні зразки досліджуваних об'єктів з аналогічних ділянок, які не були оброблені препаратом.

Досліджувани овочі: огірки, томати, перець соловий, картопля, цибуля, горох овочевий, капуста,

баклажани, буряки (столові і цукрові), морква, коріандр.

Визначення залишкових кількостей досліджуваних речовин здійснювали методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ).

Одержані в ході натурних досліджень результати обробляли методами варіаційної статистики з розрахунком середнього арифметичного значення, дисперсії, середнього квадратичного відхилення та похибки. Достовірність розбіжностей (перевірку гіпотези про рівність середніх двох незалежних вибірок) оцінювали за *t*-критерієм Ст'юдента. Статистичну обробку проводили за програмою Excel на персональному комп'ютері [1].

Проте, лише за фактичними даними важко зробити детальні висновки про вплив тих або інших чинників на швидкість чи характер деградації пестицидів у сільськогосподарській сировині чи ґрунті. В цьому плані перспективним є використання регресійних емпіричних моделей опису процесу деградації пестицидів у досліджуваних об'єктах. Моделювання дозволяє одержати достовірну усереднену кількісну та якісну характеристику процесу, яка ґрунтується на результатах обробки всіх експериментальних точок динаміки розпаду речовин, виявляє вплив окремих і сукупних факторів на стабільність препаратів у досліджуваних об'єктах, дозволяє прогнозувати поведінку пестицидів в об'єктах.

Із запропонованих до застосування в цьому цільовому напрямку моделей найбільш поширена експоненціальна модель (Гончарук Є.Г., Сидоренко Г.І., 1986), якій відповідає залежність:

$$C_t = C_0 \times e^{-kt},$$

де: C_t – вміст речовини в об'єкті в момент часу t , мг/кг;
 C_0 – початковий вміст речовини в об'єкті, мг/кг;
 e – основа натурального логарифма;
 k – константа швидкості перебігу процесу;
 t – час після останньої обробки, доба.

Ця модель була використана нами для розрахунку параметрів деградації кожного із компонентів суміші на 50 % (τ_{50}), на 95 % (τ_{95}) і 99 % (τ_{99}), а також константи швидкості (k) деструкції пестициду в кожній культурі і ґрунті.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Лімітуючі компоненти були визначені на підставі порівняльного аналізу параметрів деградації кожного із компонентів суміші (τ_{50} , τ_{95} , τ_{99} , k) в продуктах овочівництва (для кожного індивідуально) та ґрунті, які були розраховані нами з використанням результатів власних гігієнічних досліджень (табл. 1).

Таблиця 1
Параметри швидкості деградації \bar{x} (доба) в овочах і ґрунті діючих речовин пестицидів, які входять до складу бакових сумішей

Діюча речовина	Продукти	ґрунт	Інші відомості	
			1	4
Азоксистробін: τ_{50} τ_{95} τ_{99}	2 11 49 75	3 8 33 50	Проникає в ґрунт (до 15 см), в ґрунті стабільний, за аеробних умов τ_{50} 1-18 тижнів, і анаеробних (τ_{50} 8-12 тижнів) умов. В інших експериментах τ_{50} 279 дб, $\tau_{95} > 360$. Рухомість в ґрунті середня. Основний метаболіт ((E)-2-2-{2-[6(ціанофенокси)піримідин-4-ілокси]феніл}-метоксиакрілова кислота. Кінцевий продукт метаболізму CO_2 . У відповідності до [6], азоксистробін за стабільністю в ґрунті належить до I класу небезпечності, в рослинах – до II класу.	
Тіаметоксам: τ_{50} τ_{95} τ_{99}	12 50 77	13 58 891	Проникає в ґрунт (до 10 см), міграція в ґрунті слабка. В природних умовах деградує з τ_{50} 7-28 дб. В культурі сівозміни не мігрує. В тестових культурах визначається в кількостях, які не перевищують максимально допустимі розміри (МДР). В воді розкладається з τ_{50} 8,4 доби в лабораторних умовах і 2,3 доби – в природних. Метаболіти в воді не знайдені. У відповідності до [6], тіаметоксам належить за стабільністю в вегетуючих рослинах, ґрунті та воді до III класу небезпечності.	
Флуазинам: τ_{50} τ_{95} τ_{99}	9 38 58	7 32 48	В ґрунті в аеробних умовах τ_{50} 48-72 доби, в природних умовах 6-15 дб, τ_{90} 61-161 доба. Основний метаболіт: 5-(3-хлор-5-трифторметил-2-піридиламін)- α,α -а-трифтор-4,6-динітро-0-крезол. Флуазинам малорухомий в ґрунтах всіх типів. У воді при сонячному освітленні τ_{50} 1-3 доби, в системі «вода-мул» τ_{50} 84 доби. В рослинах (картоплі) вміст речовини не перевищував межі визначення. Ідентифіковано 5 метаболітів (ко-жен з них у кількості ~ 0,01 мг/кг), які є високомолярними розчинними у воді сполуками. У відпо-відності до [6], флуазинам за стабільністю в рослинах і воді належить до IV класу небезпечності, в ґрунті – до III класу.	
Катіони Si^{2+} : τ_{50} τ_{95} τ_{99}	54 235 360	33 142 219	Si^{2+} є діючою речовиною фунгіцидів (міди гідроксид, міді хлороксид, міді сульфат). Мідь накопичу-ється в рослинах і транслокується в стебла. Активно адсорбується ґрунтом, не гідролізується, не піддається фотолізу. Потрапляючи в воду, мідь швидко переходить в мул і довго там затримується. За стабільністю [6], в рослинах і ґрунті мідь належить до I класу небезпечності.	
S-метолахлор: τ_{50} τ_{95} τ_{99}	27 119 181	25 111 191	В ґрунті руйнується під впливом мікрофлори з τ_{50} 30 дб. Основні процеси: окислення хлорацетило-вої групи та подальша мінералізація з утворенням CO_2 і азотовмісних похідних. В воді в природних умовах τ_{50} 47 дб. В системі «озерна вода-мул» τ_{50} 7-14 дб. Здатність до біокумуляції низька. Швид-ко захоплюється кореневою системою рослин, транслокація в інші частини рослин обмежена. Швид-ко перетворюється в водорозчинні нелеткі метаболіти шляхом дехлорування з утворенням гліота-ті-онових кон'югатів. Залишкові кількості в продуктах не перевищують МДР. Згідно з [6], S-метолахлор за стабільністю в рослинах і ґрунті належить до III класу небезпечності, у воді – до I.	
Метазахлор: τ_{50} τ_{95} τ_{99}	32 137 210	32 140 214	В ґрунті в лабораторних і натурних умовах τ_{50} 6-25 дб. В реальних умовах застосування τ_{50} в ґрунті 2-3 доби, τ_{90} 9-17 дб. В ґрунті на глибині більше 30 см метазахлор не знайдений. В основі метаболізму метазахлору в ґрунті лежать процеси кон'югації з гліотаціоном з подальшою повною деградацією. За стабільністю в рослинах, згідно з [6], метазахлор належить до II класу небезпечності, в ґрунті – до III.	
Металаксил-М: τ_{50} τ_{95} τ_{99}	17 74 111	23 92 154	В ґрунті основний шлях метаболізму – мікробіологічний, τ_{50} в ґрунті від 14 до 29 дб. По профілю ґрунту не мігрує. τ_{50} в воді 22-48 дб. В рослинах тестових культур метаболізм здійснюється за раху-нок окислення метилового кільця, гідролізу метило-вого ефіру. Метаболіти утворюють кон'югати з глікозидами. У відповідності до [6], металаксил-М належить за стабільністю в рослинах і воді до II класу небезпечності, в ґрунті – до III.	
Манкоцеб: τ_{50} τ_{95} τ_{99}	5 21 32	9 40 61	За стабільністю в ґрунті манкоцеб належить до III, його основний метаболіт епілентіосечовина (ETS) – до IV класу небезпечності, за стабільністю у воді манкоцеб належить до IV класу, ETS – до I класу небезпечності. За стабільністю в рослинах манкоцеб, у відповідності до [6], належить до II класу небезпечності.	

Продовження таблиці 1

		4		3	
Пенконазол:					
τ_{50}	19	28			
τ_{95}	83	123			
τ_{99}	127	189			
Пропамокарб гідрохлорид:					
τ_{50}	6	5			
τ_{95}	25	22			
τ_{99}	38	34			
Оксифлуорфен:					
τ_{50}	158	33			
τ_{95}	685	142			
τ_{99}	1051	219			
Флуазифоп-п-бутил:					
τ_{50}	15	46			
τ_{95}	66	200			
τ_{99}	102	306			
Прометрин:					
τ_{50}	29	16			
τ_{95}	127	70			
τ_{99}	195	104			
Піриміфос-метил:					
τ_{50}	11	2			
τ_{95}	48	23			
τ_{99}	74	35			
Лямбда-цигалотрин:					
τ_{50}	9	20			
τ_{95}	40	86			
τ_{99}	61	133			

Суміші пестицидів та їх лімітуючі компоненти, рекомендовані для здійснення контролю сільськогосподарської сировини і ґрунту

Суміші	Лімітуючий компонент
Квадріс 250 SC + Актара 25 WG	Азоксистробін – д.р. (діюча речовина) препарату Квадріс 250 SC
Квадріс 250 SC + Карате Зеон 050 CS	
Квадріс 250 SC + Ширлан 500 SC	
Квадріс 250 SC + Актеллік 500 EC	Азоксистробін і піриміфос-метил – д.р. препарату Актеллік 500 EC
Квадріс 250 SC + Хлороквид міді, з.п.*	Мідь – д.р. препаратів міді
Квадріс 250 SC+ Купроксат, к.с.*	
Ридоміл Голд МЦ 68 WG + Хлороквид міді, з.п.	
Хлороквид міді, з.п. + Гоал 2Е, к.е.*	Мідь – д.р. Хлороквиду міді, з.п. і оксифлуорфен – д.р. препарату Гоал 2Е, к.е.
Дуал Голд 960 EC + Бутізан 400, к.с.	Метазахлор – д.р. препарату Бутізан 400, к.с.
Ридоміл Голд МЦ 68 WG + Топаз 100 EC	Металаксил-М – д.р. препарату Ридоміл Голд МЦ 68 WG і пенконазол – д.р. препарату Топаз 100 EC
Актара 25 WG + Превікур 607 SL	Пропамокарб гідро хлорид д.р. –препарату Превікур 607 SL
Фюзілад Форте 150 EC + Гезагард 500 FW	Прометрин – д.р. препарату Гезагард 500 FW
Топаз 100 EC + Фюзілад Форте 150 EC + Актеллік 500 EC	Пенконазол – д.р. препарату Топаз 100 EC та флуазифоп-п-бутил – д.р. препарату Фюзілад Форте 150 EC
Ридоміл Голд МЦ 68 WG + Карате Зеон 050 CS	Металаксил-М – д.р. препарату Ридоміл Голд МЦ 68 WG
Ридоміл Голд МЦ 68 WG + Актеллік 500 EC	

Примітка: * з.п. – порошок, що змочується; к.е. – концентрат емульсії; к.с. – концентрат суспензії.

До уваги брали також гігієнічні характеристики пестицидів (складових сумішей), які наведені в таблиці 1 за даними літератури [2].

Враховуючи гігієнічні характеристики пестицидів – складових сумішей і беручи до уваги співвідношення препаратів у сумішах, а також діючих речовин в препаратах, визначені лімітуючі компоненти кожної із 15 сумішей, за якими і рекомендовано здійснювати контроль овочів і ґрунту (табл. 2).

Результати натурних досліджень, здійснених з використанням розробленого нами методу, показали, що статистично значущих відмінностей в поведінці досліджуваних речовин в овочах і ґрунті, в залежності від норм витрати пестицидів, кратності та способу обробки (штангове чи ранцеве обприскування), типу ґрунту та агрокліматичної зони, не було. У жодному випадку вміст пестицидів в овочах і ґрунті в період збору урожаю не перевищував максимально допустимих рівнів.

ВИСНОВКИ

1. Науково обґрунтовані методологічні підходи до здійснення санітарного контролю овочів, вирощених зі застосуванням бакових сумішей пестицидів.

2. Установлено, що застосування в овочівництві в умовах агропромислових комплексів і особистих підсобних господарств 11 бакових сумішей пестицидів, а також кожного із їх компонентів, які, згідно з Гігієнічною класифікацією пестицидів, належать до помірно та мало стабільних в рослинах і ґрунті (відповідно, III і IV клас небезпечності), з позиції гігієни харчування, є безпечним.

3. До складу 4 сумішей входять препарати, діючою речовиною яких є Cu^{2+} , що за стабільністю в рослинах і ґрунті належить до I класу небезпечності (надзвичайно небезпечні).

Із них 3 суміші (Квадріс 250 SC + Хлороквид міді, з.п.; Квадріс 250 SC + Купроксат, к.с.; Ридоміл Голд МЦ 68 WG + Хлороквид міді, з.п.), окрім надзвичайно стабільного компоненту (Cu^{2+}), вміщують препарати менш стабільні. За таких умов застосування їх, з позицій гігієни харчування та екогігієни, є більш безпечним у порівнянні з індивідуальним використанням препаратів міді.

4. Суміш Хлороквиду міді, з.п. з Гоалом 2Е, к.е. вміщує дві надзвичайно небезпечні за стабільністю (I клас небезпечності) в рослинах і ґрунті речовини - Cu^{2+} , (τ_{99} в рослинах коливається в межах 360 - 412 діб, константа деструкції (k) – 0,014; τ_{99} в ґрунті 411-520 діб, k – 0,09-0,017) та оксифлуорфен (τ_{99} в

рослинах 243-1484 доби, $k = 0,03-0,019$; τ_{99} в ґрунті 411-520 діб, $k = 0,009-0,011$), у зв'язку з чим застосування цієї суміші пестицидів в овочівництві не рекомендується.

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

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організацій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Антомонов М.Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных [Текст] / М.Ю. Антомонов. – К., 2006. – 558 с.
2. The e-Pesticide Manual A World Compendium The e-pesticide Manual / Version 3.2 2005–06/ – Thirteenth Edition: CD-вид-во CDS Tomlin, 2005. – 1 електрон. опт. диск (CD); 12 см. [Електронний ресурс] – Систем. вимоги: Pentium; 32 Mb RAM; CD-ROM Windows 95/98/2000/NT/XP.
3. Корнієнко С.І. Концептуальні напрями розвитку українського овочівництва [Текст] / С.І. Корнієнко, О.М. Могильна, В.П. Рудь // Овочівництво України. Наукове забезпечення і резерви збільшення виробництва товарної продукції та насіння: матеріали міжнародної науково-практичної конференції. – Харків, 2012. – С. 3-5.
4. Кундиев Ю.И. Профессиональное здоровье в Украине: эпидемиологический анализ [Текст] / Ю.И. Кундиев, А.Н. Нагорная // К.: Авиценна, 2007. – 396 с.
5. Нагорна А.М. Професійна захворюваність робітників сільського господарства в сучасних умовах [Текст] / А.М. Нагорна, М.П. Соколова // Экспериментальная и клиническая медицина. – 2005. – № 3. – С. 88-90.
6. Пестициды. Класифікація за ступенем небезпечності: ДСанПіН 8.8.1.002-98 – [Затв. 28.08.98] [Текст] // Зб. важливих офіційних матеріалів з санітарних і прогієпідемічних питань. Київ. – 2000. – Т. 9. – Ч. 1. – С. 249-266.
7. Польшина С.М. Світова реферативна база ґрунтових ресурсів 2006 (WRB): [Текст] / С.М. Польшина, В.А. Нікорич. // Чернівці: Вид-во Чернів. нац. ун-ту. – 2007. – 199 с.
8. Тихоненко Д. Г. Агрогенне ґрунтоутворення і класифікація ґрунтів [Текст] / Д.Г. Тихоненко // Вісник Харківського національного аграрного університету імені В.В. Докучаєва. – 2010. – № 5. – С. 5-10.

Отримано: 06.04.15.

ОБОСНОВАНИЕ МЕТОДОЛОГИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К ОСУЩЕСТВЛЕНИЮ САНИТАРНОГО КОНТРОЛЯ ПРОДУКТОВ ОВОЩЕВОДСТВА И ПОЧВЫ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ СМЕСЕЙ ПЕСТИЦИДОВ

Пельо И.М.

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев, Украина

Актуальность. Результаты научных исследований убедительно доказывают, что наиболее эффективным средством предупреждения и устранения резистентности патогенов является применение многокомпонентных смесей пестицидов. Отсутствие законодательных требований к объему и характеру токсиколого-гигиенических исследований смесей пестицидов перед внедрением их в практику, побуждают к разработке принципов осуществления санитарного контроля за качеством сельскохозяйственной продукции, выращенной с применением смесей пестицидов.

Цель: научное обоснование методологических подходов к осуществлению санитарного контроля продуктов овощеводства и почвы при применении баковых смесей пестицидов.

Материалы и методы. Натурные исследования проведены в разные вегетационные периоды при применении смесей пестицидов в условиях агропромышленных комплексов и личных подсобных хозяйств и в различных агроклиматических зонах Украины (полесье, лесостепь, степь), при максимальных рекомендованных нормах расхода препаратов. Отбор проб почвы, листьев и плодов проведен в течение вегетационного сезона со дня последней обработки до момента сбора урожая. Определение остаточных количеств исследуемых веществ выполнено методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Результаты. Проведен натурный эксперимент по изучению динамики остаточных количеств действующих веществ препаратов, входящих в состав 15 баковых смесей пестицидов, в продуктах овощеводства и образцах почвы. Установлены параметры деградации действующих веществ пестицидов, входящих в состав смесей. Обоснованы методологические подходы к осуществлению санитарного контроля продуктов овощеводства и почвы при применении смесей пестицидов. Установлены лимитирующие компоненты каждой из смесей, по которым рекомендовано осуществлять санитарный контроль при их применении.

Выводы. Применение в овощеводстве в условиях агропромышленных комплексов и личных подсобных хозяйств 11

баковых смесей пестицидов, а также каждого из их компонентов, относящихся, согласно Гигиенической классификации пестицидов, к умеренно и мало стабильным в растениях и почве (соответственно, III и IV класс опасности), с позиции гигиены питания, является безопасным.

Ключевые слова: баковые смеси пестицидов, лимитирующие компоненты, продукты овощеводства, почва, параметры деградации, санитарный контроль.

SUBSTANTIATION OF METHODOLOGICAL APPROACHES TO CARRYING OUT OF OLERICULTURE PRODUCTS AND SOIL SANITARY CONTROL IN PESTICIDES MIXTURES' APPLICATION

Pelo I.M.

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Actuality. The results of the scientific investigations provide strong evidence that the use of multi-component pesticide mixtures is the most effective way of prevention and containment of pathogen resistance. A lack of legislative norms regulating the scope and nature of toxicological and hygienic studies of pesticide mixtures before their introduction necessitates the development of the guidelines for implementation of sanitary control over the quality of the agricultural products grown with the use of pesticide mixtures.

Aim: To scientifically substantiate methodological approaches to the implementation of the sanitary control of soil and olericulture products grown with the use of tank pesticide mixtures.

Material and methods: The field investigations were conducted during different vegetation periods. The pesticide mixtures were used by agro-industrial complexes and private households as well as in different agro-climatic zones of Ukraine (polesie, forest-steppe, steppe), at maximum recommended pesticide application rates. Sampling of soil, leaves, and fruits was being held during the growing season from the date of the last treatment till the harvest day. The residual amount of analytes was detected with the help of high performance liquid chromatography.

Results: Full-scale field experiment was conducted to find out the dynamics of the residual amount of active analytes, which were the components of 15 tank pesticide mixtures, in olericulture products and soil samples. The parameters of degradation of the active ingredients of the pesticides were determined. The methodological approaches to implementation of the sanitary control of soil and olericulture products grown with the use of tank pesticide mixtures were substantiated. A limiting component of each pesticide mixture by which it is recommended to carry out sanitary control was specified.

Conclusions: It was established that from the perspective of food hygiene the use of 11 tank pesticide mixtures as well as each of their components, which according to the Hygienic classification of pesticides are moderate and low stable in plants and soil (III and IV class of hazard respectively), by agro-industrial complexes and private households in olericulture is safe.

Key words: tank pesticide mixtures, limiting components, vegetable products, soil, degradation parameters, sanitary control.

ПЕРСОНАЛІЗОВАНА АНТИГІПЕРТЕНЗИВНА ТЕРАПІЯ

*М.В. Хайтович**Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна,
nauka_ntu@ukr.net*

Резюме. Артеріальна гіпертензія (АГ) є фактором високого серцево-судинного ризику. Відомо, що лише у 25-30% хворих на АГ вдається досягнути достатнього контролю над артеріальним тиском.

В оглядовій статті наведені дані літератури та результати власних досліджень з проблеми фармакогенетики АГ. Представлені сучасні дані про вплив генетичних факторів на фармакокінетику і фармакодинаміку різних груп антигіпертензивних лікарських засобів.

Доведено, що для запобігання побічних ефектів ліпофільних бета-адреноблокаторів доцільно визначити у пацієнта поліморфізм гену CYP2D6, а дигідропіридинових блокаторів кальцієвих каналів - поліморфізм гену CYP3A4.

Вказується на чутливість до тiazидних діуретиків у пацієнтів із DD генотипом гену АПФ і Gly460 генотипом гену α -аддуцина; високу ефективність гідрохлортiazиду при генотипі TT β 3 субодиниці гену G-білка.

Бета-адреноблокатори виявляли різну ефективність у пацієнтів із різними генотипами екзону 7 гену eNOS та гену ADRB1; інгібітори АПФ - залежно від I/D поліморфізму інтрону 16 гену ACE, Gly460Ttr поліморфізму гену α -аддуцина, M235T поліморфізму гена ангіотензиногену; антагоністи рецепторів до ангіотензину II – залежно від поліморфізму інтрону 16 гену ACE, поліморфізму -344 C/T синтази альдостерону, поліморфізму A1166C гену AGT1R.

Впровадження принципів доказових досліджень у вивчення фармакогенетики дозволить зробити остаточні висновки щодо впливу поліморфізмів генів кандидатів та експресії мікроРНК на ефективність застосування антигіпертензивних лікарських засобів.

Персоналізація на основі фармакогенетики дозволить зробити фармакотерапію артеріальної гіпертензії у пацієнтів максимально безпечною та ефективною.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, персоналізована терапія

Артеріальна гіпертензія (АГ) є фактором високого серцево-судинного ризику як в Україні, так і у країнах із розвинутою економікою. Як показали результати наших досліджень, вже у підлітковому віці підвищений артеріальний тиск (АГ або передгіпертензія) виявляється у 25,1 % хлопчиків і 11 % дівчаток [2].

Персоналізовані підходи в діагностиці та лікуванні різних захворювань набули в наш час особливого значення. Потреба у переході на нову медичну парадигму обумовлена тим, що традиційні, створені для лікування конкретного захворювання, лікарські засоби (ЛЗ), часто виявляються неефективними, при цьому відмічається висока частота виникнення побічних ефектів [13]. Стандартна доза ЛЗ у частини хворих асоціюється із високою їх концентрацією в плазмі крові і розвитком побічних ефектів [17], у частини – з низькою концентрацією і неефективним лікуванням. Фармакотерапевтичні схеми, розроблені на основі доказової медицини, виявляються безуспішними у 10-75 % пацієнтів із артеріальною гіпертензією [42].

Персоналізована медицина (ПМ) – модель організації медичної допомоги, яка базується на виборі діагностичних, лікувальних та профілактичних засобів із урахуванням генетичних, фізіологічних, біохімічних та інших особливостей пацієнта [30].

Доведено, що відповідь на ЛЗ залежить не лише від генетичних, а й від таких індивідуальних характеристик, як вік та стать людини, особливості дієти, від тяжкості перебігу основного захворювання, наявності супутніх захворювань (зокрема печінки і нирок), взаємодії лікарських засобів між собою та компонентами їжі, наявності шкідливих звичок (в т.ч. куріння, зловживання алкоголем), комплаєнсу. Персоналізація дозволяє зробити фармакотерапію у пацієнтів максимально ефективною, безпечною та економічною [1].

В середині ХХ-го століття набула розвитку фармакогенетика – галузь клінічної фармакології, яка вивчає роль генетичних факторів у формуванні фармакологічної відповіді організму людини на ЛЗ. З точки зору персоналізованого лікування, фармакогенетика вирішує три основні завдання: пошук оптимального ЛЗ для конкретного пацієнта; визначення дози ЛЗ; мінімізацію побічних проявів. Це досягається шляхом аналізу індивідуального набору генів, які беруть участь у реалізації механізму дії ЛЗ та його метаболізму.

Значимість фармакогеномних досліджень представлено у багатьох оглядах літератури [9, 20]. Відомо, що поліморфізм генів ферментів біотрансформації і транспортерів ЛЗ може впливати на фармакокінетику, в той час як поліморфізм генів

білків-мішеней ЛЗ та білків, що беруть участь у патогенетичних шляхах розвитку захворювань, – на фармакодинаміку.

Визначення поліморфізму деяких генів: ACE, ATR1, eNOS, ADRB1, а також CYP2D6, CYP3A4 і CYP3A5 сприяє оптимізації вибору ЛЗ (інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ), бета-адреноблокаторів (БАБ), антагоністів кальцію, діуретиків) для прогнозування ефективності та безпечності антигіпертензивної терапії. Ці дані дозволили FDA США додати фармакогенетичні біомаркери до інструкції багатьох ЛЗ, які часто призначаються (карведилолу, метопрололу, пропранололу тощо) [36].

Вплив генетичних факторів на фармакокінетику ЛЗ

Найбільше клінічне значення щодо впливу на фармакокінетику ЛЗ має генетичний поліморфізм ферментів фази I біотрансформації (зокрема ізоферментів цитохрому P450: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7). При цьому встановлено значну варіабельність концентрації антигіпертензивних ЛЗ в крові, обумовлену особливостями метаболізму [18]. Серед антигіпертензивних препаратів до субстратів цитохрому CYP2C9 належать лозартан, кандесартан і ірбесартан; CYP2D6 (зустрічається у 5-10% європейців) – БАБ (карведилол, тимолол і лівообертаючий метопролол); CYP3A4, 5, 7 – антагоністи кальцію (дилтіазем, ніфедипін, амлодипін, фелодипін, верапаміл тощо).

Носійство функціонально дефектних алельних варіантів гена CYP2D6 (в популяції відмічено у 15 %) [8] виявляється уповільненням біотрансформації БАБ (переважно ліпофільних), а це, в свою чергу, є причиною збільшення їх концентрації у біологічних рідинах і може призвести до небажаних реакцій (у першу чергу – брадикардії). При цьому 95 % усіх повільних метаболізаторів CYP2D6 є носіями варіантів CYP2D6*3 (A2549del), CYP2D6*4 (заміна C100T) та CYP2D6*5 (делеція гена). Інші варіанти (CYP2D6*6, CYP2D6*7, CYP2D6*8, CYP2D6*9, CYP2D6*10, CYP2D6*41) трапляються набагато рідше. Навпаки, дуплікація гену (CYP2D6*1, CYP2D6*2) виявляється збільшенням швидкості біотрансформації БАБ (швидкі метаболізатори) і зниженням вираженості терапевтичного ефекту.

Отже, виявлення зазначених поліморфізмів у пацієнтів дає змогу здійснювати індивідуальний підбір препаратів із групи БАБ, а також знизити ризик розвитку небажаних реакцій [6].

Доведено, що фрагмент геному, який кодує CYP3A4, спадково варіабельний, і з цим пов'язана швидкість біотрансформації антагоністів кальцію, зокрема носійство поліморфізму CYP3A4*2 (T664C)

асоціюється із підвищенням швидкості біотрансформації ніфедипіну, і, відповідно, зниженням його ефективності. Значна поширеність «дефектних» алелів гена CYP3A5 (до 25 % в європейській популяції) визначає практичну значимість виявлення випадків їх носійства серед пацієнтів з АГ [6].

Вплив генетичних факторів на фармакодинаміку ЛЗ

Існують дві несинонімічні заміни в кодуючому регіоні гена ADRB1: заміна аденіну на гуанін у положенні 145 нуклеотидної послідовності гена призводить до заміни гліцину на серин у положенні 49 амінокислотної послідовності β 1-адренорецептору (поліморфний маркер Gly49Ser); заміна гуаніну на цитозин у положенні 1165 нуклеотидної послідовності гена – до заміни гліцину на аргінін у положенні 389 амінокислотної послідовності β 1-адренорецептору (поліморфний маркер Gly389Arg) [7]. Поліморфний маркер Gly49Ser локалізований у позаклітинній частині β 1-адренорецептору, а поліморфний маркер Gly389Arg – у внутрішньоклітинній частині – у центрі зв'язування з G-білком. Частота алелю 49Gly становить 15 % без расових відмінностей, алель 389Gly частіше зустрічається у європеїдів (у 42 %), ніж у представників негроїдної раси (27 %). Доведено, що у носіїв алелю 389Arg спостерігається більш висока активність ADRB1, а також більша індукція агоністами аденалатциклази при Gly49, у порівнянні з Ser49, і при Arg389 – порівняно із Gly389 [10].

У промоторній та кодуючій ділянках гена β 2-адренорецептора виявлено 13 одностанційних видів поліморфізму. Серед клінічно найбільш значимих щодо АГ вважається поліморфізм Glu27. У гомозигот Glu/Glu спостерігаються вищі значення АТ та більший ризик розвитку АГ порівняно з гомозиготами Gln27. В той же час гомозиготи Gln27, для яких характерна знижена експресія гена, порівняно з Glu27, у цілому мають гірший прогноз для життя.

Інсерційно-делеційний поліморфізм гена АПФ пов'язаний із наявністю (інсерція, I) або відсутністю (делеція, D) вставки завдовжки 287 пар основ в інтроні 16 гена АПФ. Таким чином, можливі три варіанти генотипу: II, ID і DD. Рівень АПФ у плазмі крові носіїв генотипу DD вищий, ніж у носіїв генотипів II/ID. Ще одним фактором, що впливає на зв'язок I/D поліморфізму гена АПФ з розвитком АГ є чутливість до кухонної солі.

Нами було обстежено 57 дітей і підлітків у віці 9-17 років із первинною АГ. За даними добового моніторингу АТ пацієнти були розділені на хворих із стабільною та лабільною формами АГ, а також хворих із нестабільним АТ. Частота нормальних гомозигот (II-генотип), гетерозигот (ID) і патологічних гомозигот (DD) у пацієнтів становила 17,6 %, 52,6 %, 29,8 %, відповідно. Хворі із АГ із DD-генотипом

АПФ за віком були в середньому достовірно молодшими за пацієнтів із I алелем ($13,60 \pm 0,58$ років проти $15,14 \pm 0,65$ років; $P < 0,05$). Причому DD-гомозиготи із стабільною АГ також були за віком значимо молодшим, ніж хворі на стабільну АГ із II-генотипом ($12,87 \pm 0,58$ років проти $15,09 \pm 0,65$ років; $P < 0,01$). Середні значення рівнів альдостерону і ангіотензину I були найбільш високими у хворих з DD-генотипом АПФ, причому різниця за альдостероном була достовірно вище (відповідно, $179,03 \pm 1,31$ пг/мл проти $82,75 \pm 0,54$ пг/мл; $P < 0,01$ у пацієнтів з DD-генотипом проти пацієнтів із ID- і II-генотипами). Це дозволило зробити висновок про вклад делеційного поліморфізму АПФ, опосередковано через активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, в ранню стабілізацію АГ на високих цифрах [3].

Заміна одного нуклеотиду в гені α -адудину призводить до заміни Gly на Trp в позиції 460 в молекулі білка (Gly460Trp поліморфізм) і викликає зміни ре-абсорбції іонів у ниркових каналцях.

A1166C-поліморфізм гена AGTR1 полягає у заміні аденіну (A) на цитозин (C) у позиції 1166 гена AGTR1. Можливі такі варіанти генотипів гена ATR1: AA AC, CC.

Одним із варіантів гена ангіотензиногена є поліморфізм, що полягає в заміні метіоніну (M) на треонін (T) у положенні 235 амінокислотної послідовності білка. Ця заміна обумовлена точковою заміною тиміну на цитозин у позиції 704 гена ангіотензиногена.

Поліморфізм Pro12Ala гена PPAR- γ 2 є результатом CCA \rightarrow GCA місенс-мутації в кодоні екзону 12, що призводить до заміни амінокислоти пролін (Pro) на аланін (Ala) у складі білка-рецептора. PPAR- γ 2-рецептори, як транскрипційні регулятори адипогенезу, метаболізму ліпідів, чутливості до інсуліну, гомеостазу глюкози, відіграють важливу роль у патогенетичних механізмах розвитку АГ, серцевої гіпертрофії, застійної серцевої недостатності та атеросклерозу.

Вивчення 17 одонуклеотидних поліморфізмів у 14 генах 145 підлітків із первинною АГ і 144 здорових однолітків групи контролю дозволило виявити два окремі нуклеотидні поліморфізми – MMP9 (C1562T) і NOS3 (Glu298Asp) - rs3918242 і rs1799983, як незалежні фактори розвитку схильності до АГ [16].

Поліморфізм T894G гена eNOS пов'язаний із заміною гуаніну (G) в 894 положенні в екзоні 7 на тимін (T), результатом цього є заміна глутамінової кислоти у 298 положенні поліпептидного ланцюга eNOS на аспарагінову кислоту. У гомозигот (894T/T) за ексоном 7 вміст РНК менший, ніж у нормальних гомозигот (894G/G), проте перевищує такий у гетерозигот (894G/T). Поліморфізм T786C промотора гена eNOS найбільш суттєво впливає на його експресію і активність білка eNOS. Так, нами за допо-

могою методу зворотної транскрипції і полімеразної ланцюгової реакції встановлено, що вміст матричної РНК eNOS найменший при генотипі -786C/C промотора. З використанням діамінофлуоресцеїну діацетату доведено, що у носіїв генотипу -786C/C промотора NO-продукуюча активність в тромбоцитах в 2,1 рази менша, ніж у нормальних гомозигот ($P = 0,03$).

Фармакогенетика тiazидних діуретиків

За останні 20 років проведена велика кількість досліджень щодо фармакогенетики антигіпертензивних препаратів. Отримані дані часто суперечливі, це особливо стосується фармакогенетики тiazидних діуретиків.

Через 6 міс прийому гідрохлортiazиду в дозі 12,5 мг у 828 пацієнтів із помірно і тяжкою АГ встановлено, що поліморфізм I/D гена АПФ, але не поліморфізм -344T/C гена CYP11B2, асоціювався із відповіддю систолічного артеріального тиску [25].

У декількох, але не у всіх, дослідженнях виявлено у пацієнтів із АГ зв'язок відповіді у вигляді зниження АТ на тiazиди з загальним функціональним поліморфізмом Gly460Trp гена α -адудину [20], що поклато початок розробки нового класу антигіпертензивних препаратів [24]. Також відмічено відповідь на тiazиди залежно від поліморфізму гена NEDD4L [35].

В одному геномному дослідженні асоціацій у афро-американців виявлено зв'язок локусу хромосоми в 12q15 із відповіддю на тiazиди [38]. В подальшому дана асоціація була відтворена у незалежній когорті [14].

У пацієнтів із АГ із поліморфізмом AA гена MMP9 при лікуванні хлорталідоном, порівняно з амлодипіном, був нижчий рівень серцевої недостатності [37].

Фармакогенетика бета-адреноблокаторів

Відомо, що у 60 % пацієнтів із АГ монотерапія БАБ була мало ефективною і вплив БАБ суттєво визначався поліморфізмом гена ADRB1 (Arg389Gly або Ser49Arg) [21, 29].

Так, у пацієнтів із АГ, які лікувались атенололом, гаплотип Ser49/Arg389 асоціювався з кращими результатами, зокрема із зниженням рівня смертності [28], що може пояснюватись покращенням агоніст-індукованої активності аденілатциклази. Доведено, що у пацієнтів, носіїв алелю Arg389, відмічається більш інтенсивне зниження АТ при одноразовому прийомі атенололу та метапрололу. Так, вплив метапрололу у дозі від 5 до 200 мг 2 рази/добу протягом тижня, за даними моніторингу АТ, досліджували у 40 пацієнтів із АГ. У гомозигот Arg389 відмічено більш ефективне зниження АТ (в 3 рази), порівняно із носіями 369Gly: ($13,3 \pm 8,4$) % проти ($4,5 \pm 8,2$) %. Цей феномен зберігався і при тривалому застосуванні метапрололу, причому найбільший ефект відмічався у хворих із АГ, які є одночасно гомозиготами

ArgArg і SerSer (зниження діастолічного АТ на 14,7 мм рт. ст. проти 0,5 мм рт.ст.) [20]. У носіїв алелю Arg389 бісопролол краще блокував гемодинамічні і гуморальні ефекти агоністів ADRB1, а також більшу ефективність виявляв буциндолол та пропранолол.

Пацієнти, гомозиготні за алелем Arg389, ймовірно, мають високу чутливість рецепторів, можуть бути з високими базальними значеннями ЧСС і АТ, і при цьому демонструвати більшу чутливість до БАБ, у той час як у гомозиготних носіїв алелю Gly389 спостерігається низька чутливість рецепторів або її відсутність.

Краща відповідь на бісопролол, за даним добового моніторингу АТ, відмічена у чоловіків із АГ із гомозиготним станом Ser49Ser гена ADRB1, хоча різниця була не достовірною.

До БАБ виявляли помірну (найвищу порівняно з препаратами інших груп) чутливість гомозиготні носії алеля ІІ гена АПФ [5].

У жінок відповідь на атенолол залежала від поліморфізму гена GNB3 (бета3-субодиниці G-протеїну), не відмічено зв'язку із поліморфізмом бета-адренорецепторів [15]. Також не виявлено зв'язку між поліморфізмом гена ADRB2 і відповіддю на БАБ [34].

Застосовуючи багатфакторний дисперсійний аналіз, ми встановили, що у хворих з GluGlu генотипом екзону 7 гена eNOS середньодобовий систолічний артеріальний тиск під впливом небіволулу практично не змінювався, тоді як у хворих з GluAsp генотипом – знижувався в середньому на 20,0±3,1 мм рт. ст., середньодобовий діастолічний артеріальний – в середньому на 5,1±2,1 мм рт. ст. [4].

Подальші дослідження, можливо, зможуть внести ясність у вирішення питання генетичної детермінованості гіпотензивної відповіді на БАБ.

Фармакогенетика інгібіторів АПФ

У 8907 пацієнтів із стабільною АГ (АТ вище 160/90 мм рт.ст.) протягом 4 тижнів вивчався вплив на АТ інгібіторів АПФ, залежно від 52 гаплотипів у 12 генах РААС і калекреїн-брадикінінової системи. Не відмічено суттєвих відмінностей у впливі [11].

За результатами мета-аналізу 11 досліджень, які включали 906 випадків кашлю, пов'язаного із інгібіторами АПФ, та 1175 пацієнтів контролю, відмічено позитивний зв'язок кашлю із віком пацієнтів і негативний із тривалістю лікування. Доведено зв'язок поліморфізму ACE I/D при прийомі інгібіторів АПФ із кашлем у пацієнтів віком старше 60 років [41]. За результатами іншого мета-аналізу, не виявлено залежності між поліморфізмом ACE I/D та побічними ефектами від прийому інгібіторів АПФ [26].

У пацієнтів із АГ з ТТ-генотипом, порівняно із носіями ММ і МТ генотипів ангіотензиногену, більш значимо знижувався АТ при застосуванні еналаприлу [33].

Фармакогенетика антагоністів рецепторів до ангіотензину II

Доведено, що плазматична концентрація ірбесартану достовірно пов'язана із змінами систолічного АТ ($r = -0,56$, $P = 0,03$) у гомозигот алелю Т гена поліморфізму C5245T гену AGTR1 [23].

При дослідженні української популяції було встановлено, що значну антигіпертензивну активність у хворих на АГ виявляють препарати груп інгібіторів АПФ, БАБ і антагоністів кальцію у гомозиготних носіїв алеля D. Трохи нижча вона була у носіїв проміжного генотипу I/D гена ACE. Аналіз поліморфізму A1166C гена ATR1 виявив високу антигіпертензивну ефективність інгібіторів АПФ, БАБ і антагоністів кальцію, у той час як хворі з генотипом AA були менш чутливі до препаратів груп інгібіторів АПФ і блокаторів кальцієвих каналів при збереженій високій чутливості до БАБ. Високу антигіпертензивну активність у носіїв алеля Ala гена PPAR- γ 2 виявляли препарати з груп інгібіторів АПФ і БАБ. У носіїв алеля Pro високу антигіпертензивну ефективність виявляли БАБ. Препарати групи антагоністів кальцію виявляли досить високу антигіпертензивну активність у носіїв генотипу ProPro [5].

Порівняльні дослідження ефективності антигіпертензивних препаратів у пацієнтів із АГ з різними генотипами дозволили встановити, що пацієнти, які є носіями алеля Т гена eNOS, виявляють високу чутливість до всіх груп препаратів, що досліджувалися. При цьому у хворих із генотипом GG гена eNOS визначено переважно помірну активність всіх груп препаратів. Антагоністи кальцію показали високу антигіпертензивну активність у хворих із генотипом Arg389Arg [5].

Істотний вплив на гіпотензивну терапію відмічено при дослідженні поєднання I/D поліморфізму гена АПФ і гена α -аддуцину. Помірну ефективність у пацієнтів з алелем Gly гена ADRB1 мали антагоністи кальцію, а у носіїв генотипу Gly389Gly ще й інгібітори АПФ та БАБ [5].

В дослідженні *Genetics of Hypertension Associated Treatment* (взяли участь 9309 пацієнтів) вивчалась залежність між генами, відповідальними за антигіпертензивну терапію, і ризиком метаболічних ускладнень при лікуванні хворих на АГ без цукрового діабету різними антигіпертензивними препаратами. Досліджено 24 одиночних нуклеотидних поліморфізмів в 11 генах, відповідальних за антигіпертензивну медикаментозну терапію, також визначили рівень глюкози в крові натще через 2, 4 і 6 років після початку терапії. В середньому глюкоза натще через 2 роки терапії була відповідно 6,8, 4,8 і 3,0 мг/дл в групах хлорталідону, амлодипіну, лізиноприлу. Достовірно нижчий рівень глюкози натще був у носіїв алелю І інтрону 16, та алелю А промотора гена АПФ. Амлодипін, на відміну від хлорталідону, по різному впливав на рівень глюкози натще, залежно

від поліморфізму SCNN1A, rs2228576 [19]. Поліморфізми в генах PICALM, TANC2, NUMA1 і APCDD1 асоціювались з реакцією АГ на прийом блокаторів кальцієвих каналів, поліморфізми в генах AVCS9 і YIPF1 – бета-адреноблокаторів [22].

В рандомізованому плацебоконтрольованому дослідженні встановлено, що прийом рибофлавіну пацієнтами із поліморфізмом 677ТТ гена MTHFR здійснює додатковий вплив на зниження АГ у пацієнтів із АГ [40].

Останнього часу активно вивчаються епігенетичні фактори регуляції генної експресії, зокрема мікроРНК, які, шляхом зв'язування з 3'-нетрансльованою ділянкою (3'-UTR) специфічних мРНК, призводять до їх деградації або репресії трансляції. Доведено, що порушення в процесі експресії мікроРНК, що ведуть до зниження або підвищення їх рівня, або присутність поліморфізмів в ділянці зв'язування мікроРНК з мРНК-мішенню можуть спричинити різні патологічні стани. Зокрема, miR-поліморфізм A1166C (rs5186) призводить до пригнічення мікроРНК-155-опосередкованого регулювання та гіперекспресії гена ATR1, що є однією із ланок АГ і неефективності медикаментозної терапії [27, 32].

В останні роки значення генетичних факторів у ПМ перестало сприйматись так абсолютно, активно вивчається роль й інших індивідуальних чинників, тобто ПМ інтегрує індивідуальну генетичну та іншу інформацію для прийняття рішення про попередження і лікування комплексних порушень [39] в кожному конкретному клінічному випадку.

Тому остаточні рішення щодо лікування приймаються не лише на основі результатів генетичного або геномного тесту [31], а й інформації щодо супутньої патології, ЛЗ, які застосовуються для її лікування, комплаєнсу пацієнта тощо. Так, доведено, що серед пацієнтів із резистентною до лікування АГ відсутність медикаментозного комплаєнсу відзначається у 43,0-65,5 % [12]. Аналіз публікацій в базі даних PubMed з проблем лікування АГ з використанням термінів «adherence», «drug», «treatment», «outcome», «hypertension», and «randomized controlled trial», показав, що у 92 % випадків збільшення прихильності до терапії асоціюється із суттєвим покращенням клінічних результатів [28].

Впровадження принципів доказових досліджень у вивчення фармакогенетики антигіпертензивних лікарських засобів дозволить зробити остаточні висновки щодо впливу поліморфізму генів кандидатів та експресії мікроРНК на ефективність та безпечність їх застосування, а з розвитком технологій генетичного аналізу з'явиться можливість забезпечити персоналізовану терапію. Очікується, що в другій декаді 21 століття буде визначено клінічний потенціал антигіпертензивної фармакогеноміки [20].

Отже, генетичні чинники не лише відіграють ін-

тегральну роль у розвитку первинної АГ, а й впливають на відповідь при фармакотерапії. Персоналізація лікування через виявлення індивідуальних особливостей організму дозволяє уникнути небажаних побічних ефектів і досягти високого комплаєнсу.

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

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

ЛІТЕРАТУРА

1. Кукес В.Г. Персонализиованная медицина в клинической фармакологии [Текст] / В.Г. Кукес // Биомедицина. – 2010. – Т. 3, № 1. – С. 22-24.
2. Майданник В.Г. Распространенность избыточной массы тела и повышенного артериального давления среди школьников разных регионов Украины [Текст] / В.Г. Майданник, Н.В. Хайтович, Г.А. Павлишин [и др.] // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2013. – Т. 3, № 1. – С. 33-39.
3. Мойбенко А.А. Делеционный полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента у детей и подростков с артериальной гипертензией [Текст] / А.А. Мойбенко, В.Е. Досенко, В.Г. Майданник [и др.] // Педиатрия. – 2007. – № 1. – С. 24-28.
4. Майданник В.Г. Спосіб лікування артеріальної гіпертензії у підлітків [Текст] / В.Г. Майданник, М.В. Хайтович, В.Є. Досенко // Пат. 55963 Україна, МПК. А61К 31/00. u201010536 / Промислова власність. Офіційний бюлетень. – 2010. – № 24.
5. Сидорчук Л.П. Обґрунтування призначення антигіпертензивного лікування хворим на есенціальну артеріальну гіпертензію залежно від індивідуальної фармакогенетичної чутливості [Електронний ресурс] / Л.П. Сидорчук, К.М. Амосова // Український кардіологічний журнал. – 2009. – № 10. http://www.rql.kiev.ua/cardio_j/2009/5/sydorchuk.htm/
6. Сычев Д.А. Фармакогенетическое тестирование: клиническая интерпретация результатов [Текст] / Д.А. Сычев // Рекомендации для практикующих врачей. – М., 2011. – 84 с.
7. Сычев Д.А. Клиническая фармакогенетика β-адреноблокаторов [Текст] / Д.А. Сычев, Г.В. Раменская, И.В. Игнатьев [и др.] // Клиническая медицина. – 2006. – № 3. – С. 4-9.
8. Bielinski S.J. Preemptive genotyping for personalized medicine: design of the right drug, right dose, right

- time-using genomic data to individualize treatment protocol [Text] / S.J. Bielinski, J.E. Olson, J. [et al.] // *Mayo Clin Proc.* – 2014. – Vol. 89, No. 1. – P. 25-33.
9. Bochud M. Gene-environment interactions of selected pharmacogenes in arterial hypertension [Text] / M. Bochud, I. Guessous // *Expert Rev Clin Pharmacol.* – 2012. – Vol. 5, No. 6. – P. 677-686.
 10. Brodde O.E. Beta1- and beta2-adrenoceptor polymorphisms and cardiovascular diseases [Text] / O.E. Brodde // *Fundam Clin Pharmacol.* – 2008. – No. 22. – P. 107-125.
 11. Brugs J.J. A pharmacogenetic analysis of determinants of hypertension and blood pressure response to angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with vascular disease and healthy individuals [Text] / J.J. Brugs, A. Isaacs, M.P. de Maat [et al.] // *J Hypertens.* – 2011. – Vol. 29, No. 3. – P. 509-19.
 12. De Geest S. Medication non-adherence as a critical factor in the management of presumed resistant hypertension: a narrative review [Text] / S. De Geest, T. Ruppap, L. Berben [et al.] // *EuroIntervention.* – 2014. – Vol. 9, No. 9. – P. 1102-1109.
 13. DeGoma E.M. Personalized vascular medicine: individualizing drug therapy [Text] / E.M. DeGoma, G. Rivera, S.M. Lilly [et al.] // *Vascular Med.* – 2011. – Vol. 16, No. 5. – P. 391-404.
 14. Duarte J.D. Association of chromosome 12 locus with antihypertensive response to hydrochlorothiazide may involve differential YEATS4 expression [Text] / J.D. Duarte, S.T. Turner, B. Tran [et al.] // *Pharmacogenomics J.* – 2013. – Vol. 13, No. 3. – P. 257-263.
 15. Filigheddu F. Haplotypes of the adrenergic system predict the blood pressure response to beta-blockers in women with essential hypertension [Text] / F. Filigheddu, G. Argiolas, S. Degortes [et al.] // *Pharmacogenomics.* – 2010. – Vol. 11, No. 3. – P. 319-325.
 16. Goncharov S.V. Genetic predisposition to essential hypertension in children: analysis of 17 single nucleotide polymorphisms [Text] / S.V. Goncharov, V.L. Gurianova, D.O. Stroy [et al.] // *Fiziol Zh.* – 2013. – Vol. 59, No. 6. – P. 12-24.
 17. Hayden M.R. Pharmacogenomics [Text] / M.R. Hayden // *Acta Paediatrica. Abstracts from II Excellence in Paediatrics conference.* – 2010. – Vol. 12, No. 2-4. – P. 21.
 18. Höcht C. Issues in drug metabolism of major antihypertensive drugs: beta-blockers, calcium channel antagonists and angiotensin receptor blockers [Text] / C. Höcht, F.M. Bertera, M.A. Mayer, C.A. Taira // *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* – 2010. – Vol. 6, No. 2. – P. 199-211.
 19. Irvin M.R. Pharmacogenetic association of hypertension candidate genes with fasting glucose in the GenHAT Study [Text] / M.R. Irvin, A.I. Lynch, E.K. Kabagambe [et al.] // *J Hypertens.* – 2010. – Vol. 28, No. 10. – P. 2076-2083.
 20. Johnson J.A. Pharmacogenomics of antihypertensive drugs: past, present and future [Text] / J.A. Johnson // *Pharmacogenomics.* – 2010. – No. 4. – P. 487-491.
 21. Johnson J.A. Cardiovascular pharmacogenomics of adrenergic receptor signaling: clinical implications and future directions [Text] / J.A. Johnson, S.B. Liggett // *Clin Pharmacol Ther.* – 2011. – Vol. 89, No. 3. – P. 366-378.
 22. Kamide K. Genome-wide response to antihypertensive medication using home blood pressure measurements: a pilot study nested within the HOMED-BP study [Text] / K. Kamide, K. Asayama, T. Katsuya [et al.] // *Pharmacogenomics.* – 2013. – Vol. 14, No. 14. – P. 1709-1721.
 23. Kurland L. The relationship between the plasma concentration of irbesartan and the antihypertensive response is disclosed by an angiotensin II type 1 receptor polymorphism: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs. Atenolol (SILVHIA) Trial [Text] / L. Kurland, P. Hallberg, H. Melhus [et al.] // *Am J Hypertens.* – 2008. – Vol. 21, No. 7. – P. 836-839.
 24. Lanzani C. Adducin- and Ouabain-Related Gene Variants Predict the Antihypertensive Activity of Rostafuroxin, Part 2: Clinical Studies [Text] / C. Lanzani, L. Citterio, N. Glorioso [et al.] // *Science Translational Medicine.* – 2010. – Vol. 2, No. 59. – P. 59-87.
 25. Li Y. Interaction of ACE and CYP11B2 genes on blood pressure response to hydrochlorothiazide in Han Chinese hypertensive patients [Text] / Y. Li, Y. Zhou, P. Yang [et al.] // *Clin Exp Hypertens.* – 2011. – Vol. 33, No. 3. – P. 141-146.
 26. Mahmoudpour S.H. Pharmacogenetics of ACE inhibitor-induced angioedema and cough: a systematic review and meta-analysis [Text] / S.H. Mahmoudpour, M. Leusink, L. van der Putten [et al.] // *Pharmacogenomics.* – 2013. – Vol. 14, No. 3. – P. 249-260.
 27. Martin M.M. The human angiotensin II type 1 receptor +1166 A/C polymorphism attenuates microRNA-155 binding [Text] / M.M. Martin, J.A. Buckenberger, J. Jiang [et al.] // *J Biol Chem.* – 2007. – No. 282. – P. 24262-24269.

28. Matthes J. Improving adherence with medication: a selective literature review based on the example of hypertension treatment [Text] / J. Matthes, C. Albus // *Dtsch Arztebl Int.* – 2014. – Vol. 111, No. 4. – P. 41-47.
29. Pacanowski M.A. Beta-adrenergic receptor gene polymorphisms and beta-blocker treatment outcomes in hypertension [Text] / M.A. Pacanowski, Y. Gong, R.M. Cooper-Dehoff [et al.] // *Clin Pharmacol Ther.* – 2008. – Vol. 84, No. 6. – P. 715-721.
30. Personalized Medicine Coalition. Retrieved 26 April 2014. [Electronic resource]. – <http://www.personalizedmedicinecoalition.org>
31. Redekop W.K. The faces of personalized medicine: a framework for understanding its meaning and scope [Text] / W.K. Redekop, D. Mladi // *Value Health.* – 2013. – Vol. 16, No. 6 Suppl. – S. 4-9.
32. Sethupathy P. Human microRNA-155 on chromosome 21 differentially interacts with its polymorphic target in the AGTR1 3' untranslated region: a mechanism for functional single-nucleotide polymorphisms related to phenotypes [Text] / P. Sethupathy, C. Borel, M. Gagnebin [et al.] // *Am J Hum Genet.* – 2007. – No. 81 – P. 405-413.
33. Srivastava K. Association of angiotensinogen (M235T) gene polymorphism with blood pressure lowering response to angiotensin converting enzyme inhibitor (Enalapril) [Text] / K. Srivastava, S. Chandra, J. Bhatia [et al.] // *J Pharm Pharm Sci.* – 2012. – Vol. 15, No. 4. – P. 399-406.
34. Suonsyrjä T. Common genetic variation of beta1- and beta2-adrenergic receptor and response to four classes of antihypertensive treatment [Text] / T. Suonsyrjä, K. Donner, T. Hannila-Handelberg [et al.] // *Pharmacogenet Genomics.* – 2010. – Vol. 20, No. 5. – P. 342-345.
35. Svensson-Farbom P. A functional variant of the NEDD4L gene is associated with beneficial treatment response with beta-blockers and diuretics in hypertensive patients [Text] / P. Svensson-Farbom, B. Wahlstrand, P. Almgren [et al.] // *J Hypertens.* – 2011. – Vol. 29, No. 2. – P. 388-395.
36. Table of pharmacogenomic biomarkers in drug labels. [Electronic resource]. – www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm
37. Tanner R.M. Pharmacogenetic associations of MMP9 and MMP12 variants with cardiovascular disease in patients with hypertension [Text] / R.M. Tanner, A.I. Lynch, V.H. Brophy [et al.] // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6, No. 8. – E. 23609.
38. Turner S.T. Genomic association analysis suggests chromosome 12 locus influencing antihypertensive response to thiazide diuretic [Text] / S.T. Turner, K.R. Bailey, B.L. Fridley [et al.] // *Hypertension.* – 2008. – Vol. 52, No. 2. – P. 359-365.
39. Whitcomb D.C. Going MAD: development of a «matrix academic division» to facilitate translating research to personalized medicine [Text] / D.C. Whitcomb // *Acad Med.* – 2011. – Vol. 86, No. 11. – P. 1353-1359.
40. Wilson C.P. Blood pressure in treated hypertensive individuals with the MTHFR 677TT genotype is responsive to intervention with riboflavin: findings of a targeted randomized trial [Text] / C.P. Wilson, H. McNulty, M. Ward [et al.] // *Hypertension.* – 2013. – Vol. 61, No. 6. – P. 1302-1308.
41. Ya-Feng L. Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Gene Insertion/Deletion Polymorphism and ACE Inhibitor-Related Cough: A Meta-Analysis [Electronic resource] / L. Ya-Feng, Z. Xiao-Ming, L. Fan [et al.] // *PLoS ONE.* – 2012. – Vol. 7, No. 6. – E. 37396.
42. Zhou S.F. Clinical pharmacogenetics and potential application in personalized medicine [Text] / S.F. Zhou, Y.M. Di, E. Chan [et al.] // *Curr. Drug Metab.* – 2008. – Vol. 9, No. 8. – P. 738-784.

Отримано: 11.06.15.

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Н.В. Хайтович

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев, Украина

Резюме. Артериальная гипертензия (АГ) является фактором высокого сердечно-сосудистого риска. Известно, что только у 25-30% больных АГ удастся достичь достаточного контроля над артериальным давлением.

В обзорной статье приведены данные литературы и результаты собственных исследований по проблеме фармакогенетики АГ. Представлены современные данные о влиянии генетических факторов на фармакокинетику и фармакодинамику различных групп антигипертензивных лекарственных средств.

Доказано, что для предотвращения побочных эффектов липофильных бета-адреноблокаторов целесообразно определить у пациента полиморфизм гена CYP2D6, а дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов - полиморфизм гена CYP3A4.

Указывается на чувствительность к тиазидных диуретиков у пациентов с DD генотипом гена АПФ и Gly460 генотипом гена α -аддуцина; высокую эффективность гидрохлоротиазид при генотипе TT β 3 субъединицы гена G-белка.

Бета-адреноблокаторы проявляли разную эффективность у пациентов с различными генотипами экзона 7 гена eNOS и гена ADRB1; ингибиторы АПФ - в зависимости от I/D полиморфизма интрона 16 гена ACE, Gly460Trp полиморфизма гена α -аддуцина, M235T полиморфизма гена ангиотензиногена; антагонисты рецепторов ангиотензина II - в зависимости от полиморфизма интрона 16 гена ACE, полиморфизма -344 C/T синтазы альдостерона, полиморфизма A1166C гена AGTR1.

Внедрение принципов доказательных исследований в изучение фармакогенетики позволит сделать окончательные выводы о влиянии полиморфизмов генов кандидатов и экспрессии микроРНК на эффективность применения антигипертензивных лекарственных средств.

Персонализация на основе фармакогенетики позволит сделать фармакотерапию артериальной гипертензии у пациентов максимально безопасной и эффективной.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, персонализированная терапия.

PERSONALIZED ANTIHYPERTENSIVE THERAPY

M.V. Khaitovych

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Abstract. Hypertension is a high risk cardiovascular factor. It is well-known that only 25-30 % of patients with hypertension can attain an adequate control of blood pressure.

This review article contains literature data and own research results which deal with the problems of hypertension pharmacogenetics. The new data on the effect of genetic factors on pharmacokinetics and pharmacodynamics of various groups of antihypertensive drugs are introduced.

Strong evidence shows that in order to prevent adverse effects of lipophilic beta-blockers and dihydropyridine's derivatives of calcium-channel blocking drugs it is necessary to determine polymorphism of CYP2D6 and CYP3A4 genes respectively.

The present study emphasizes on the sensitivity of the patients with DD genotype of ACE and Gly460 genotype of gene α -adducin to thiazide diuretics. The research also substantiates high effectiveness of hydrochlorothiazide in TT β 3 genotype subunits of G-protein gene.

Beta-adrenoblockers have shown different effectiveness in patients with different genotypes of 7 exon eNOS and ADRB1 gene. The effectiveness of ACE inhibitors depends on I/D polymorphism of 16 intron of ACE gene, Gly460Trp polymorphism of α -adducin gene, M235T polymorphism of gene angiotensinogen, whereas a response of receptor antagonists to angiotensin II depends on 16 intron of ACE gene, 344 C/T polymorphism of aldosterone synthase gene, A1166C polymorphism of AGTR1 gene.

The introduction of the principles of evidence-based research into pharmacogenetics will allow us to draw final conclusions on the interrelation between candidate-gene polymorphisms and microRNA expression and the efficacy of antihypertensive drugs administration.

Pharmacogenetics-based personalization may contribute to the safety and effectiveness of the hypertension pharmacotherapy.

Key words: arterial hypertension, personalized therapy.

ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ РІЗНИХ МЕДИКАМЕНТІВ НА ШЛУНКОВО-КИШКОВИЙ ТРАКТ

С.М.Ткач, Л.О.Онищук, Г.П.Балабанцева, Ю.В.Чичула

*Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, Київ, Україна
julijachichula@rambler.ru*

Резюме. В статті приведені сучасні дані відносно побічних ефектів різних медикаментів на різні відділи шлунково-кишкового тракту – від ротової порожнини до товстої кишки. Зроблено висновок, що найчастіше побічні токсичні ефекти на шлунково-кишковий тракт викликають нестероїдні протизапальні препарати та аспірин. Ці побічні ефекти можна у значній мірі попередити шляхом призначення інгібіторів протонної помпи, ерадикацією інфекції *Helicobacter pylori* або заміною традиційних нестероїдних протизапальних препаратів селективними інгібіторами циклооксигенази-2.

Ключові слова: гіпертрофія ясен, езофагіт, рефлюкс, диспепсія, гастропатія, нудота, ентеропатія, стриктури, колонопатія, коліт, закрп, діарея.

Сучасний етап розвитку медицини характеризується тим, що на фармацевтичному ринку постійно знаходиться надзвичайно велика кількість вже давно відомих та нових медикаментів, як рецептурних, так і безрецептурних. Для багатьох із них характерні різноманітні побічні ефекти (ПЕ) на різні органи та системи людини, які іноді повністю нівелюють лікувальний ефект цих медикаментів. Підраховано, що приблизно три чверті мільйону людей щорічно вмирають або мають захворювання від побічних дій різних препаратів. Не менше 90 % усіх ПЕ ліків приходить на аспірин, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), анальгетики, дигоксин, антикоагулянти, діуретики, антибіотики, глюкокортикоїди, хіміопрепарати та цукровознижуючі препарати. Найчастішими побічними реакціями медикаментів є їх негативний вплив на шлунково-кишковий тракт (ШКТ). ПЕ ліків на ШКТ можуть бути різноманітними і поділяються згідно відділів ШКТ, на які впливають. Один і той самий препарат може вражати різні відділи ШКТ. Нижче розглянуто найчастіші ПЕ різних ліків на різні відділи ШКТ.

Ротова порожнина

Гіпертрофія ясен (розростання або гіперплазія) – це найрозповсюдженіший і несприятливий ПЕ циклоспорину, потужного імуносупресивного препарату, що попереджує відторгнення трансплантата. До інших ліків, що викликають гіпертрофію ясен, відносять: протисудомний препарат фенітоїн і велику кількість блокаторів кальцієвих каналів, які використовуються як антигіпертензивні [4]. Механізм гіпертрофії ясен полягає у накопиченні екстрацелюлярного матриксу і колагену в сполучній тканині ясен, з різними рівнями запалення.

Ураження шкіри та слизових оболонок. Ротоглотковий кандидоз – це поширений ПЕ кортикостероїдів, особливо інгаляційних стероїдів при непра-

вильному їх застосуванні (коли препарат потрапляє в ротову порожнину, замість дихальних шляхів). Тому обов'язковим є роз'яснення і навчання правильного застосування інгаляційних препаратів. В таких випадках дуже корисне використання спейсерів, а також полоскання ротової порожнини і горла після застосування інгаляційних стероїдів. Синдром Стівенса-Джонсона – це серйозне ураження шкіри і слизових оболонок, що також є побічною дією препаратів. Синдром характеризується наявністю лихоманки, пухирцевих п'ятен і ерозій слизових оболонок. Він виникає зазвичай при прийомі сульфаніламідів, карбамазепіну, фенітоїну, антибіотиків, НПЗП і аллопуринолу [12]. Лікуванням є підтримуючий догляд і відміна препаратів. Червоний плесканий лишай ротової порожнини, незапальне захворювання шкіри та слизових оболонок, може бути викликано великою кількістю препаратів, включаючи метопролол, іматиніб і тиклопідин. Це ураження може бути хронічним, важко піддаватися лікуванню і бути попередником плоскоклітинної карциноми. Запалення слизової ротової порожнини – це ускладнення при хіміотерапії, що важко лікується. Часто це спричинюється прийомом місцевих анестетиків і обволікаючих засобів [16].

Стравохід

Езофагіт «таблетований» – це ураження слизової оболонки при прийомі препаратів, що тривало знаходяться в просвіті стравоходу. Прямий подовжений контакт препаратів зі слизовою оболонкою є токсичним. Частіше у процес залучаються середній і нижній відділи стравоходу, де є фізіологічні звуження його просвіту (здавлення стравоходу лівим передсердям або набутими стравохідними стриктурами). Люди похилого віку перебувають під більшим ризиком, оскільки вони частіше приймають ліки. У них може зменшуватись

Рецензент: Рецензент: проф. Панова Т.І.

слиновиділення, з'являтися утруднене ковтання або зменшення моторики стравоходу. До ліків, що викликають подібні порушення, відносять препарати з прямою роз'їдаючою дією (хінідин і калію хлорид), токсичним рН і змінами осмолярності (тетрациклін, заліза сульфат), внутрішньоклітинним всмоктуванням і цитотоксичністю (НПЗП). Важливими препаратами, що викликають езофагіт, є бісфосфонати, калію хлорид, тетрациклін, НПЗП, включаючи аспірин, а також препарати заліза. Алендронат має токсичний місцевий ефект на слизові оболонки і часто викликає стравохідне і шлункове виразкоутворення. Специфічні рекомендації включають прийом алендронату разом з 180-240 мл води вранці, за 30 хвилин до прийому їжі, з подальшою відміною препарату при виникненні «стравохідної симптоматики» [3]. Використання різедронату має менше побічних дій [15].

Езофагіт може викликати за грудинний біль, одінофагію, дисфагію, а також перфорації, кровотечі та стриктури. Діагноз базується на анамнестичних даних. Верхня гастродуоденоскопія зазвичай виявляє ерозії або виразки, а біопсія дозволяє виключити інші причини езофагіту. Лікування симптоматичне. Заходами профілактики є прийом більш безпечних препаратів, навчання приймати ліки з адекватною кількістю води, уникнення прийому ліків в пасивному (бездіяльному) положенні, лікування перших проявів захворювання, наприклад розширення стравохідних стриктур. Симптоми зазвичай швидко зникають при відмові від провокуючих препаратів. Кислотопрігнічуюча терапія і сукральфат можуть допомогти нівелювати негативний вплив соляної кислоти при перших ознаках езофагіту [15].

Гастроєзофагеальний рефлюкс. Деякі препарати можуть погіршувати або прискорювати гастроєзофагеальний кислотний рефлюкс, завдяки речовинам, що розслаблюють нижній стравохідний сфінктер. До цих препаратів відносяться: дигідропіридини (зокрема блокатор кальцієвих каналів ніфедипін), теофілін, нікотин, нітрати, силденафіл і антихолінергічні препарати. У ранніх дослідженнях припускалось, що теофілін і бета-агоністи при лікуванні астми завдяки підсиленню кислотного рефлюксу можуть бути пов'язані з аденокарциномою шлунково-стравохідного з'єднання [3, 15]. Однак, при розгляді окремо рефлюксної хвороби та бронхіальної астми в останні роки цей факт було поставлено під сумнів.

Шлунок і дванадцятипала кишка

Аспіринова і НПЗП-гастропатія. НПЗП широко використовуються завдяки їх протизапальній дії і знеболювальним якостям. На НПЗП приходить більше 70 млн. лікарських призначень і більше як 30 мільярдів безрецептурних таблеток, що продаються

кожен рік в США [8, 9]. На долю НПЗП також припадає більше ніж 25 % всіх зареєстрованих випадків уражень від їх побічних дій. Це становить приблизно 16 500 пацієнтів щороку, що страждають на артрит і помирають від шлунково-кишкової токсичності НПЗП [10]. НПЗП проявляють свою протизапальну дію завдяки пригніченню фермента циклооксигенази (ЦОГ), що відповідає за синтез простагландинів [20]. Традиційні НПЗП неселективно пригнічують обидві ізоформи ЦОГ (ЦОГ-1 і ЦОГ-2). ЦОГ-1 представлена в більшості тканин і відповідальна за базальний регулюючий синтез простагландинів, що захищають шлунково-кишкові слизові оболонки від негативного впливу. Оскільки ЦОГ-1 задіяна в захисному гомеостазі шлунка, її пригнічення небажане. ЦОГ-2 в більшості регулюється стимулами запалення [17]. ЦОГ-2 специфічні інгібітори були спеціально розроблені для реалізації анальгезуючих та протизапальних ефектів без ураження ШКТ. Клінічні випробування показали, що інгібітори ЦОГ-2 істотно знижують шлунково-кишкове виразкоутворення і диспепсію, вірогідно зменшуючи ризик розвитку НПЗП-гастропатій [11]. Але, на жаль, інгібітори ЦОГ-2 сприяють появі кардіоваскулярних ішемії, завдяки порушенню балансу ЦОГ-1 і ЦОГ-2, збільшуючи, таким чином, протромботичний ефект ЦОГ-1 [11, 15].

Найбільш характерне ускладнення прийому НПЗП – утворення ерозій та пептичних виразок, що можуть ускладнюватися кровотечами, перфораціями або стенозуванням. Загальна кількість кровотеч, що виникають як побічна дія прийому НПЗП, становить 1-4 % і залежить від віку, дози НПЗП, паралельного прийому антикоагулянтів або кортикостероїдів, наявності виразкової хвороби і кровотеч в минулому. У тих пацієнтів, що мали виразкові кровотечі, індуковані НПЗП, смертність становить 5-10 % [10, 17]. Окрім негативного ефекту внаслідок прийому класичних НПЗП, велике значення мають антитромботичні ефекти аспірину, що в дозах, вищих за 100 мг, підвищує ризик шлункових кровотеч, причому ризик ураження ШКТ підвищується з дозою [21]. Клопідогрель – альтернативний препарат з антитромбоцитарною дією, що в меншій кількості призводить до порушень травлення, нудоти, блювання і гастродуоденальних кровотеч, ніж аспірин, але частіше викликає діарею [14]. У пацієнтів з ризику розвитку аспіринових виразкових кровотеч прийом аспірину з інгібіторами протонної помпи (ІПП) показав кращі результати, ніж прийом клопідогрелю [2]. Підвищення захворюваності і смертності населення від прийому НПЗП і аспірину призвело до підвищення витрат на охорону здоров'я [15]. На ці серйозні ускладнення НПЗП витрачається від 15 000 до 20 000 долларів за госпіталізацію з річними витратами приблизно у 2 мільярди долларів. Середні прямі витрати на пацієнтів з ураженнями ШКТ від

НПЗП у 3,5 рази більші, ніж на пацієнтів, які не приймають НПЗП. Згідно канадських когортних баз даних, витрати на лікування побічних дій від НПЗП для вікових пацієнтів складає 1,34 канадських доларів (на одного пацієнта на один день) [11].

Диспепсія. Диспепсія – це ще один важливий побічний ефект, спричинений НПЗП, який майже вдвічі підвищує ризик появи гастродуоденальних симптомів, які у людей похилого віку виникають приблизно у 10-20 % випадків [14]. Це найбільш поширена причина для відміни прийому ліків [9]. Цікаво, що диспепсія не корелює з пошкодженнями слизової оболонки гастродуоденальної зони. В одному з досліджень на диспепсію скаржились 19 % пацієнтів, у яких при ендоскопії була абсолютно нормальна слизова оболонка шлунка, і тільки в 9 % випадків виявлялась патологія ШКТ [15].

Лікування і профілактика гастропатій, викликаних прийомом НПЗП. При виборі анальгетиків при лікуванні артритів, НПЗП залишаються другою лінією вибору після парацетамолу через вартість та безпечність. ІПП є ефективними для профілактики захворювань в групі ризику, що приймають неселективні НПЗП та інгібітори ЦОГ-2 [18]. Специфічні інгібітори ЦОГ-2 зазвичай використовують при непереносимості традиційних НПЗП, або якщо пацієнти мають ризик ускладнень. Звичайно в цих випадках, комбіновані НПЗП та ІПП виявляються більш ефективною заміною інгібіторів ЦОГ-2, особливо в групі високого ризику у пацієнтів, що перенесли кровотечу з гастродуоденальної виразки [11,18]. У деяких дослідженнях показано переваги застосування целекоксибу в порівнянні з традиційними НПЗП та ІПП [21]. Мізопростол, аналог простагландинів, також використовується для попередження НПЗП-гастропатій, але з обмеженою переносимістю через індуковану медикаментозну діарею та інші ускладнення, а також незручність щоденного чотирьохразового прийому ліків.

***Helicobacter pylori*, НПЗП та аспірин.** *Helicobacter pylori* взаємодіє з НПЗП складним шляхом [3]. Сучасні дані свідчать про те, що *H.pylori* та прийом НПЗП є незалежними та синергічними факторами ризику неускладнених та ускладнених кровотечею пептичних виразок [13]. Є достовірні дані, що ерадикацію *H.pylori* необхідно проводити незалежно від того, чи пацієнти вже приймають НПЗП або тільки планують починати їх прийом [10]. Пацієнти з *H.pylori* та виразковими ускладненнями, що потребують прийому НПЗП, повинні отримувати супутньо / паралельно ІПП або мізопростол після лікування інфекції. Серед пацієнтів, що отримують невеликі дози аспірину та мають *H.pylori* і виразкові ускладнення в анамнезі, довготривале лікування ІПП в подальшому знижує ризик ускладнень, якщо ерадикація *H.pylori* була безуспішна або якщо пацієнти приймають неаспіринові НПЗП [11].

Нудота. Майже всі групи медикаментів мають схильність викликати нудоту багатьма способами, впливаючи місцево на шлунок, кишківник та системно через нервову систему. Антиметаболіти (хіміотерапевтичні препарати), антибіотики, опіоїди та деякі речовини, що діють переважно на ЦНС, зазвичай можуть спричинювати нудоту. Лікуванням цього стану є зниження дози або припинення прийому ліків, що викликають нудоту, підтримуючим та симптоматичним лікуванням є прийом антиблювотних засобів.

Тонкий кишківник

НПЗП-ентеропатії. Зазвичай найбільш визнаною є побічна дія НПЗП у вигляді гастроінтестинальних порушень, включаючи ураження шлунка та дванадцятипалої кишки. Але НПЗП також можуть вражати весь кишківник, як тонкий, так і товстий, хоча НПЗП-ентеропатії є найменш описаними [5]. Поява безпровідної ендоскопічної капсули та ентроскопії підвищила усвідомлення зростання ускладнень саме цих локалізацій. В одному з досліджень група пацієнтів з нормальними базовими показниками при проведенні ендоскопічного дослідження була рандомізована для прийому напроксену 500 мг / омепразолу 20 мг, целекоксибу 200 мг та плацебо. Через два тижні було проведено повторну ендоскопію і виявлено розриви / тріщини слизової оболонки тонкого кишківника у 55 % хворих у групі, яка приймала напроксен / омепразол у порівнянні з 16 % в групі, що приймали целекоксиб ($p = 0,04$) [6]. Це дослідження показує, що інгібітори ЦОГ-2 також спричинювали ураження тонкого кишківника, хоча не так часто у порівнянні з класичними НПЗП. В іншому дослідженні у 71 % хворих з артритом після трьохмісячного прийому НПЗП було виявлено розриви / тріщини слизової оболонки тонкої кишки в порівнянні з 10 % пацієнтів контрольної групи [7]. Таким чином, капсульна ендоскопія виявилась корисною та інформативною для виявлення НПЗП-індукованих ентеропатій. Патогенез НПЗП-індукованих ентеропатій пов'язаний з інгібуванням окисного фосфорилування в ентероцитах, що зазнали первинного пошкоджуючого впливу НПЗП, який потім підсилюється внаслідок ентерогепатичної циркуляції НПЗП [20]. Без ентерогепатичної циркуляції ризик уражень кишківника на фоні прийому НПЗП є мінімальним, та навпаки, прийом НПЗП з ентерогепатичною циркуляцією спричинює тонкокишкову ентеропатію, навіть при парентеральному введенні. Втрата внутрішньоклітинних АТФ призводить до втрати цілісності та збільшення проникності стінки. Додатковими пошкоджуючими факторами є надмірна кількість бактерій та жовчних солей [19]. Таким чином, застосування антибіотиків широкого спектру дії та холестираміну можуть опосередковано захищати від НПЗП-індукованої ентеропатії. Тонкокиш-

кова ентеропатія може ускладнитися прихованою кровотечею та залізодефіцитною анемією, гіпоальбумінемією, гострою кровотечею та перфорацією, мембранозно / перетинчасто-подібними стриктурами та атрофією ворсинок [20].

Мембранозно / перетинчасто-подібні стриктури. Мембранозно / перетинчасто-подібні стриктури вважаються вузько специфічними для НПЗП-ентеропатій. Біля 50 тонких циркулярних складок можуть виникати в слизовій та підслизовій оболонках, особливо в дистальних відділах тонкої кишки, звужуючи їх просвіт. Вони утворюються в результаті зосередження циркулярних складок, що представлені гістологічно як обмежені вогнища фіброзу, пов'язані з м'язовою оболонкою та невеликими змінами слизової оболонки. В групу високого ризику входять пацієнти, що приймають НПЗП у великих дозах [19].

Лікування НПЗП-ентеропатій. Секреція кислоти та підвищена кислотність не впливає на НПЗП-ентеропатію, тому ІПП не використовують для лікування цих уражень або для їх профілактики в подальшому. Ідеальним для лікування є відміна прийому НПЗП та додаткове призначення простагландинів, ребаміпіду, метронідазолу та сульфасалазинів [20].

Товстий кишківник

НПЗП-колонопатія. Частота побічної дії НПЗП на нижні відділи товстого кишківника оцінюється як 0,19 на 100 пацієнтів на рік у хворих на ревматоїдний артрит та 0,23 на 100 пацієнтів на рік у хворих, що страждають на остеоартрит [20]. Виявлено, що частота загрозливих випадків ураження товстого кишківника виявлялась у 0,41 на 100 пацієнтів на рік для рофекоксибу та 0,89 на 100 пацієнтів на рік під час прийому напроксену, вказуючи відносний ризик 0,46 (95 % конфіденційний інтервал: 0,22 – 0,93). У хворих, що приймали НПЗП та інгібітори ЦОГ-2, випадки ускладнень в нижніх відділах ШКТ склали 39-43 % серед всіх зареєстрованих випадків [15]. Діапазон відхилень та патогенні механізми НПЗП-колонопатії подібні до НПЗП-ентеропатії. Клінічні прояви НПЗП-колонопатій включають біль у животі, зміни роботи кишківника, втрату ваги та ускладнення у вигляді фіброзу правої половини кишки, стенозу та перфорації [19]. Лікування зазвичай хірургічне, хоча може застосовуватись і ендоскопічна дилатація стриктур.

Колагеновий та лімфоцитарний коліти. Це форми мікроскопічного коліту, який в нормі візуально при колоноскопії не виявляється, а діагностується гістологічно через випадкові біопсії слизової оболонки товстої кишки. Колагеновий коліт характеризується потовщенням субепітеліальної колагенової пластини, а лімфоцитарний коліт характеризується збільшенням числа внутрішньоепітеліальних лімфоцитів. НПЗП також мають значення у виникненні цих форм колітів [19].

Ішемічний коліт. Ішемічний коліт може бути ме-

дикаментозним ускладненням в результаті васкуліту або судинного спазму. До складу лікарських засобів, що мають відношення до ішемічного коліту, входять алосетрон, група ерготамінів, оральні контрацептиви та кокаїн [15, 19].

Закрепи. Закрепи є побічною дією деяких класів лікарських засобів, включаючи опіати, блокатори кальцієвих каналів, трициклічні антидепресанти та інші препарати, що мають антихолінергічні властивості. Лікування включає заміну на ліки без побічних ефектів у вигляді закрепів та підтримуюче симптоматичне лікування шляхом збільшення в раціоні харчових волокон, споживання рідини та різних типів проносних засобів.

Діарея. Побічна дія ліків є найбільш поширеною причиною неінфекційних діарей. Механізми виникнення діареї включають осмотичний ефект (такий як у магній-вмісних антацидів), стимуляцію кишечника (препарати сени), секреторний ефект (мізопростол) або непрямий вплив через зміну мікрофлори кишечника при антибіотико-асоційованій діарей. Найтяжчою формою антибіотико-асоційованої діареї є псевдомембранозний коліт, причинений колонізацією *Clostridium difficile*, який є визнаним ускладненням антибіотикотерапії. Діагноз виставляється на основі виявлення токсину *C.difficile* в калі та зростання цих бактерій в копрокультурі. При ректороманоскопії виявляються характерні «псевдомембрани», представлені дискретними жовтими бляшками слизової оболонки колоректального відділу кишечника. Лікування включає в себе прийом метронідазолу та перорально ванкоміцину або фідаксоміцину. Також рекомендованим для лікування є призначення пробіотиків або трансплантація фекальної мікробіоти.

Тривалий прийом проносних групи антрахінонів призводять до меланозного коліту у вигляді пігментації слизової оболонки товстої кишки. Інгібітори холінестерази, такі як донепезин, галантамін та ривастигмін, запобігають розпаду ацетилхоліну і використовуються у лікуванні хвороби Альцгеймера. Холінергічна активність цих препаратів призводить до діареї, нудоти та блювання [1]. Орлістат, який є інгібітором кишкової ліпази, використовується для зниження ваги та поліпшення обміну речовин. В результаті його дії та втручання в процеси кишкової абсорбції жиру часто виникає метеоризм та частий рідкий стілець, зменшується рівень жиророзчинних вітамінів [15]. Хіміотерапевтичні засоби також зазвичай викликають діарею та диспепсичні симптоми. Лікування при цьому включає протидіарейні засоби, але особливо корисним є призначення октреотиду [14].

Загострення хронічних запальних захворювань товстої кишки. Загострення хронічних запальних захворювань товстої кишки пов'язані із застосуванням НПЗП, а ризик появи ускладнень також поширюється і на інгібітори ЦОГ-2 [15]. Прояви загострення хронічних запальних захворювань товстої

кишки залежать від їх протяжності, локалізації та тяжкості. До типових симптомів належать судоми, біль в животі по центру, що сприяє розправленню кишечника, мелена, поява слизу та локальний біль в правій здухвинній ділянці.

Таким чином, лікування багатьма медикаментами може бути ускладнене великою кількістю побічних дій, що здатні уражати будь-який відділ ШКТ – від ротової порожнини до анального отвору. Про це необхідно пам'ятати, оглядаючи всіх пацієнтів з такою симптоматикою. Найпростішим засобом курації таких пацієнтів є спроба відміни препарату, що, можливо, призвів до негативного впливу на ШКТ. Оскільки на ринок щорічно виходить велика кількість нових медичних препаратів, можливе виникнення нових побічних ефектів. Тому до виникнення ПЕ медикаментів необхідна особлива увага, а всі побічні дії ліків мають бути занесені в централізовані спеціальні бази даних. Фармацевтичні компанії, що випускають ліки, повинні продовжувати дослідження для знаходження можливих довгострокових ускладнень, які не є очевидними на початкових етапах клінічних випробувань.

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

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

ЛІТЕРАТУРА

1. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease [Text] / J. Birks // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2006. – No. 1. – CD 005593.
2. Chan F.K. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding [Text] / F.K. Chan, J.Y. Ching, L.C. Hung // *N. Engl. J. Med.* – 2005. No. 352. – P. 238-244.
3. Egan L.J. Mechanisms of Drug Toxicity or Intolerance [Text] / L.J. Egan // *Dig Dis.* – 2011. – No. 29. – P. 172-176
4. Eggerath J. Drug-associated gingival enlargement: case report and review of aetiology, management and evidence-based outcomes of treatment [Text] / J. Eggerath, H. English, J.W. Leichter // *J. N. Z. Soc. Periodontol.* – 2005. – No. 88. – P. 7-14.
5. Fortun P.J. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the small intestine [Text] / P.J. Fortun, C.J. Hawkey // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2005. – No. 21. – P. 169-175.
6. Goldstein J.L. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo [Text] / J.L. Goldstein, G.M. Eisen, B. Lewis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2005. – No. 3. – P. 133-141.
7. Graham D.Y. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users [Text] / D.Y. Graham, A.R. Opekun, F.F. Willingham, W.A. Qureshi // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2005. – No. 3. – P. 55-59.
8. Hippisley-Cox J. Risk of adverse gastrointestinal outcomes in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis [Text] / J. Hippisley-Cox, C. Coupland, R. Logan // *Br. Med. J.* – 2005. – No. 331. – P. 1310-1316.
9. Hunt R.H. Myths and facts in the use of anti-inflammatory drugs [Text] / R.H. Hunt, A. Lanas, D.O. Stichetenoth, C. Scarpignato // *Ann Med.* – 2009. – No. 8. – P. 1-16.
10. Lanas A. A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with nonsteroidal anti-inflammatory drug use [Text] / A. Lanas, M.A. Perez-Aisa // *Am. J. Gastroenterol.* – 2005. – No. 100. – P. 1685-1693.
11. Lanza F.L. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications [Text] / F.L. Lanza, F.K. Chan, E.M. Quigley // *Am J Gastroenterol.* – 2009. – No. 104. – P. 728-738.
12. Lin M. S. Risk estimates for drugs suspected of being associated with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a case-control study [Text] / M.S. Lin, Y.S. Dai, R.F. Pwu [et. al] // *Int. Med. J.* – 2005. – No. 35. – P. 188-190.
13. Papatheodoridis G.V. Effects of Helicobacter pylori and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on peptic ulcer disease: a systematic review [Text] / G.V. Papatheodoridis, S. Sougioultzis, A.J. Archimandritis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2006. – No. 4. – P. 130-142.
14. Price AB. Pathology of drug-associated gastrointestinal disease [Text] / A.B. Price // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2005. – No. 56. – P. 477-482.
15. Rupert W.L. Drug-induced side effects affecting the gastrointestinal tract [Text] / W.L. Rupert, K.L. Leong & Francis // *Expert Opin. Drug Saf.* – 2006. – Vol. 5, No. 4. – P. 234-239.
16. Saaden CE. Chemotherapy- and radiotherapy-induced oral mucositis: review of preventive strategies and treatment [Text] / C.E. Saaden // *Pharmacotherapy.* – 2005. – No. 25. – P. 540-554.
17. Scarpignato C. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-related injury to the gastrointestinal tract: clinical picture, pathogenesis, and prevention [Text] / C. Scarpignato, R.H. Hunt // *Gastroenterol Clin North Am.* – 2010. – No. 39. – P. 433-464.
18. Scheiman J.M. Prevention of ulcers by esomepra-

- zole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors [Text] / J.M. Scheiman, N.D. Yeomans, N.J. Talley [et al] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – No. 101. – P. 1-110.
19. Thieffn G. Toxic effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on the small bowel, colon, and rectum [Text] / G. Thieffn, L. Beaugerie // *Joint Bone Spine.* – 2005. – No. 72. – P. 286-294.
20. Wallace J.L. NSAID gastropathy and enteropathy: distinct pathogenesis likely necessitates distinct prevention strategies [Text] / J.L. Wallace // *The British Journal of Pharmacology.* – 2012. – Vol. 165. – No. 1. – P. 67-74.
21. Yeomans N.D. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin [Text] / N.D. Yeomans, A.I. Lanas, N.J. Talley [et al]. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005. – No. 22. – P. 795-801.

Отримано: 09.04.15.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ РАЗНЫХ МЕДИКАМЕНТОВ НА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЙ ТРАКТ

С.М.Ткач, Л.А.Онищук, А.П.Балабанцева, Ю.В.Чичула

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев, Украина

Резюме. В статье приведены современные данные относительно побочных эффектов разных медикаментов на разные отделы желудочно-кишечного тракта – от ротовой полости до толстой кишки. Сделан вывод, что наиболее часто побочные токсические эффекты на желудочно-кишечный тракт вызывают нестероидные противовоспалительные препараты и аспирин. Эти побочные эффекты можно в значительной мере предупредить путем применения ингибиторов протонной помпы, эрадикацией инфекции *Helicobacter pylori* или заменой традиционных нестероидных противовоспалительных препаратов селективными ингибиторами циклооксигеназы-2.

Ключевые слова: гипертрофия дёсен, эзофагит, рефлюкс, диспепсия, гастропатия, тошнота, энтеропатия, стриктуры, колонопатия, колит, запор, диарея.

ADVERSE EFFECTS OF DIFFERENT DRUGS ON THE GASTROINTESTINAL TRACT

S.Tkach, L.Onischuk, A.Balabanceva, Y.Chychula

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Abstract. With the ever growing armamentarium of pharmacological agents, the gastrointestinal drug-induced side effects of dyspepsia, nausea, vomiting, diarrhoea and constipation are increasingly observed. They are often self-limiting and without serious sequelae, whereas drug-induced mucosal ulceration manifested by gastrointestinal haemorrhage, stricture and perforation is of greater concern. These complications are mainly attributed to NSAIDs and aspirin, which can damage the mucosa anywhere along the gastrointestinal tract. These iatrogenic serious side-effects can be reduced with co-prescription of a proton pump inhibitor, substitution of a COX-2 inhibitor and eradication of *Helicobacter pylori* when the bacterium is present. Other recognizable gastrointestinal complications include small intestinal diaphragm, microscopic colitis, a range of hepatotoxic effects and pancreatitis. The introduction of new classes of drugs has resulted in new adverse effects that require consideration in patients with gastroenterological symptoms. These include pill-induced oesophagitis caused by bisphosphonates as well as ischaemic colitis related to serotonin antagonists. In the present study the authors review the literature on drug-induced gastrointestinal complications and introduce the pertinent management issues relevant to clinical practice.

With an ever increasing array of novel chemical compounds and translational research, more new drugs are being developed. When marketed, there may not have been adequate clinical exposure or enough follow-up time necessary to recognize important drug-induced complications. The increasing complexity of agents has also resulted in greater side effect profiles and risk of drug interactions from polypharmacy. On average, unwell patients are receiving more drugs, corresponding to increasing likelihood of adverse reactions. The availability of over-the-counter drugs and use of poorly regulated complementary alternative medicines add to the complexity of identifying the culprit agent. The gastrointestinal drug side-effects, especially those caused by NSAIDs and low-dose aspirin, are common and may result in variable morbidity that ranges from nausea and dyspepsia, to life-threatening conditions due to the development of complicated gastroduodenal ulcers. Furthermore, drug adverse effects add to the direct and indirect cost of the healthcare system. This article focuses on the drug-induced adverse reactions on the gastrointestinal lumen. An estimated three-quarter of a million people are injured or die in hospitals each year from adverse drug events. Aspirin, NSAIDs, analgesics, digoxin, anticoagulants, diuretics, antimicrobials, glucocorticoids, antineoplastics and hypoglycaemic agents account for 90% of reactions. The diagnosis of a drug-induced gastrointestinal side effect is often made clinically. The introduction of the drug is temporally associated with the adverse reaction, which resolves on cessation of the drug, and the symptom may recur if rechallenged. At times the temporal relationship between the drug and the pathology may not be obvious and this explains why iatrogenic drug-induced disease is commonly missed. The adverse reactions of drugs in the gastrointestinal tract are varied and are divided here into the locations along the gastrointestinal tract of the greatest effect. The same offending agent commonly affects different parts of the digestive system.

Key words: gingival hypertrophy, esophagitis, reflux, indigestion, gastropathy, nausea, enteropathy, stricture, colonopathy, colitis, constipation, diarrhea.

ЗНАЧЕННЯ ЕНТЕРОВІРУСІВ У СЕРЦЕВО-СУДИННІЙ ПАТОЛОГІЇ

Н. Г. Андрюшкова

*Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна
andriushkovan@ya.ru*

Резюме. У публікації аналізуються напрацювання вітчизняних та зарубіжних науковців щодо встановлення етіологічного зв'язку ентеровірусних інфекцій з серцево-судинною патологією. На сучасному етапі вивчення вірусів значно розширилось уявлення про етіологічну роль вірусів у серцево-судинних захворюваннях людини. На особливу увагу в цьому заслуговують ентеровіруси. Проведений аналіз дає підстави припустити зв'язок між ентеровірусними інфекціями (Коксаки В) та серцево-судинною патологією. Доведена необхідність проведення диференційної діагностики між інфекційною та неінфекційною патологією з використанням сучасних методів діагностики ентеровірусних інфекцій. Тому вивчення ролі ентеровірусів у серцево-судинній патології вбачається перспективним.

Ключові слова: ентеровіруси, віруси Коксаки В, серцево-судинні захворювання.

Ентеровіруси відіграють важливу роль у патології людини, оскільки мають поліорганний тропізм і викликають ряд різноманітних захворювань (міокардити, перикардити, дилатативна кардіоміопатія, юнацький діабет тощо). Розширення вірусологічних досліджень при діагностиці серцево-судинних захворювань визнало причетними до них ряд вірусів, зокрема, ентеровіруси групи Коксаки В. Тому питання вивчення ролі ентеровірусів у судинній патології людини є актуальним.

Метою даного дослідження було узагальнити дані вітчизняних та зарубіжних науковців щодо встановлення етіологічного зв'язку між ентеровірусними інфекціями та серцево-судинною патологією.

Ентеровіруси – дуже дрібні (20-30 нм у діаметрі) двадцятигранні віруси, в яких відсутня суперкапсидна оболонка. Їх геном складається з односпіральної

нитки РНК. Стійкі при температурі 37°C, вони можуть зберігатись протягом 50-65 діб, гинуть під дією ультрафіолетового випромінювання та при висушуванні. Віруси швидко руйнуються розчинами йоду, 0,3 % формальдегіду, хлору в концентрації 0,3-0,5 мг/л. Стійкі до ефіру, жовчі, а також до кислот і лугів (у діапазоні рН від 3 до 10) [14].

Ентеровіруси віднесені до роду *Enterovirus*, родини *Picornaviridae*. **Рід ентеровірусів включає численну групу вірусів, до якого належать віруси поліомієліту, віруси Коксаки А і В, віруси ЕСНО, ентеровіруси 68, 69, 70, 71 та деякі ін.** Згідно із сучасною класифікацією вірусів, яка базується на критеріях про спільність геномних характеристик, у рід *Enterovirus* увійшли віруси поліомієліту та 4 групи неполіомієлітних ентеровірусів людини (А, В, С, D) (табл. 1) [14]. Кожна з груп включає певну кількість

Таблиця 1

Віруси родини *Picornaviridae*, роду *Enterovirus*

Вид		Серотип
Поліовіруси		1-3
Неполіомієлітні віруси	Група А	16 (Коксаки А 2-8, 10, 12, 14, 16; ентеровіруси 71, 76, 89-91)
	Група В	41 (Коксаки В1-6, Коксаки А9; ЕСНО 1-7, 9, 11-21, 24-27, 29-33; ентеровіруси 69, 73-75, 77, 78)
	Група С	11 (Коксаки А1, 11, 13, 15, 17-22, 78)
	Група D	Людини – 2 (ентеровіруси 68, 70); мавп – 20; великої рогатої худоби – 2; ентеровірус свиней А-1; ентеровірус свиней В-2
Некласифіковані		Понад 20

Рецензент: проф. Яременко О.Б.

серотипів, при цьому кількість серотипів продовжує зростати.

Таким чином, рід *Enterovirus* включає в себе біля 100 небезпечних для людини вірусів. Вони широко розповсюджені на Земній кулі та високостійкі до дії на них фізико-хімічних факторів.

Щодо епідеміологічних аспектів захворювання, які спричинені ентеровірусними інфекціями, з'ясовується наступне: виражена сезонність захворювання (літо-осінь); механізм передачі може бути фекально-оральний, реалізується харчовим, водним та контактно-побутовим шляхами [2]. Рідше інфекція передається повітряно-крапельно та трансплацентарно [11]. Мабуть, крапельне потрапляння вірусу до дихальних шляхів людини супроводжується подальшим заносом збудника до ротоглотки, де вже після ковтання він потрапляє в свою екологічну нішу – кишківник – і звідти починається розвиток інфекційного процесу [4]. Також важливою епідеміологічною особливістю ентеровірусів встановлено так зване «здорове вірусоносійство» з довготривалим (приблизно декілька тижнів) виділенням збудника в зовнішнє середовище, що постійно обумовлює виникнення спорадичних захворювань і спалахи масових інфекцій. Цікавою та характерною властивістю ентеровірусів є їх персистенція в організмі людини. В результаті численних досліджень рядом вчених було доведено справедливості положення щодо довготривалого перебування в лімфатичній системі вірусів Коксаки В [14]. За цими причинами ентеровіруси разом з вірусами грипу є найчастішою причиною госпітальної інфекції [4].

Реплікація ентеровірусів відбувається в епітеліальних клітинах та лімфатичних утвореннях верхніх дихальних шляхів і кишківника. В подальшому віруси гематогенним шляхом досягають різних органів та систем, уражаючи їх. У такий спосіб спостерігається ураження нервової системи, серцево-судинної системи, органів зору, слизової оболонки рота, ендокринних органів. Більшість випадків ентеровірусних інфекцій перебігає без симптомів, можливі клінічні прояви у вигляді застудних захворювань, нерідко з кишковим синдромом. Доведено, що один і той самий серотип ентеровірусу здатний викликати різноманітні клінічні форми захворювання [2, 5, 7, 14]. Отже, ентеровірусам притаманний поліорганный тропізм.

Розширення вірусологічних досліджень в останні роки засвідчило, що ентеровіруси є не тільки етіологічними чинниками інфекційних процесів, а й мають етіопатогенетичний зв'язок при захворюваннях, які раніше вважались неінфекційними. Була доведена участь вірусів Коксаки А і В та асоціацій із двома-чотирма серотипами Коксаки А і В у патогенезі багатьох неінфекційних захворювань: інфаркту міокарда, міокардиту, перикардиту, ділятаційної кардіоміопатії, атеросклерозу, юнацького діабету,

панкреатиту, нефриту, гепатиту, дерматоміозиту, псоріазу та ін. [2, 7].

Вивчаючи етіологічну роль ентеровірусів у серцево-судинній патології, не можна ігнорувати те, що ентеровіруси поширені повсюди і супроводжують людину протягом всього життя; ентеровіруси здатні до тривалої персистенції в організмі людини та патогенні для людини.

На сучасному етапі вивчення вірусів значно розширилось уявлення про етіологічну роль вірусів у серцево-судинних захворюваннях людини. На особливу увагу в цьому заслуговують ентеровіруси [8].

Відомо, що ентеровіруси володіють вираженим тропізмом до тканин серця та постійно інфікують клітини серцевого м'яза і клітини ендотелію судин (зокрема, ентеровіруси Коксаки В). Спочатку у цих клітинах розвиваються альтернативно-деструктивні процеси, обумовлені прямою цитопатичною дією вірусу. В подальшому виникає вірусіндуковане запалення з формуванням міо-, ендо-, епікардиту, дифузного кардіосклерозу, що проявляється поширеною інфільтрацією сполучної тканини плазмоцитами та ретикулоцитами (еозинофільними та нейтрофільними гранулоцитами) і лімфоцитами, а також набряком інтерстиціальної тканини, що надалі призводить до розвитку ділятаційної кардіоміопатії і навіть до клапанних вад серця. Експериментально доведено, що у тварин, яких інфікували Коксаки В вірусами, спостерігались інтенсивно проліферуючий міокардіофіброз, гіпертрофічні та дистрофічні зміни в міокарді [1, 10]. Враховуючи вище зазначені наслідки, можна припустити, що ентеровіруси відіграють суттєву роль в розвитку атеросклерозу, гострого коронарного синдрому та інфаркту міокарда [13].

Вчені багатьох країн світу доводять, що найбільш частою причиною міокардитів є вірусна інфекція, зокрема – ентеровіруси. При ентеровірусних інфекціях відбувається пошкодження клітин міокарду одночасно під впливом декількох механізмів. Стадія віремії зазвичай продовжується приблизно від 1 до 3 діб, на цій стадії захворювання вірус виявляється не тільки в плазмі крові, а й у різних клітинах організму. Реплікація вірусу відбувається в ендотелії, у меншій мірі в клітинах селезінки, печінки, підшлункової залози, серця і навіть у В-лімфоцитах. Процес проникнення до клітини забезпечується його зв'язуванням із специфічними молекулами: CAR (*Coxsackievirus/adenovirus receptor*) та DAF (*decay-accelerating factor* – фактор прискореного розпаду). Після того, як вірус проникне до клітини, його нуклеїнова кислота (НК) використовується як матриця для транскрипції та трансляції. Відбувається формування нових вірусних НК та поліпротеїнів, які в результаті процесингу перетворюються на індивідуальні структурні та неструктурні білки під впливом ряду вірусних протеаз. Ці ж протеази забезпечують вихід віріонів з клітини за рахунок модифікації та зміни проникненості клі-

тинної мембрани. Незважаючи на значний прогрес в науці, багато питань залишаються нез'ясованими до наших днів. Відомо, що ентеровірусна НК в міокарді та специфічні противірусні антитіла, які циркулюють в крові, виявляють у здорових людей, проте реплікація ентеровірусів у кардіоміоцитах відбувається і без розвитку міокардиту. Визначальними для виникнення міокардиту є властивості штаму вірусу – його кардіотропність і особливо кардіовірулентність (здатність викликати міокардит). Захворювання розвивається лише в тому випадку, коли до міокарду потрапляє кардіовірулентний штам вірусу. В наш час відомо, що кардіовірулентність вірусу може бути генетично закодованою властивістю. Мутації чи видалення певних ділянок різко послаблюють вірулентність вірусів [6, 10, 15].

Рядом досліджень доведено, що ентеровіруси Коксакі В є етіологічним фактором нестабільної стенокардії та міокардиту [6], це підтверджувалось ізоляцією даних вірусів при міокардіобіопсії та в рідині перикарду певних хворих (вірусологічні та серологічні результати досліджень порівнювали з клінічними проявами, що характерні для міокардитів, та патологоанатомічними змінами). Це обумовлено здатністю Коксакі В вірусів індукувати пошкодження епітелію судин та призводити до розвитку атеросклерозу при атеросклерозі.

При вивченні ревматичних пороків серця та ентеровірусних інфекцій (на матеріалі від 1086 прооперованих хворих) було проведено ряд досліджень, в тому числі серологічні та генетичні. Були зроблені наступні висновки: реплікація ентеровірусів проходить в ендотеліоцитах, фібробластах, міофібробластах та в гладком'язових клітинах з пригніченням функцій ендотелію (під дією ентеровірусів) при всіх випадках активного ревматизму [12].

У обстежених новонароджених дітей та дітей до року з різною серцевою патологією, з усіх вірусів, що були виділені, переважали ентеровіруси Коксакі, з меншою частотою виявлялись віруси грипу, цитомегаловіруси, простого герпесу, а також у більшості хворих мала місце змішана інфекція. Виявлена абсолютна залежність тяжкості ураження серця від активності вірусної інфекції [11].

Вчені отримали дані, що достовірно свідчать про участь ентеровірусних інфекцій в етіопатогенезі гострого коронарного синдрому та його ускладнень. Ентеровірусні антигени прижиттєво виявляли в сироватці 102 (49 %) із 208 пацієнтів з гострим коронарним синдромом: у 20 (10 %) із 48 хворих з неускладненим інфарктом міокарду, у 68 (32 %) із 133 пацієнтів з ускладненим інфарктом міокарду та у 14 (7 %) із 27 хворих на нестабільну стенокардію. При цьому виділялись наступні антигени вірусів: Коксакі В5 в 67 випадках, що склало 65,7 %, ЕСНО в 32 випадках (31,3 %) та інші ентеровіруси в 3 випадках (3 %) [13].

Етіопатогенетичний зв'язок Коксакі В вірусної інфекції із серцево-судинними захворюваннями протягом багатьох років вивчається на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології НМУ імені О.О. Богомольця (м. Київ).

Доведено можливу етіологічну роль вірусної інфекції в дилатаційній кардіоміопатії. За допомогою імунологічних методів було з'ясовано значне підвищення титрів антитіл, які нейтралізували віруси Коксакі В [3].

Встановлена причетність Коксакі В вірусної інфекції та імунопатогенетичні зміни при різних формах ішемічної хвороби серця [3]. Було досліджено вплив вірусів Коксакі В на вміст жирних кислот у мембранах клітин *in vitro*, оцінено ліпідомодельюючі ефекти Коксакі В вірусів. При взаємодії з клітинами ці ефекти забезпечували створення зручних умов для проникнення вірусів до клітин за рахунок збільшення плинності мембран, завдяки підвищенню рівня суми поліненасичених жирних кислот. Найбільш виразно ліпідомодельююча дія проявляється у вірусів Коксакі В2, Коксакі В3, які, за даними літератури, є максимально кардіотропними та кардіовірулентними. Натомість, атерогенний та ангіотропний вплив проявляється у вірусів Коксакі В4. Зміни ліпідного метаболізму у хворих на нестабільну стенокардію на фоні Коксакі В вірусної інфекції та їх терапевтична корекція.

Рядом вчених доведена необхідність проведення диференціальної діагностики між інфекційними та неінфекційними патологіями з використанням сучасних методів діагностики ентеровірусних інфекцій. У тому числі було доведено, що застосування противірусної терапії та застосування імуноглобулінів, з урахуванням етіологічного фактору, призводить до більш ефективного лікування хворих на серцево-судинну патологію [5, 9, 10].

З урахуванням викладеного, вбачається перспективним продовжити вивчення зазначеного припущення – причетності ентеровірусів до серцево-судинної патології. Тому проведення відповідних вірусологічних досліджень, спрямованих на виявлення ентеровірусів як фактора ризику, що впливає на прогресування серцево-судинних захворювань, є необхідним для впровадження корекції лікування та профілактичних заходів даної патології.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприятися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

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

ЛІТЕРАТУРА

1. Амвросьева Т. В. Энтеровирусные инфекции сердца у больных миокардитами и кардиомиопатиями [Текст] / Т. В. Амвросьева // Вестні НАН Беларусі. – 2004. – № 3. – С. 73-79.
2. Амвросьева Т. В. Вспышка энтеровирусной инфекции в Витебске в условиях загрязнения питьевой воды энтеровирусами [Текст] / Т. В. Амвросьева, З. Ф. Богущ, О. Н. Казинец и др. // Вопросы вирусологии. – 2004. – № 1. – С. 30-34.
3. Андриюшкова Н. Г. Можливий етіопатогенетичний зв'язок між Коксакі В вірусною інфекцією та гострим порушенням мозкового кровообігу / Н. Г. Андриюшкова [Текст] // Актуальные проблемы медицины и биологии. Киев. – 2007. – № 1 (34). – С. 88-97.
4. Анохин В. А. Энтеровирусные инфекции: современные особенности / В. А. Анохин, А. М. Сабитов, И. С. Кравченко, Т. М. Мартинова [Текст] // Практическая медицина. Педиатрия. – 2014. – № 09 (85). – С. 58-67.
5. Бондаренко А. Л. Клинические проявления энтеровирусной инфекции у взрослых на современном этапе [Текст] / А. Л. Бондаренко, С. В. Аббасова, Е. Г. Тихомолова, Е. А. Фурсова // Вятский медицинский вестник. – 2012. – № 1. – С. 9-13.
6. Бондаренко В. І. Сучасні погляди на роль ентеровірусів у патології серцево-судинної системи [Текст] / В. І. Бондаренко, В. І. Задорожна, Н. Л. Зубкова [та ін.] // Профілактична медицина. – 2008. – № 3. – С. 57-62.
7. Ботвиньев В. В., Намазова-Баранова Л. С., Гордеева О. Б. Современные возможности диагностики, профилактики и лечения энтеровирусной инфекции Коксаки у детей [Текст] / В. В. Ботвиньев, Л. С. Намазова-Баранова, О. Б. Гордеева // Педиатрическая фармакология. – 2012. – Т. 9, № 3. – С. 40-44.
8. Воронель В. Л. Энтеровирус и острый период инфаркта миокарда [Текст] / В. Л. Воронель, В. Я. Плоткин, В. Ф. Павловский [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2006. – № 4. – С. 11-16.
9. Кишкурно Е. П. Энтеровирусная инфекция у детей: клиника, диагностика, подходы к терапии [Текст] / Е. П. Кишкурно, Т. В. Амвросьева // Медицина неотложных состояний. – 2007. – № 2 (9). – С. 27-31.
10. Коваленко В. Н. Миокардит и дилатационная кардиомиопатия: проблемы диагностики и лечение [Текст] / В. Н. Коваленко // Украинский кардиологический журнал. – 2004. – №1. – С. 12-20.
11. Мекенбаев Р. Т. Состояние сердечно-сосудистой системы у новорожденных и детей раннего возраста с ВПС, перенесших хроническую внутриутробную и / или перинатальную гипоксию [Текст] / Р. Т. Мекенбаев, А. Ж. Тлепова // Клиническая медицина Казахстана. – 2013. – № 3 (29). – С. 21-25.
12. Митрофанова Л. Б. Ревматические пороки сердца и энтеровирусы / Л. Б. Митрофанова, Е. В. Шляхто, Г. Б. Ковальский [Электронный ресурс] // Российский кардиологический журнал. – 2005. – № 5. : <http://cardio.mtdi.ru/6650509a.htm>.
13. Плоткин В. Я. Энтеровирусы и острый коронарный синдром [Текст] / В. Я. Плоткин, В. Л. Воронель, М. А. Тимошина [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2009. – № 3. – С. 38-44.
14. Ширококов В. П. Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія: підручник [Текст] / В. П. Ширококов. – Вінниця: Нова книга, 2011. – 952 с.
15. Andreas E. Z. N- and 6-O-Sulfated Heparan Sulfates Mediate Internalization of Coxsackievirus B 3 Variant PD into CHO-K1 Cells [Text] / E. Z. Andreas, J. Birgit, E. Hammerschmidt, P. Wutzler, M. Schmidtke // Journal of Virology. – 2006. – Vol. 80. – № 13. – P. 6629-6636.

Отримано: 30.05.15.

ЗНАЧЕНИЕ ЭНТЕРОВИРУСОВ В СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

Андриюшкова Н.Г.

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев, Украина

В данной публикации изучаются работы отечественных и зарубежных ученых в сфере установления этиологической связи между энтеровирусными инфекциями и сердечно-сосудистой патологией. На современном этапе изучения вирусов значительно расширилось представление о этиологической роли вирусов при сердечно-сосудистых заболеваниях у людей. Проведенный анализ дает основания предположить связь между энтеровирусными инфекциями (Коксаки В) и сердечно-сосудистой патологией. Доказана необходимость проведения дифференциальной диагностики между инфекционной и неин-

фекционной патологией с использованием современных методов диагностики энтеровирусных инфекций. Поэтому изучение роли энтеровирусов в сердечно-сосудистой патологии представляется перспективным.

Ключевые слова: энтеровирусы, вирусы Коксаки В, сердечно-сосудистые заболевания.

ENTEROVIRUSES ROLE IN CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

Andriushkova N.

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Actuality. Enteroviruses play an important role in the human pathology because they have a poly-organic tropism and they cause a lot of different diseases (myocarditis, pericarditis, dilated cardiomyopathy, juvenile-onset diabetes etc.).

The expansion of the virology investigations at the cardio-vascular diseases exploration revealed that these diseases are caused by several viruses including enteroviruses of the Coxsackie B group. That's why the issues related to investigation of the Enteroviruses role in the human vascular pathology remain urgent.

Aim. The objective of this investigation was to generalize the data of domestic and foreign scientists on assignment of the etiological connection between the Enteroviruses infections and the cardiovascular pathology.

Methods. Biblio-semantic method.

Results. The expansion of the Enteroviruses investigations during the last years proved that Enteroviruses are not only the etiological reasons for the infective processes but have also etiopatogenetical link with diseases earlier considered as non-infective. The Coxsackie A and B viruses participation as well as participation of associations of the Coxsackie A and B serotypes from two up to four units was proved as a real cause for pathogenesis of non-infective diseases such as myocardial infarction, myocarditis, pericarditis, dilated cardiomyopathy, atherosclerosis, juvenile-onset diabetes, pancreatitis, jade, hepatitis, dermatomyositis, psoriasis etc.

The analysis gives grounds for hypothesis of possible links between the Enteroviruses (Coxsackie B) infection and the cardiovascular diseases.

Several scientists have proved the necessity of the differential diagnostics between infective and non-infective pathologies using modern methods of the Enteroviruses infections diagnostics.

Conclusions. The investigation of the abovementioned hypothesis on the existence of links between the Enteroviruses infection and the cardiovascular pathology is considered as a prospective direction.

Key words: Enteroviruses, Coxsackie B viruses, cardiovascular diseases.

**ЯВОРСЬКА ОЛЕНА СТАНІСЛАВІВНА
(до 100-річчя від дня народження)**

В славетній когорті видатних стоматологів-науковців України особливе місце посідає ім'я одного з фундаторів нейростоматології – доктора медичних наук Яворської Олени Станіславівни (1914-2009).

Народилася О.С. Яворська 7 травня 1914 року на Україні в м. Сміла Черкаського повіту в освіченій польській родині. У 1928 р. вступила до Вінницького медичного технікуму, у 1931 р. – до Київського стоматологічного інституту. У 1937 р. О.С. Яворська закінчила інститут з відзнакою і була залишена в аспірантурі на кафедрі терапевтичної стоматології, якою завідував професор Л.А. Білейкін.

А далі була війна, евакуація до м. Петровськ Саратовської області, де працювала лікарем у місцевому евакогоспіталі. За значний внесок у порятунок бійців під час Великої Вітчизняної війни Олену Станіславівну нагороджено 12 Урядовими медалями.

У 1946 р. О.С. Яворська приїхала в Київський стоматологічний інститут, де її прийняли на посаду асистента. У 1955 р. захистила кандидатську дисертацію на тему «Біологічний метод лікування пульпітів», в якій вперше науково обґрунтувала можливість збереження живої пульпи при її запаленні. У результаті дослідження даної проблеми видана монографія «Пульпіти» (1964 р.), яка протягом кількох десятиріч була настільною книгою студентів і практичних лікарів колишнього СРСР. А клініка пульпіту, описана у монографії, є класикою терапевтичної стоматології.

У 1957-2004 рр. О.С. Яворська працювала доцентом кафедри, відповідала за лікувальну роботу. А ще – протягом 30 років керувала науковим студентським гуртком. Довгий час була членом спільки культурних зв'язків вітчизняних лікарів із зарубіжними країнами та республіками колишнього СРСР.

З 1961 р. професійні інтереси О.С. Яворської спрямовані на вирішення однієї з найскладніших проблем медицини – нейростоматології. Для цього вона закінчила дворічні курси невропатологів.

Клінічні спостереження та експериментальні дослідження дали їй можливість розкрити і класифікувати анатомічну локалізацію больових синдромів голови та шиї, вивчити симптоматику, патогенез та розробити методику діагностики й лікування глоссодинії, а в 1973 році – захистити докторську дисертацію з цієї проблеми. Нейростоматології О.С. Яворська присвятила 48 наукових праць, виступи на двох Українських Республіканських з'їздах (в Одесі та Донецьку), а також на засіданні ВООЗ у м. Херсоні.

На базі кафедри терапевтичної стоматології НМУ О.С. Яворська, за підтримки професора М.Ф. Данилевського, організувала групу нейростоматології, яку очолювала 20 років. За час існування науково-дослідницької групи, окрім докторської, було захищено ще 3 кандидатські дисертації, надруковано понад 100 наукових статей. Всього перу О.С. Яворської належать 3 монографії та майже 200 наукових



публікацій. У 1999 р. отримала авторське свідоцтво на «Вісцero-рефлекторний стовбурний синдром – синдром Яворської (глоссодинія)».

Впродовж 20 останніх років життя доцент О.С. Яворська боролася за створення нейростоматологічного центру, де хворим надавалася б кваліфікована допомога, а всі спеціалізовані дослідження проводилися на місці. Центр міг би також проводити підготовку обласних спеціалістів, викладачів нейростоматології для стоматфакультетів усіх медичних вузів України. Та мрію за життя здійснити не вдалося.

За видатні професійні заслуги О.С. Яворська нагороджена багатьма державними нагородами та відзнаками. Вона – Відмінник охорони здоров'я, Ветеран праці, Почесний член Асоціації стоматологів України. За заслуги у галузі стоматології доцент О.С. Яворська – одна з небагатьох вчених-стоматологів – нагороджена золотим нагрудним знаком Асоціації стоматологів України. Вона пропрацювала на кафедрі терапевтичної стоматології (нині Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця) 67 з 95 років славної історії кафедри.

Світла пам'ять про О.С. Яворську – Людину, Лікаря, Вченого – трепетно зберігається у серцях її численних колег, учнів та пацієнтів.

*Печковський К. Є., к.мед.н.,
асистент кафедри терапевтичної
стоматології НМУ імені О.О. Богомольця*

Правила для авторів

Приймаються статті українською, російською, англійською мовами за напрямками:

- Теоретична медицина
- Клінічна медицина
- Профілактична медицина
- Огляд літератури
- Хроніка

Послідовність розміщення матеріалу статті наступна:

- УДК
- Назва статті
- Прізвища та ініціали авторів
- Назва установи, в якій працюють автори, місто, країна
- Текст статті
- Список використаних джерел
- Резюме до 1 стор. українською, російською та англійською мовами. Резюме повинно бути структурованим (актуальність, ціль, методи, результати, висновки). До резюме додають ключові слова. У резюме не бажано використовувати скорочення.

Текст оригінальної статті повинен мати наступні підрозділи: актуальність, ціль, матеріали та методи, результати дослідження та їх обговорення, висновки.

Стаття повинна бути надрукована через півтори інтервали, гарнітурою "Times New Roman", 14 пунктів, з полями зліва – 3 см, справа – 1 см, зверху і знизу – 1,5 см.

Обсяг експериментальної статті (з малюнками, таблицями) 10-15 стор., огляду літератури – до 20 стор.

У списку літератури джерела наводяться за алфавітом – спочатку кирилицею, потім – латиницею. В оригінальних статтях рекомендовано до 15 джерел, в оглядах літератури – до 40 джерел. Посилання бажано на літературу не старіше 5-10 років.

У посиланнях на книгу слід указати прізвище та ініціали авторів, назву книги (якщо чотири і більше авторів – назву книги, а потім за косою рисою – ініціали та прізвища авторів), місто, видавництво, рік видання, загальну кількість сторінок; у посиланнях на статтю – прізвище та ініціали авторів, назву статті, назву журналу або збірника наукових праць, рік, номер (том, випуск), сторінки; у посиланнях на автореферат дисертації – прізвище та ініціали автора, назву автореферату, місто, рік видання, загальну кількість сторінок.

В редакції здійснюється рецензування і редагування статті.

До статті треба додати відомості про авторів (прізвища, ім'я, по-батькові, посаду, вчене звання, пошту і електронну адресу, номери телефонів для спілкування), вказати джерело фінансування і конфлікт інтересів.

Статтю надсилати в електронному варіанті і на паперовому носії.

Рукописи редакція не повертає.

Адреса редакції: 01601, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, редколегія журналу «Медична наука України», професору Пановій Тетяні Іванівні.

Тел. моб.: 095-244-27-26

e-mail: journal@nmu.ua