

# АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ТРАНСПОРТНОЇ МЕДИЦИНИ:

навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ

Засновники: Український науково-дослідний інститут медицини транспорту Міністерства охорони здоров'я України та Фізико-хімічний інститут ім. О.В.Богатського Національної Академії наук України

№ 3 (49), 2017 р.

Заснований у серпні 2005 р.



Головний редактор  
Науковий редактор

д.м.н. А.І.Гоженко  
д.м.н. Л.М.Шафран

The editor-in-chief  
The scientific editor

A.I.Gozenko  
L.M.Shafran

### Редакційна колегія

Л.В.Басалаєва, д.м.н. Є.П.Белобров, д.м.н. В.С.Белокриницький, Д.В.Большой (відповідальний секретар), д.м.н. В.С.Гойдик, д.б.н. М.Я.Головенко, д.м.н. О.В.Горша, В.М.Євстаф'єв, Т.Л.Лебедева, д.м.н. В.О.Лісобеєв, д.б.н. І.А.Кравченко, д.м.н. Б.А.Насібуллін, Б.В.Панов, д.б.н. Н.Ф.Петренко, д.б.н. О.Г.Пихтєєва, д.б.н. Е.М.Псядло, Д.П.Тимошина

### Editorial board

L.V.Basalaeva, E.P.Belobrov, V.S.Belokrinitkiy, D.V.Bolshoy (the responsible secretary), V.S.Gojdyk, M.J.Golovenko, O.V.Gorsha, V.M.Evstafjev, T.L. Lebedeva, V.A.Lisobey, I.A.Kravchenko, B.A.Nasibullin, B.V.Panov, N.F.Petrenko, E.G.Pykhteyeva, E.M.Psiadlo, D.P.Timoshina

### Склад наукової редакційної ради:

С.А.Андронаті (Україна), В.П.Антонович (Україна), К.Д.Бабов (Україна), Л.І.Власик (Україна), М.Р.Гжеготський (Україна), В.А.Голіков (Україна), М.Я.Головенко (Україна), Ю.І.Губський (Україна), В.М.Запорожан (Україна), В.О.Капцов (Росія), Л.А.Ковалевська (Україна), М.О.Колесник (Україна), Р.Ольшанський (Польща), А.Є.Поляков (Україна), М.Г.Проданчук (Україна), І.В.Сергета (Україна), Х.Саарні (Фінляндія), А.М.Сердюк (Україна), А.В.Скальний (Росія), Д.Г.Ставрев (Болгарія), І.Твардовська (Польща), І.М.Трахтенберг (Україна), Ш.Хан (США), А.З.Цфасман (Росія), К.Ш.Шайсултанов (Казакстан), К.О.Шаріпов (Казакстан), К.Шрамм (Німеччина), В.В.Шухтін (Україна), О.П.Яворівський (Україна)

### Structure of scientific editorial council:

S.A.Andronati (Ukraine), V.P.Antonovich (Ukraine), K.D.Babov (Ukraine), L.I.Vlasik (Ukraine), M.R.Gzhegotsky (Ukraine), V.A.Golikov (Ukraine), M.Ya.Golovenko (Ukraine), Yu.I.Gubsky (Ukraine), V.M.Zaporozhan (Ukraine), V.O.Kaptsov (Russia), L.A.Kovalevskaya (Ukraine), M.O.Kolesnik (Ukraine), R.Olszanski (Poland), A.E.Poljakov (Ukraine), M.G.Prodanchuk (Ukraine), I.V.Sergeta (Ukraine), H.Saarni (Finland), A.M.Serdjuk (Ukraine), A.V.Skalny (Russia), D.G.Stavrev (Bulgaria), I.Twardowska (Poland), I.M.Trakhtenberg (Ukraine), Sh.U. Khan (USA), A.Z.Tsfasman (Russia), K.Sh.Shajsultanov (Kazakhstan), K.O.Sharipov (Kazakhstan), K.Shramm (Germany), V.V.Shukhtin (Ukraine), O.P.Yavorovsky (Ukraine)

### Адреса редакції:

вул. Канатна, 92, 65039, м. Одеса, Україна  
Тел/факс: +380-48-726-47-93, 728-01-47  
E-mail: med\_trans@ukr.net

### The address of editorial office:

Kanatnaya str., 92, 65039, Odessa, Ukraine  
Phone/fax: +380-48-726-47-93, 728-01-47  
E-mail: med\_trans@ukr.net

*Журнал зареєстрований Держкомітетом по телебаченню та радіомовленню України 31 травня 2005 р. Свідоцтво: серія KB № 9901 ISSN 1818-9385*

*The Journal is registered by the State Committee on TV and broadcasting of Ukraine May 31, 2005. The certificate: series KB № 9901 ISSN 1818-9385*

Рукописи не повертаються авторам. **Відповідальність за достовірність та інтерпретацію даних несуть автори статей.** Редакція залишає за собою право скорочувати матеріали по узгодженню з автором.

Manuscripts are not returned to the authors. Authors bear all responsibilities for correctness and reliability of the presented data. Edition retain the right to reduce the size of the materials in agreement with the author.

**Журнал внесений до переліку видань, у яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт з біології та медицини (Наказ міністра науки і освіти України № 1328 від 21.12.2015)**

**Журнал зареєстрований в міжнародних наукометричних базах «Российский Индекс Научного Цитирования» (РИНЦ, Росія) та Scopus (Польща)**

**Роботи, що представлені в цьому номері, рекомендовані до друку Вченою радою УкрНДІ медицини транспорту та Редакційною колегією журналу.**

**Періодичність — 4 рази на рік  
Передплатний індекс 95316**

**Адреси електронної версії:**  
<http://aptm.org.ua/>; <http://www.medtrans.com.ua>  
[http://www.nbu.gov.ua/portal/Chem\\_Biol/Aptm/texts.html](http://www.nbu.gov.ua/portal/Chem_Biol/Aptm/texts.html)

© Науковий журнал „АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ТРАНСПОРТНОЇ МЕДИЦИНИ”, 2005 р.

Подписано в печать 29.09.2017 г. Гарнитура Pragmatica. Формат 64x90/8. Печать офсетная. Усл. печ. лист. 17,2. Отпечатано с готового макета в типографії "ART-V". г. Одеса, ул. Комитетская, 24А.

# АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ТРАНСПОРТНОЙ МЕДИЦИНЫ:

**окружающая среда; профессиональное здоровье; патология**

## НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Украинского научно-исследовательского  
института медицины транспорта  
Министерства здравоохранения Украины и  
Физико-химического института  
им. А.В.Богатского Национальной академии  
наук Украины

№ 3 (49), 2017 г.

Основан в августе 2005 г.



4

<b>Содержание:</b>		<b>Content:</b>
<b>Обзорные статьи</b>	<b>7</b>	<b>Review Articles</b>
ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ МІЖ ВЕГЕТАТИВНОЮ НЕРВОВОЮ І ІМУННОЮ СИСТЕМАМИ (огляд) — <i>Кульчинський А.Б., Гоженко А.І., Попович І.Л.</i>	7	RELATIONSHIP BETWEEN VEGETATIVE NERVOUS AND IMMUNE SYSTEMS (Review) — <i>Kulchinsky A.B., Gozhenko A.I., Popovich I.L.</i>
ОБГРУНТУВАННЯ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ ВАЗОАКТИВНИХ ПРЕПАРАТІВ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ У СПОЛУЧЕННІ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ВІДПОВІДНО ДО СТУПЕНЯ ЛЕГЕНЕВОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА/ЧИ СТАДІЇ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ (огляд літератури, приклади із практики) — <i>Мацегора Н.А., Митасова Н.Ю.</i>	26	RATIONALE FOR THE DIFFERENTIATED APPOINTMENT OF VAZOACTIVE PREPARATIONS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE IN COMBINATION WITH ARTERIAL HYPERTENSION DEPENDENT ON THE DEGREE OF PULMONARY HYPERTENSION AND / OR THE STAGE OF CHRONIC HEART FAILURE (review, examples from medical practice) — <i>Matsegora N.A., Mitasova N.Yu.</i>
<b>Вопросы психофизиологии</b>	<b>41</b>	<b>The Psychophysiology Questions</b>
МЕТОД РАСЧЕТА ПРОФЕССИОНАЛЬНО ВАЖНЫХ КАЧЕСТВ ОПЕРАТОРОВ ТРАНСПОРТНЫХ СРЕДСТВ — <i>Псядло Э.М., Мартыненко В.В.</i>	41	METHOD OF CALCULATION OF PROFESSIONALLY IMPORTANT QUALITY OF VEHICLE OPERATORS — <i>Psyadlo E.M., Martynenko V.V.</i>
СТРУКТУРА ВНУТРІШНЬОЇ КАРТИНИ ХВОРОБИ У ПІДЛІТКІВ ЗІ СКОЛІОЗОМ — <i>Коломієць С.І.</i>	46	STRUCTURE OF THE INTERNAL PATTERN OF DISEASE IN ADOLESCENTS WITH SKOLIOSIS — <i>Kolomiets S.I.</i>
<b>Клинические аспекты медицины транспорта</b>	<b>52</b>	<b>Clinical Aspects of Transport Medicine</b>
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СОВРЕМЕННЫХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ РАДИОНУКЛИДНЫХ МЕТОДОВ В АНГИОЛОГИИ — <i>Антон Лацко, Ян Антони Рutowски</i>	52	THE USE OF RADIONUCLIDE METHODS FOR CONTEMPORARY DIAGNOSTIC IN ANGIOLOGY — <i>Anton Lacko, Jan Antoni Rutowski</i>
ІМУННІ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ З ПОРТАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ — <i>Дзыгал О.Ф., Вастьянов Р.С.</i>	58	IMMUNE DYSFUNCTIONS IN PATIENTS WITH LIVER CYRRHOSIS WITH PORTAL HYPERTENSION — <i>Dzygal O.F., Vastyanov R.S.</i>

<b>Содержание:</b>		<b>Content:</b>
ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ ІНГІБІТОРА АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ В КОРЕКЦІЇ РЕНАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ — <i>Квасницька О.Б.</i>	63	EXPERIENCE OF USING THE INHIBITOR OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME IN CORRECTION OF RENAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS — <i>Kvasnytska O.B.</i>
НОВІ НАПРЯМКИ В ЛІКУВАННІ ВОГНЕПАЛЬНИХ РАН — <i>Каштальян М.А., Герасименко О.С., Тертишний С.В., Єнін Р.В., Дауаді Ф.</i>	68	NEW TRANDS IN GUNSHOT WOUNDS TREATMENT — <i>Kashtalyan M.A., Gerasimenko O.S., Tertyshniy S.V., Enin R.V., Dhaouadi F.</i>
РАЗВИТИЕ СИНДРОМА ХРОНИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ У СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ ПАРАФАРМАЦЕВТИКОМ «ВИН-ВИТА» — <i>Савицкий И.В., Якимчук Н.В., Кузьменко И.А., Мясковская И.В., Савицкий В.И.</i>	73	DEVELOPMENT CHRONIC FATIGUE SYNDROME IN MEDICAL STUDENTS AND ITS CORRECTION BY PARAPHARMACEUTICALS "VIN-VITA" — <i>Savitskiy I.V., Yakymchuk N.V., Kuzmenko I.A., M'jastkivska I.V., Savitskiy V.I.</i>
ВЛИЯНИЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ НА УРОВЕНЬ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-9 — <i>Гоженко А.И., Карпенко Ю.И., Левченко Е.М., Горячий А.В., Кушниренко В.И.</i>	78	INFLUENCE OF atrial fibrillation PROGRESSING ON THE LEVEL OF MATRIX METAL PROTEINASE-9 — <i>Gozhenko A.I., Karpenko Yu.I., Levchenko E.M., Goryachy A.V., Kushnirenko V.I.</i>
АНАЛІЗ ДАНИХ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ПРАЦІВНИКІВ ЛОКОМОТИВНИХ БРИГАД В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СТАЖУ РОБОТИ — <i>Ткачишина Н.Ю.</i>	83	ANALYSIS OF VARIABILITY DATA OF HEART RHYTHM IN THE WORKERS OF LOCOMOTIVE BRIGADS DEPENDING ON THE EXPERIENCE OF THE WORK — <i>Tkachyshyna N.Yu.</i>
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГИПЕРТЕРМИЧЕСКОЙ ИЗОЛИРОВАННОЙ ХИМИОПЕРФУЗИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ НЕОПЕРАБЕЛЬНОЙ САРКОМЫ НИЖНЕЙ КОНЕЧНОСТИ — <i>Чехлов М.В., Максимовский В.Е., Рябоконт А.М., Пыхтеева Е.Д., Босенко К.В., Худякова Н.М., Вододюк В.Ю.</i>	92	USING HYPERTERMIC ISOLATED LIMB PERFUSION IN SURGERY OF UNRESECTABLE SARCOMA OF LOWER LIMB — <i>Chekhlov M.V., Maksimovsky V.E., Ryabokon A.M., Pykhtieieva E.D., Bosenko K.V., Khudyakova N.M., Vodyodyuk V.Yu.</i>
ПОРІВНЯЛЬНА КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІТЕЙ У РІЗНІ ПЕРІОДИ РЕМІСІЇ ОНКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ В УМОВАХ САНАТОРНО-КУРОРТНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ У СУПРОВІДІ БАТЬКІВ — <i>Шаповалова Г.А.</i>	98	COMPARATIVE CLINICAL CHARACTERISTICS OF THE CHILDREN AT DIFFERENT PERIODS OF REMISSION OF ONCOLOGICAL DISEASES AT THE CONDITIONS OF RESORT REHABILITATION SUPPORTED BY THEIR PARENTS — <i>Shapovalova A.A.</i>
РОЛЬ РЕЦЕПТОРОВ ПОЛОСТИ РТА В РЕГУЛЯЦИИ ВОДНО-СОЛЕВОГО И КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО РАВНОВЕСИЯ ВНЕКЛЕТОЧНОЙ ЖИДКОСТИ — <i>Гоженко А.И., Лебедева Т.Л., Заварина Е.А., Гриценюк М.С.</i>	104	THE ROLE OF ORAL CAVITY RECEPTORS IN THE REGULATION OF THE AQUEOUS-SALT AND ACID-BASE EQUILIBRIUM OF EXTRACELLULAR FLUID — <i>Gozhenko A.I., Lebedeva T.L., Zavarina E.A., Gritsenyuk M.S.</i>

<b>Содержание:</b>		<b>Content:</b>
<b>Экспериментальные исследования</b>	<b>109</b>	<b>The Experimental Researches</b>
ГЕМАТОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ В ДИНАМІЦІ ЕКСТРЕМАЛЬНИХ УШКОДЖЕНЬ — <i>Мардашко О.О., Степанов Г.Ф., Костіна А.А.</i>	<b>109</b>	HEMATOLOGICAL PARAMETERS IN THE DYNAMICS OF EXTREMAL INJURY — <i>Mardashko O.O., Stepanov G.F., Kostina A.A.</i>
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ И КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ КРОВОТЕЧЕНИЙ — <i>Савицкий И. В., Руснак С. В., Наговицын А. П., Миронов А. А., Бурлака О. М., Знамеровский С. Г.</i>	<b>114</b>	PATHOGENETIC SUBSTANTIATION OF DIAGNOSTIC VALUE OF THE HEMOSTASIS SYSTEM IN EXPERIMENTAL AND CLINICAL RESEARCHES OF BLEEDINGS — <i>Savitsky I.V., Rusnak S.V., Nagovitsyn A.P., Mironov A.A., Burlaka O.M., Znamerovsky S.G.</i>
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОЖИ МОРСКИХ СВИНОК В ЭРИТЕМНЫЙ ПЕРИОД ПОСЛЕ ЛОКАЛЬНОГО УЛЬТРАФИОЛЕТОВОГО ОБЛУЧЕНИЯ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ МАЗИ МЕТИЛУРАЦИЛА С ВКЛЮЧЕНИЕМ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА — <i>Звягинцева Т.В., Миронченко С.И., Наумова О.В.</i>	<b>121</b>	MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE GUINEA PIGS SKIN IN THE ERYTEMIC PERIOD AFTER LOCAL UV-IRRADIATION WITH THE USE OF METHYLURACYLUM OINTMENT WITH THE INCLUSION OF SILVER NANOPARTICLES — <i>Zvyagintseva T.V., Mironchenko S.I., Naumova O.V.</i>
ЗАЛЕЖНІСТЬ ДОЗА-ЕФЕКТ ПРИ ДОСЛІДЖЕННІ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ЕТИЛОВОГО ЕСТЕРУ ІБУПРОФЕНУ — <i>Пристапа Б.В., Гайзель М.В., Кравченко І.А.</i>	<b>129</b>	DEPENDING DOSE-EFFECT ETHYL ESTER OF IBUPROFEN IN THE STUDY OF ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY — <i>Pristupa B.V., Gayzel M.V., Kravchenko I.A.</i>
<b>Гигиена, эпидемиология, экология</b>	<b>133</b>	<b>Hygiene, Epidemiology, Ecology</b>
ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ МОБИЛЬНОЙ СОТОВОЙ СВЯЗИ — <i>Евстафьев В.Н., Скиба А.В., Гоженко С.А.</i>	<b>133</b>	MOBILE HONEYCOMB COMMUNICATION AND PERSPECTIVE OF ITS DEVELOPMENT — <i>Yevstafyev V.N., Skiba A.V., Gojenko S.A.</i>
<b>Наши поздравления!</b>	<b>139</b>	<b>Our Congratulations!</b>
К 90-ЛЕТИЮ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОГО ЦЕНТРА ГИГИЕНЫ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ	<b>139</b>	TO THE 90 <sup>th</sup> ANNIVERSARY OF THE REPUBLIC'S BELARUS SCIENTIFIC AND PRACTICAL CENTER OF THE HYGIENE
<b>Правила для авторов</b>	<b>150</b>	<b>Rules for Authors</b>

УДК 612.017.1: 616.43+616.8: 57.09

## ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ МІЖ ВЕГЕТАТИВНОЮ НЕРВОВОЮ І ІМУННОЮ СИСТЕМАМИ (ОГЛЯД)

*Кульчинський А.Б., Гоженко А.І., Попович І.Л.  
УкрНДІ медицини транспорту МОЗ України, Одеса  
Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН, Київ*

Огляд присвячений аналізу сучасних поглядів на регуляторний вплив вегетативної (автономної) нервової системи на діяльність імунних органів, чому сприяє наявність адрено- і холінорецепторів на різних видах імуніцитів.

**Ключові слова:** вегетативна нервова система, імунна система, регуляція

Ще відносно недавно вважалося, що об'єктом регуляторного впливу вегетативної (автономної) нервової системи є лише залози, серце та гладенькі м'язи судин і стінок порожнистих органів. Проте у 80-х роках минулого століття появились роботи про вегетативну регуляцію імунних органів і наявність адрено- і холінорецепторів на різних видах імуніцитів.

### Іннервація тимуса

Felten D.L. et al. [1985] вперше описали катехоламінову іннервацію тимуса і селезінки у мишей і поширили цей аналіз на інші види, а також на лімфатичні вузли, кістковий мозок і кишківник. Додатково до нейроваскулярної іннервації всіх імунних органів катехоламіновими волокнами і закінченнями, була продемонстрована невааскулярна іннервація і показано, що нерви розміщені у юстапозиції відносно клітинних медіаторів як вродженого, так і набутого (адаптивного) імунітету. Було розпочато також ідентифікацію нейроанатомічного джерела іннервації імунних органів. Bulloch K. et Moore R.Y. [1981] повідомили про вхід у тимус великого парасимпатичного і моторного нейрону, який починається від ретрофасціальних ядер (компактна формація n. ambiguus) в стволі мозку і моторних нейронів вентрального рогу у верхньому шийному

відділі спинного мозку. Пізніше вони ідентифікували симпатичний вхід у тимус від гангліїв верхньошийного симпатичного ланцюга [Bulloch K. et Pomerantz W., 1984]. Однак, автори встановили, що гілки блукаючого, діафрагмального і поворотного гортанного нервів є провідниками в основному холінергічного входу в тимус. Позаяк мало ймовірно, що ядра ствола мозку і моторні нейрони спинного мозку, які, як відомо, забезпечують моторну іннервацію стравоходу, діафрагми і шийної мускулатури, можуть також давати великий нервовий вхід до тимуса, Nance D.M. et al. [1987] провели повторне дослідження джерела неврального входу у тимус щура і миші. Застосувавши метод ретроградного транспорту пероксидази, автори ідентифікували симпатичний вхід у тимус, який бере початок від ланцюга симпатичних гангліїв, що простягається від верхнього шийного до третього грудного. При цьому вони не змогли ідентифікувати жодної гілки від вагального чи діафрагмального нерва, що іннервує тимус. Виявлено, що секціонування шийного блукаючого нерва не в змозі змінити активності АХЕ в тимусі, що вказує на те, що ця активність асоційована із симпатичними нервами, але не з вагальними холінергічними волокнами. Аферентний вхід у тимус був теж обмежений або неіснуючий. Автори дійшли висновку, що тимус

безсумнівно одержує суттєву симпатичну іннервацію від ланцюга шийних і верхніх симпатичних гангліїв і нема нейроанатомічного доказу парасимпатичного або сенсорного входу у тимус.

Trotter R.N. et al. [2007], застосувавши метод транснейронального ретроградного транспорту вірусу псевдосказу, підтвердили відсутність вагального входу у тимус щура, а також ідентифікували центральні шляхи, які забезпечують симпатичний вхід у тимус: симпатичні прегангліонарні нейрони у інтермедіолатеральному стовбці клітин сегментів T<sub>1</sub>-T<sub>7</sub> спинного мозку, спинномозкові інтернейрони, а також симпатичні премоторні нейрони, локалізовані в довгастому мозку, мості і гіпоталамусі. Знаменно, що ці поля мозку, від яких поступають симпатичні входи у тимус, репрезентують багато із областей мозку, що були ідентифіковані нейрональним целюлярним маркером активності — c-fos протеїном, експресія якого була індукована ендотоксином або стресом [Wan W. et al., 1994]. Отже, симпатична нервова система забезпечує лише шлях для прямої невральної модуляції тимічної імунної функції. Хоча нейропептиди, що зазвичай асоціюються з сенсорними пептидами, присутні в тимусі [Felten D.L. et al., 1985], на даний час нема нейроанатомічного або функціонального доказу, що ці волокна забезпечують сенсорний зворотний зв'язок від тимуса. Тому, на думку Nance D.M. et Sanders V.M. [2007], присутність субстанції P або пептиду, спорідненого з геном кальцитоніну (CGRP), ще не факт існування аферентної іннервації тимуса.

#### **Іннервація селезінки**

Nance D.M. et Burns J. [1989], шляхом введення у селезінку щура двох ретроградних міток, застосування дифузійного бар'єру і секціонування селезінкового нерва виявили превертебральні симпатичні ганглії, асоційовані з целіакально-мезентеріальним сплетінням, яке забезпечує головний симпатичний вхід у селезінку. Крім того, багато ретроград-

но мічених нейронів були ідентифіковані білатерально у грудному симпатичному ланцюгу. Денервація селезінки верифікувала специфічність мічення і встановила, що селезінковий нерв є кінцевим загальним шляхом для невального входу у селезінку. Важливо, що подібно до тимуса, автори не виявили доказів сенсорного входу у селезінку ні від вагального нерва, ні від гангліїв дорзальних корінців. Вони дійшли висновку, що нервовий вхід у селезінку виключно симпатичний. Наступний доказ відсутності вагального чи парасимпатичного входу у селезінку привели Bellinger D.L. et al. [1993], котрі продемонстрували відсутність у селезінці холінацетилтрансферази, яка є більш специфічним маркером холінергічних нервових волокон, ніж ацетилхолінестераза. Імуногістохімічні дослідження Schafer M.K. et al. [1998] виявили повну відсутність у лімфоїдній тканині везикулярного транспортера ацетилхоліну — високоспецифічного маркера холінергічних нейронів і волокон. Транснейрональне дослідження іннервації селезінки з вірусом псевдосказу верифікувало це заключення [Cano G. et al., 2001] і продемонструвало, що симпатичні прегангліонарні нейрони, які іннервують селезінку, виходять від T<sub>1</sub>-T<sub>12</sub> регіону спинного мозку. Довший час виживання (віруса) ідентифікував симпатичні премоторні мозкові ядра, що проектується прямо або непрямо на спінальні симпатичні прегангліонарні нейрони, і включають ядра ствола мозку, мосту і гіпоталамуса, які активуються імунними стимулами [Wan W. et al., 1994]. Отже, нейроанатомічні і нейрохімічні докази демонструють, що невральна іннервація селезінки цілком симпатична за джерелом і що нема доказів парасимпатичного або сенсорного входу у селезінку. Сенсорні нейропептид-позитивні волокна, ідентифіковані у селезінці, не задіяні у забезпечення сенсорного зворотного зв'язку від імунних органів.

#### **Іннервація лімфовузлів**

Felten D.L. et al. [1985] задокумен-



тували наявність і розповсюдження симпатичних катехоламінових волокон у різних лімфовузлах. Ймовірно, що гангліонарне джерело цієї іннервації рефлектує специфічні регіони тіла, де знаходяться лімфовузли. Romeo H.E. et al. [1994] продемонстрували, що ін'єкція мітки у субмаксиллярний лімфовузол шура ретроградно маркує симпатичні нейрони у каудальній порції іпсилатерального верхнього шийного ганглія. Хоча ретроградно мічені нейрони в інших гангліях симпатичного ланцюга не екзамінувались, ці обмежені дані доказують, що подібно до тимуса і селезінки, індивідуальні лімфовузли отримують свій симпатичний вхід від постгангліонарних нейронів, що асоціюється із забезпеченням симпатичного входу до окремих регіонів тіла, де імунний орган локалізований. Однак, на відміну від тимуса і селезінки, є нейроанатомічний доказ, що лімфовузли можуть отримувати афферентне забезпечення, принаймі у випадку мурчаків [Kurkowski R. et al., 1990]. Автори вивчали розповсюдження мічених нейронів у сенсорних гангліях дорзальних корінців після ін'єкції мітки у трахеобронхіальні лімфовузли мурчака. Вони не досліджували маркування у гангліях симпатичного ланцюга, але спостерігали мічені нейрони у гангліях шийних дорзальних корінців, які розповсюджувалися зі меншенням чисельності від ганглія С3 до ганглія С6. Хоча потрібні подальші нейроанатомічні дослідження, ці результати доказують, що має бути сенсорний вхід до регіональних лімфовузлів. Функціонально, це має відображати факт, що лімфовузли збирають і обробляють імунні клітини із специфічних регіонів тіла, всі з котрих отримують значну афферентну сенсорну іннервацію (шкіра, м'язи, слизові тощо). Сенсорні волокна є важливими регуляторами локалізованих запальних відповідей у шкірі, і поширення цієї нейро-імунної взаємодії на дренажний лімфовузол видається ймовірним [Shepherd A.J. et al., 2005]. Отже, на відміну від тимуса і селезінки, лімфовуз-

ли задіяні у імунних відповідях, які асоційовані із специфічними регіонами тіла і тканинними компартментами, де виявлення імунного виклику критичне для скерування імунної системи до місця пошкодження і інфекції. На основі обмежених наявних даних можна думати, що регіональні лімфовузли отримують афферентний невральний вхід від гангліїв дорзальних корінців. Досі нема нейроанатомічного доказу парасимпатичного входу у лімфовузли, а неспроможність ідентифікувати везикулярний транспортер ацетилхоліну в мічених волокнах лімфоїдної тканини [Schafer M.K. et al., 1998] підтримує це заключення.

### **Іннервація кісткового мозку**

Як і для інших імунних органів, симпатична іннервація кісткового мозку твердо установлена, а функціональні експерименти продемонстрували, що симпатична нервова система може регулювати функцію кісткового мозку [Felten D.L. et al., 1985]. Все ж, нейроанатомічні дослідження джерела іннервації кісткового мозку обмежені, як і стосовно лімфовузлів, що зокрема зумовлено тісним контактом між мінералізованою кісткою, котра отримує симпатичну і сенсорну іннервацію, і кістковим мозком [Imai S. et al., 1997]. Всі кровоносні судини отримують симпатичне нервове постачання, і ті ж нутрієнтні кровоносні судини, котрі постачають мінералізовану кістку, хрящ і окістя, простягаються до мозку. Крім того, можливі сенсорні волокна (імунопозитивні стосовно субстанції P і CGRP) супроводжують норадренергічні симпатичні волокна вздовж тих же кровоносних судин, котрі живлять прилеглу кістку і далі розповсюджуються через кістковий мозок. Функціональне розділення між іннервацією кістки і кісткового мозку ще має бути встановлене. Denes A et al. [2005], застосувавши високі концентрації вірусу псевдосказу, продемонстрували транснейрональний транспорт вірусу від мозку стегнової кістки до торако-люмбальних паравертебральних симпатичних гангліїв і T8-L1 спінальних симпатичних

прегангліонарних нейронів. При довшому часі виживання вірусна мітка була виявлена у премоторних симпатичних мозкових ядрах ствола мозку, мосту і гіпоталамуса. Попри те, що центральний паттерн транснейронального маркування був порівняльний з таким тимуса і селезінки [Cano G. et al., 2001; Trotter R.N. et al., 2007], кількість центральних мічених вірусом нейронів була дуже обмежена, мабуть через високі і нейротоксичні дози вірусу, необхідні для ініціації транснейронального транспорту від кісткового мозку. Однак, ці результати встановлюють джерело симпатичного невального входу у кістковий мозок. Не повідомлено жодних результатів відносно можливого сенсорного входу у кістковий мозок. Отже, афферентна іннервація, як і можливий парасимпатичний вхід у кістковий мозок мають ще бути встановлені.

#### Інші місця нейроімунної регуляції

Всі регіони тіла отримують симпатичний вхід і всі поверхні тіла, що є потенційними місцями або мікробної інвазії, або антигенного виклику (шкіра, слизова рота і шлунково-кишкового тракту, очеревина, легені) отримують значну афферентну невральну іннервацію, яка тісно асоційована з клітинними елементами імунної системи. Ад'ювант-подібне сприяння сенсорних волокон у локальних діях мікробів і антигенів на цих поверхнях тіла представляє суттєвий модулятор магнітуди і ефективності локальної запальної (вродженої) імунної відповіді, як і наступної адаптивної (набутої) імунної відповіді [Shepherd A.J. et al., 2005].

Nance D.M. et Sanders V.M. [2007] резюмують, що існує переважно симпатичний (катехоламіновий) вхід до всіх компонент імунної системи, тоді як афферентна іннервація імунної системи, мабуть, обмежена лімфовузлами і кістковим мозком. Досі нема нейроанатомічного доказу ефферентної вагальної або парасимпатичної іннервації імунної системи, за можливим винятком респіраторного і аліментарного трактів, яка ще має бути продемонстрована.

#### Експресія рецепторів на імунocyтах

Дані про розташування симпатичних нервів і вивільнення норадреналіну (НА) в околицях імунocyтів спонукали до планування досліджень для визначення експресії на поверхні імунocyтів адренергічних рецепторів. Експресія таких рецепторів необхідна для доставки нервових сигналів до імунocyтів. Виявлено, що головними адренорецепторами, які експресуються на імунocyтах як гризунів, так і людей, є  $\beta_2$ -адренорецептори [огляд: Sanders V.M. et al., 2001]. Кількість  $\beta_2$ -адренорецепторів, експресованих на імунocyтах, мінлива і регулюється різноманітними факторами, включаючи клітинні активатори, цитокіни, гормони і нейротрансмітери. Стимуляція  $\beta_2$ -адренорецепторів на імунній клітині індукує і підвищує інтрацелюлярний рівень ц-АМФ з наступною активацією протеїнкінази А. Разом з тим, стимуляція  $\beta_2$ -адренорецепторів активує інші сигнальні інтермедіати, як от мітоген-активуєча протеїнкіназа. Стосовно специфічних популяцій імунocyтів встановлено, що клітини, задіяні у вродженому імунитеті, експресують в основному  $\beta_2$ -адренорецептори, однак деякі клітини, зокрема моноцити/макрофаги, експресують  $\beta_1$ -адренорецептори [Kavelaars A., 2002]. Більшість повідомлень [огляд: Nance D.M. et Sanders V.M., 2007] вказують, що Т- і В-клітини, задіяні у адаптивному імунитеті, експресують виключно  $\beta_2$ -адренорецептори. Більша частина популяцій  $CD8^+$  і  $CD4^+$  Т-клітин експресують  $\beta_2$ -адренорецептори, як от наївні  $CD4^+$  Т-клітини і Th1-клітини миші, тоді як клони Th2-клітин миші — ні. Однак коли використовують людські клітини, дані різних авторів суперечливі: одні доказують відсутність  $\beta_2$ -адренорецепторів, а інші — їх присутність, що зумовлено трудністю отримання очищених популяцій людських клітин, що продукують IF- $\gamma$  і IL-4, позаяк ці цитокіни у людей не поляризовані, на відміну від миші. Однак в міру поліпшення техніки очищення людських  $CD4^+$  Т-клітин, котрі секретують лише Th1- або Th2-асоційовані цитокіни,



стане можливим стверджувати, чи експресуються  $\beta_2$ -адренорецептори диференційовано, і якщо так, то з якою фізіологічною метою. Після активації  $CD4^+$  Т-клітин рівень експресії  $\beta_2$ -адренорецепторів на більшості клітин, за винятком Th2-клітин миші, або підвищується, або знижується. Ці дані доказують, що експресія  $\beta_2$ -адренорецепторів підтримується, коли наївні Т-клітини диференціюються у Th1-клітини, але репресується, коли вони диференціюються у Th2-клітини. Механізм, відповідальний за опосередкування диференціальної експресії  $\beta_2$ -адренорецепторів для цих двох підтипів ефекторних клітин, залишається невідомим, але може включати епігенетичні механізми. В-клітини експресують чи не вдвічі більше рецепторів, ніж  $CD4^+$  Т-клітини. Аналіз зв'язування радіоліганд показав експресію на В-клітинах  $\beta$ -адренорецепторів, але результати можуть бути оманливі, позаяк тромбоцити, які експресують  $\beta$ -адренорецептори на вищому рівні, не були видалені із зразків лімфоцитів перед аналізом. Всі дослідження рецепторів В-клітин досі були проведені в основному на найбільш розповсюджені субтип В-клітин, який відомий як В2-клітини. Досі недоступна інформація, так чи ні менш поширений субтип В1 В-клітин експресує  $\beta_2$ -адренорецептори. Nance D.M. et Sanders V.M. [2007] резюмують, що клітини адаптивного імунітету експресують головним чином  $\beta_2$ -адренорецептори, тоді як клітини вродженого імунітету здатні експресувати як  $\beta_2$ -адренорецептори, так і  $\beta_1$ -та  $\beta_2$ -адренорецептори.

#### **Симпатична регуляція вродженого імунітету**

Відомо, що вроджений імунітет репрезентує першу лінію захисту проти мікробів. Вроджена імунна система реагує на мікроби швидко (Toll receptor), але експресує обмежене число відповідей на розмаїття мікроорганізмів. Компоненти вродженої імунної системи включають антимікробні хімічні агенти (дефензини) на епітеліальних поверхнях (шкірі і сли-

зових), комплемент, фагоцити (макрофаги і нейтрофіли), натуральні клітини-кілери і гранулоцити (нейтрофіли, еозинофіли, базофіли та опасисті клітини). Ці клітини запалення є ефекторними клітинами як вродженого, так і специфічного імунітету. Макрофаги відповідають на присутність різних типів бактерій, бактеріальних ДНК (неметильованих CpG) і вірусів. Наприклад, моноцити експресують специфічні рецептори ( $CD14$ , Toll-4) для ліпополісахаридів (ЛПС) — складової частини клітинної стінки грам-негативних бактерій. Введення ЛПС продукує каскад запальних цитокінів, починаючи від TNF- $\beta$ , йому слідує IL-1 $\alpha$ , а далі IL-6. Інші важливі регуляторні і ефекторні молекули продукуються макрофагами пізніше, як от IL-12, інтерферони і NO. Ці макрофаго-залежні продукти є як ефекторними, так і сигнальними молекулами. Наприклад, TNF- $\beta$  діє на клітинні рецептори смерті, що вбиває інфіковані і пошкоджені клітини, а коли продукується в надмірних кількостях, то викликає септичний шок. Разом з IL-1 $\alpha$ , TNF- $\beta$  викликає пірогенну відповідь (гарячку), що сприяє кілінгу бактерій. Ці запальні цитокіни також чинять локалізовані ефекти на судинні ендотеліоцити, регулюючи експресію молекул адгезії, котрі рекрутують додатково імуніцити до місць бактеріальної інвазії. Супутні зміни судинної проникності сприяють імміграції цих клітин із кровоплину. IL-6 опосередковує гостру фазу відповіді на інфекцію і стимулює продукцію і вивільнення білків гострої фази, як от CRP, печінкою. Важливо, що ці ж цитокіни підготовляють наступне включення і дію адаптивної імунної системи. Макрофаги і їх спеціалізовані супутники — дендритні клітини — служать як антиген-презентуючі клітини і забезпечують критичний перший крок повного включення антиген-специфічної адаптивної імунної системи. Отже, модуляція ранніх акцій на вроджену імунну систему має суттєве значення для величини і якості специфічної адаптивної імунної відповіді. Застосування мікробних

ад'ювантів для потенціювання специфічних імунних відповідей на антигени базується на цьому фундаментальному імунологічному процесі. Як же відбувається нервова регуляція макрофагів і продукції ними запальних цитокінів?

#### **Симпатичні нерви, норадреналін і регуляція макрофагів**

Норадреналін (НА) є головним трансмітером, що вивільнюється із симпатичних нервових закінчень. В експериментах *in vitro* з макрофагами, виділеними із селезінки і лімфовузлів, показано, що через в-адренорецептори НА може драматично (показово) гальмувати продукцію і секрецію TNF-б у відповідь на ЛПС [Ignatowski T.A et al., 1996]. Менш постійні (консистентні) результати спостерігались для продукції IL-1в, але НА в цілому вважається інгібітором цього цитокіна [Meltzer J.C. et al., 2004]. Відзначено як інгібіторний, так і активуючий ефекти НА на продукцію IL-6, а напрямок відповіді IL-6 на НА може залежати від одночасної (конкурентної) присутності чи відсутності ЛПС. В тих же дослідженнях *in vitro* показано також, що активація б-адренергічних рецепторів специфічними агоністами здійснює стимуляторний ефект на продукцію TNF-б макрофагами у відповідь на ЛПС. Однак, як буде резюмовано нижче, *in vivo* активація симпатичної нервової системи стресом або центральним запальним стимулом гальмує функцію спленічних макрофагів, що вказує на домінування в-адренергічних механізмів впливу на них. Імуноцитохімічним дослідженням з подвійним міченням верифіковано, що макрофаги селезінки є основним джерелом продукції цитокінів під час перших кількох годин після пред'явлення ендотоксину.

#### **Ефекти центрального запального стимулу на макрофаги селезінки**

Було застосовано дві модельні системи для тестування ефектів симпатичної нервової системи на функцію макрофагів. По-перше, показано, що інтракраніальна ін'єкція цитокінів і споріднених

медіаторів запалення (простагландинів) активує симпатичну нервову систему. Це було продемонстровано по збільшенню обміну НА у селезінці [Vriend C.Y. et al., 1993] і підвищенню електричної активності селезінкового нерва [MacNeil B.J. et al., 1997]. Інтракраніальна ін'єкція IL-1в за 2 г до вилучення із селезінки макрофагів спричиняє супресію продукції ними *in vitro* IL-1в у відповідь на ЛПС [Brown R. et al., 1991]. Знаково, що перерізка симпатичного нерва селезінки перед ін'єкцією IL-1в запобігає цій супресії. Інтравентрикулярна ін'єкція простагландину E<sub>2</sub> спричиняє швидке підвищення активності селезінкового симпатичного нерва [MacNeil B.J. et al., 1997] і драматичну супресію продукції *in vitro* mRNA TNF-б та протеїну в селезінці тварин, яким ввели у вену ЛПС [Nance D.M., MacNeil B.J., 2001]. Перерізка селезінкового нерва до центральної ін'єкції E<sub>2</sub> теж послаблює його супресивний ефект на продукцію в селезінці TNF-б.

#### **Ефекти стресу на макрофаги селезінки**

Симпатична нервова система активується стресорними стимулами, як от електрошок, іммобілізація, іммерсія у холодну воду. Meltzer J.C. et al. [2004], застосувавши до щурів короткий (15 хв) перемінний електрошок, виявили, що індуковані ЛПС рівні TNF-б як в селезінці, так і в плазмі драматично знижувались. Ефект стресу на продукцію TNF-б в селезінці має місце і у адреналектомізованих тварин, що свідчить про його незалежність від гормонів наднирників. Перерізка ж селезінкового нерва у адреналектомізованих тварин запобігає імносупресивному ефекту стресу на продукцію TNF-б, індуковану ЛПС. Демедуляція наднирників, комбінована з перерізкою селезінкового нерва, свідчить, що імносупресивний ефект стресу на продукцію макрофагами цитокіна опосередкований цілком симпатичною нервовою системою. Супутнє визначення в цих експериментах IL-1vmRNA і протеїну показало, що зміни продукції IL-1в слідуєть цим же

паттерном, що й TNF-б, але зміни були значно менш драматичні.

Nance D.M. et Sanders V.M. [2007] резюмують, що активація симпатичної нервової системи (норадренергічних нервів і медулли наднирників) чинить потужну протизапальну дію на вроджену імунну систему. Серед прозапальних цитокінів, продукованих макрофагами, TNF-б є головним, утворення і вивільнення котрого регулюється симпатичною нервовою системою. Цікаво, що цей же прозапальний цитокін знаходиться у фокусі „холінергічної протизапальної гіпотези” [Borovikova L.V. et al., 2000; Saeed R.W. et al., 2005].

#### **Роль вагального нерва і парасимпатичної нервової системи**

Починаючи з першого повідомлення, що субдіафрагмальна ваготомія послаблює центральні активаційні ефекти інтраперитонеальних ін'єкцій малих доз ЛПС [Wan W. et al., 1994], численні дослідження показали фундаментальну роль сенсорного вагального нерва у передачі нейроімунної аферентної інформації від черевної порожнини і нутрощів [Maier S.F. et al., 1998]. Однак, ця імунно-сенсорна функція вагальних аферент не є унікальною для вагуса, і всі сенсорні волокна розповсюджені по тілу, зокрема шкірі, м'язах, всіх слизових поверхнях, можуть відповідати на імунологічні стимули і передавати цю інформацію до центральної нервової системи. Тим не менше, дослідження лабораторії Tracey K.J. [Borovikova L.V. et al., 2000; Saeed R.W. et al., 2005; Czura S.J., Tracey K.J., 2005] доказали, що еферентна (порція) вагального нерва, і таким чином парасимпатична нервова система, відіграє унікальну і потужну роль у регуляції системних і локалізованих запальних процесів, в основному через гальмування продукції макрофагами TNF-б. Вони показали, що вагальна еферентна стимуляція може гальмувати ендотоксин-індукований сепсис і продукцію TNF-б, так як і локалізоване запалення, індуковане у шкірному повітряному мішечку. Разом з тим, як вже

відмічалось, медулярна зона наднирників і симпатичні нерви теж гальмують макрофагальну продукцію TNF-б і системне запалення. Yoon S.Y. et al. [2006] теж показали, що гальмування локалізованого запалення в моделі повітряного мішечка опосередковане через симпато-адреналовий механізм. Звідси складається враження, що як симпатична, так і парасимпатична нервові системи є медіаторами гальмування продукції TNF-б і запалення. Проте досі нема доказів протизапальної ролі еферентів вагальних нервів, незалежної від симпатичної нервової системи. Як вже відзначалось Nance D.M. et Sanders V.M. [2007], досі відсутні нейроанатомічні докази вагального еферентного входу у імунні органи і регіони тіла поза респіраторний і аліментарний тракти і внутрішні вісцеральні органи (серце, панкреас тощо). Більше того, відсутність везикулярного ацетилхолінового транспортера у волокнах, що іннервують лімфоїдні органи, вказує на відсутність парасимпатичного входу у імунну систему [Schafer M.K. et al., 1998]. Проте ці факти, на подив авторів, чомусь іншими дослідниками в цілому ігноруються. Дослідження лабораторії Tracey K.J. сфокусовані на б7 нікотиновому холінорецепторі як основному медіаторі протизапального сигналу, що передається через еференти вагального нерва [Wang H. et al., 2003]. Однак, нікотинові рецептори, що вміщують б7 субодиницю, опосередковують зв'язок між спінальними холінергічними симпатичними прегангліонарними нейронами і КА-продукуючими нейронами, локалізованими у симпатичних гангліях і мозковій зоні наднирників [Skok M.V. et al., 1999]. Отже, нікотин стимулює вивільнення КА через активацію нікотинових рецепторів, локалізованих у периферійних постгангліонарних симпатичних нейронах і медулі наднирників [Haas M., Kubler W., 1997]. Нарешті, миші, дефіцитні щодо б7 нікотинових холінорецепторів, не проявляють функціонального дефіциту парасимпатичної автономної функції [Franceschini D.

et al., 2000], як це передбачається холінергічною протизапальною гіпотезою [Wang H. et al., 2003]. Більше того, як передбачає нейроанатомічна і нейрохімічна організація автономної нервової системи, Franceschini D. et al. [2000] відкрили, що б7-дефіцитні миші проявляють дисфункцію у регуляції симпатичної нервової системи. На завершення, існує електрофізіологічний доказ, що стимуляція гілок вагального нерва активує наднирниковий нерв у щурів [Niiijima A., 1992], а також елегантне антероградне нейроанатомічне дослідження, в якому прослідковано хід мітки через ефферентні вагальні волокна від дорзального моторного ядра вагуса до превертебральних симпатичних гангліїв черевної порожнини, включаючи наднирникове сплетіння [Berthoud H.R., Powley T.L., 1993]. На основі викладених фактів Nance D.M. et Sanders V.M. [2007] доказують, що багато, якщо не всі, протизапальних ефектів, асоційованих з ефферентною вагальною стимуляцією, викликані конкурентною (одночасною, супутньою) активацією мозкової зони наднирників і симпатичної нервової системи. В цьому руслі, на думку авторів, слід би ще перевірити ефекти симпатектомії, адренергічної блокади або демедуляції наднирників на гальмування вивільнення TNF-б і запалення, викликане ефферентною вагальною стимуляцією.

#### **Симпатична регуляція адаптивного імунітету**

Стимуляція  $\nu_2$ -адренорецепторів як мишачих, так і людських Т- і В-клітин, котрі експресують ці рецептори, підвищує як інтрацелюлярну концентрацію ц-АМФ, так і активність АЦ, що доказує можливість модуляції клітинної активності на рівні експресії генів. Ці ефекти проявляються як *in vivo*, так і *in vitro* [Sanders V.M., Munson A.E., 1985]. Однак у  $\nu_2$ -АР-дефіцитних мишей, всупереч очікуванню, імунологічний фенотип виявився нормальним до і після імунізації, що зумовлено, мабуть, механізмами компенсації *in vivo*, які задіюють у регуляцію

інший субтип адренергічних рецепторів. Однак компенсаторний механізм не проявляється, коли  $\nu_2$ -АР-дефіцитні клітини виділити із миші і тестувати *in vitro*. Далі було доказано, що якщо клітини від  $\nu_2$ -АР-дефіцитної миші пересадити нормальній миші, вони можуть забезпечити *in vivo* інструмент, необхідний для дослідження фізіологічних проявів цих рецепторів на специфічних популяціях імуніцитів [Sanders V.M. et al., 2003].

В руслі дослідження симпатичної регуляції функції Т-клітин Madden K.S. et al. [1989] показали, що реакція гіперчутливості [contact sensitivity] знижувалась у мишей з виснаженим запасом НА внаслідок хімічної симпатектомії до або під час сенситизації, порівняно із мишами, не підданими симпатектомії. Знижена відповідь зумовлена зниженням реактивності Т-клітин, що доказує необхідність НА для розвитку і/або прогресування імунної реакції, опосередкованої Th1-клітинами. Однак, коли дві різні лінії мишей, C57B1/6J (Th1-схильна лінія) і Balb/c (Th2-схильна лінія), були піддані хімічній симпатектомії і імунізовані через 2 дні Т-клітинно-залежним антигеном KLH, селезінкові клітини обох ліній мишей продукували більше Th1- і Th2-асоційованих цитокінів [Callahan T.A., Moynihan J.A., 2002], доказуючи, що НА може викликати супресивний ефект на розвиток і/або прогресію Th1/Th2-клітин. Такі суперечливі результати потребували застосування іншого експериментального підходу. Приймаючи цю потребу, миші, генетично дефіцитні щодо ензиму допамін-в-гідроксилази, який необхідний для синтезу НА із допаміну, були використані для визначення, чи регулює НА величину Th1-керованої реакції [Alaniz R.C. et al., 1999]. Ці НА-дефіцитні миші показали, що відсутність НА призводить до зменшення Th1-керованої реакції *in vivo* проти патогенів *Listeria monocytogenes* або *Mycobacterium tuberculosis*, доказуючи, що НА відіграє роль у регуляції величини Th1-опосередкованої імунної реакції. Взяті разом, ці дослідження вперше по-



казали, що НА чинить ефект на розвиток незрілих наївних CD4<sup>+</sup> Т-клітин у Th1-клітини, коммітацію Th1-клітин і/або кількість IF-γ, секретованого ефекторними Th1-клітинами. Роль, яку відіграє НА *in vivo* під час розвитку і/або прогресії Th2-керованої реакції, залишається неясною.

В ранніх дослідженнях *in vitro* з використанням нефракціонованих популяцій CD4<sup>+</sup> Т-клітин було показано, що НА, селективні агоністи β<sub>2</sub>-адренорецепторів або інші агенти, що підвищують рівень ц-АМФ, або інгібують, або активують продукцію IL-2, IL-4 чи IF-γ, тоді як дослідження з використанням популяцій Th1- і Th2-клітин доказали, що ці агенти знижують рівень IF-γ і підвищують рівень IL-4 [огляди: Kohm A.P., Sanders V.M., 2001a; Sanders V.M., Straub R.H., 2002]. Коли наївні Т-клітини були ізольовані і активовані, на експозицію НА секреція IL-2 знижувалась, що доказує, що НА і стимуляція β<sub>2</sub>-адренорецепторів впливає на здатність активованих наївних Т-клітин збільшуватись у чисельності. Однак, ці культури продукували однакову кількість життєздатних клітин після 5 днів культивування, навіть якщо вони продукували менше IL-2, що доказує, що раннє зниження IL-2 після стимуляції β<sub>2</sub>-адренорецепторів може впливати на початкову експансію клітин, але що цей ефект може розсіюватись в часі. Отже, стимуляція НА β<sub>2</sub>-адренорецепторів наївних CD4<sup>+</sup> Т-клітин не впливає на число Th1-клітин, котрі розвиваються при певних Th1-протуючих культуральних умовах, але підвищує рівень IF-γ, секретованого клітинами при реактивації. Експозиція Th1-клітин НА або селективним агоністам β<sub>2</sub>-адренорецепторів перед їх активацією зменшує продукцію як IL-2, так і IF-γ, тоді як стимуляція до або після активації клітин неефективна або індукує продукцію IF-γ відповідно. Однак, виявляється, що НА неефективний щодо активності Th2-клітин миші, і це, мабуть, тому, що Th2-клітини миші не експресують β<sub>2</sub>-адренорецепторів. *In vitro* експозиція РВМС

людини НА або агоністам β<sub>2</sub>-адренорецепторів індукує зменшення продукції IF-γ, але збільшення — IL-4 і IL-10 [Sanders V.M., Straub R.H., 2002], доказуючи, що НА спричиняє зсув до Th2-похідних цитокінів мікрооточення. Хоча ці факти досі дебатуються, підвищення інтрацелюлярного ц-АМФ у субпопуляції CD4<sup>+</sup> Т-клітин миші свідчить про здатність впливати на активність Т-клітин, але НА і стимуляція β<sub>2</sub>-адренорецепторів можуть впливати лише на активність наївних і Th1-клітин, при цьому ефект залежить від часу стимуляції β<sub>2</sub>-адренорецепторів відносно активації Т-клітин.

Експозиція спленоцитів миші або клітин периферійної крові людини НА збільшує генерацію літичної активності CD8<sup>+</sup> Т-клітин, мабуть, через гальмування продукції TNF-β. Однак, таймінг експозиції катехоламінам або агоністам відносно стадії диференціації CD8<sup>+</sup> Т-клітин може стосуватись їх функціональних наслідків. Якщо ліганди додавались після генерації цитолітичної активності (CTL), тобто під час ефекторної стадії реакції на антиген, зниження CTL відбувалось, що що може бути зумовлено ц-АМФ-індукованим TCR-залежного вивільнення цитотоксичних гранул. Отже, роль НА і/або стимуляції β<sub>2</sub>-адренорецепторів у модуляції активності CD8<sup>+</sup> Т-клітин залишається непевною як у людей, так і у тварин, але може бути підлеглою впливу часу стимуляції адренергічних рецепторів відносно стадії диференціації CD8<sup>+</sup> Т-клітин.

Вплив виснаження запасів НА на первинну Т-клітинно-залежну реакцію антитіл *in vivo* широко досліджений [огляди: Kohm A.P., Sanders V.M., 2001b; Sanders V.M., Munson A.E., 1985; Sanders V.M., Straub R.H., 2002]. Дані показали, що після деплеції НА мають місце або зниження, або підвищення Th-залежної відповіді антитіл в складі IgM. Більшість результатів, отриманих на мишах, доказують, що НА посилює ендогенну активність імуніцитів, котрі генерують реакцію антитіл. Деплеція НА знижує також



рівень в сирватці IgG1, формування гермінального центру і експресію CD86 на В-клітинах після експозиції антигена. При використанні мишей, дефіцитних за допамін-в-гідроксилазою, знижується рівень IgG, продукованого В-клітинами у диких мишей [Alaniz R.C. et al., 1999], мабуть, внаслідок ефекту на продукцію IF-γ, як описано це стосовно Т-клітин. У мишей, дефіцитних за  $\nu_2$ -адренорецепторами, продукція IgG була такою ж, як і у диких мишей, але це може бути зумовлено компенсаторними механізмами, як вже згадувалось. Натомість в іншому дослідженні повідомлено про лінійно-специфічне посилення продукції антитіл у НА-деплетованих мишей ліній C57B1/6J і Balb/c, знову пояснюване змінами в цитокінах. Отже, трудно зробити заключення про ефект виснаження НА на реакції IgM і IgG *in vivo*, хоча більшість даних вказують на супресію, доказуючи, що НА може бути потрібним для відігравання позитивної ролі у реакції антитіл *in vivo*, але механізми, за якими це відбувається, ще потребують з'ясування.

Встановлений факт, що *in vivo* НА-деплетовані миші нездатні регулювати експресію CD86 на В-клітинах, порівняно з НА-інтактними мишами, доказує, що експресія CD86 може регулюватись НА-ом, що допомагає посилити реакцію антитіл, можливо, шляхом ко-стимуляції Т-клітин. Але, коли досліджувати *in vitro*, стимуляція  $\nu_2$ -адренорецепторів В-клітин під час їх активації, за присутності або відсутності Т-клітин, прямо підвищує рівень експресії CD86 на В-клітинах і продукції ними IgG1 [огляд: Nance D.M., Sanders V.M., 2007]. Збільшення продукції IgG1, індуковане  $\nu_2$ -адренорецепторами і CD86, здійснюється на рівні клітини через підвищення швидкості продукції IgG1 mRNA. Клас мітотичної рекомбінації і число клітин, що продукують IgG1, були без змін, що доказує, що стимуляція  $\nu_2$ -адренорецепторів В-клітин впливає на пост-мітотичні молекулярні процеси. Молекулярний механізм, відповідальний за опосередкування збільшен-

ня продукції IgG1, включає  $\nu_2$ -AP-індуковане, CREB-опосередковане збільшення експресії ко-активатора протеїна OCA-V, який взаємодіє з CD86-індукованим збільшенням транскрипції фактора Oct-2, що промотує їх кооперативне зв'язування з 32-IgH підсилювачем для підвищення активності. Також виявлено, що стимуляція  $\nu_2$ -адренорецепторів підвищує продукцію IgE на рівні клітини. Однак, на відміну від  $\nu_2$ -AP-індукованого підвищення продукції IgG1, залежного від CREB активації, підвищення продукції IgE не залежить від останньої. У випадку IgE цей факт доказує, що зв'язок між стимуляцією  $\nu_2$ -адренорецепторів і підвищенням продукції IgE включає активацію p38 MAPK і утворення sCD23 [Pongratz G. et al., 2006]. Отже, стимуляція  $\nu_2$ -адренорецепторів В-клітин, активованих у присутності IL-4, може індукувати активацію двох різних сигнальних шляхів у В-клітинах для регуляції рівня продукції IgG1 і IgE, а також проявляється у регуляції експресії CD86 на В-клітинах для участі у опосередкуванні збільшення продукції антитіл.

Взяті разом, ці дослідження демонструють здатність НА чинити різні ефекти на функцію Т- і В-клітин *in vivo*. Однак, додаткові проблеми піднімаються при порівнянні ефектів НА на функцію Т- і В-клітин *in vivo* та *in vitro*. Більшість досліджень стосуються ефектів НА на функцію Т- і В-клітин *in vivo* у нормальних мишей з виснаженим запасом НА. Отже, дослідження *in vitro* специфічно екзаменували ефекти додавання НА на популяції Т- і В-клітин та їх функцію, тоді як дослідження *in vivo* фактично вивчали ефекти виснаження НА на всі клітинні популяції, що беруть участь у імунних реакціях і експресують адренергічні рецептори. До того ж, імунні відповіді, оцінювані у НА-деплетованих мишей, мабуть, відображують імунні відповіді, що мають місце *in vitro*, коли відсутній НА, доказуючи, що додавання НА у культуру *in vitro* має чіткіше відобразити реальний стан імунної відповіді *in vivo*, коли НА-вмісні нервові

волокна інтактні і функціонуючі. Нарешті, дослідження *in vivo* екзаменують також ефекти НА на клітини в різних стадіях диференціації, позаяк виснаження запасів НА більш ймовірно впливає як на наївні, так і еффекторні клітини цих тварин.

### **Анатомія і фізіологія нейро-імунних зв'язків**

Хоча ще залишаються деякі суперечності навколо специфічних аспектів нейро-імунних зв'язків, приведено багато доказів на підтримку існування численних взаємодій між ЦНС, периферійною нервовою системою (як симпатичним, так і парасимпатичним відділами), ендокринною і імунною системами [Felton D.L., 2000; Sternberg E.M., 2006; Thayer J.F., Sternberg E.M., 2010; Watkins L.R., Maier S.F., 1999].

Нейрогормональні механізми включають циркулюючі гормони як от кортизол (у людей) чи кортикостерон (у щурів) і катехоламіни, зокрема норадреналін [Sternberg E.M., 1997; 2006]. Разом з тим, принаймі таким же важливим, як і гуморальний, є нервовий механізм, включаючи симпатичну [Nance D.M. et Sanders V.M., 2007] і парасимпатичну [Thayer J.F., Sternberg E.M., 2010; Tracey K.J., 2002; 2007; Van der Zanden E.P., 2009] нервову систему.

Хоча вивільнення нейрогормонів у кровообіг забезпечує механізм регуляції імунітету на системному рівні, через нейрогормональне зв'язування з рецепторами імунітетів, нервовий шлях регуляції імунітету дає їй додатковий вимір — анатомічну локацію [Sternberg E.M., 2006; Tracey K.J., 2002]. Отже, нервові механізми регулюють імунітет на локальному і регіональному рівнях. Такий рівень анатомічної організації є важливим, тому що імунні органи спеціалізовані для регуляції різних аспектів імунної функції (наприклад, тимус і лімфовузли регулюють клітинний імунітет; кістковий мозок і селезінка — гуморальний; шкіра і слизові оболонки містять першу лінію захисних

клітин вродженого імунітету). Специфічні регіони всередині імунних органів спеціалізуються для регуляції різних імунних клітин на різних стадіях розвитку [Felton D.L., 2000]. Так, у тимусі і лімфовузлах є області, де Т-лімфоцити, що розвиваються і дозрівають, експонуються антигенам і або гинуть шляхом апоптозу, або дозрівають до специфічних імуноактивованих клітин, кожна із спеціалізованою функцією, наприклад, здатністю вбивати віруси або ракові клітини. В селезінці і кістковому мозку В-лімфоцити дозрівають до стадії, коли вони можуть продукувати специфічні антитіла.

Накладання на цю анатомічну структуру функціональної специфічності імунних клітин і органів створює структуру і специфічність нервових механізмів, що іннервують ці органи. Симпатична нервова система регулює імунітет на регіональному рівні, через іннервацію імунних органів, включаючи селезінку, тимус і лімфовузли [Nance D.M. et Sanders V.M., 2007; Sternberg E.M., 2006; Thayer J.F., Sternberg E.M., 2010]. Симпатичні впливи можуть бути як про-, так і протизапальними [Elenkov I.J. et al., 2000; Thayer J.F. and Fisher J.E., 2009]. Симпатична нервова система відіграє роль у редистрибуції популяції імунітетів терміново, а також може бути імуносупресивною, впливаючи на функцію імунітетів за умов масивного масивного виділення в органи НА, як це відбувається під час стресу [Kennedy S.L. et al., 2005; Nance D.M. et Sanders V.M., 2007]. Клінічні ефекти НА, виявлені як у людей, так і у тварин, доказують, що НА причетний до порушення здоров'я [Yang E.V. et al., 2002; Gosain A. Et al., 2006]. Периферійна нервова система регулює імунітет у вогнищі запалення, де б воно не появлялось. Нейропептиди, що вивільнюються із периферійних нервів, схильні бути прозапальними і значною мірою відповідальні за характеристичні прояви „calor, rubor, dolor” у вогнищі запалення [Sternberg E.M., 2006].

Існує концепція [Sternberg E.M.,

2006; Thayer J.F., Sternberg E.M., 2010; Tracey K.J., 2007; Van der Zanden E.P., 2009], що парасимпатична нервова система, як афферентна, так і ефферентна, відіграє вирішальну (критичну) роль у імунотуляції. З'ясовано, що природа цього "блукаючого" шляху по тілу вагального нерва унікально структурована для забезпечення ефективної системи раннього попередження і виявлення патогенів, а також як джерело негативного зворотного зв'язку з імунною системою після дії патогену [Berthoud H.R., Neuhuber W.L., 2000]. Переважна більшість вагальних волокон (понад 80 %) є сенсорними за природою і тим забезпечують ефективне охоплення тіла для виявлення пошкоджень (вторгнень). У багатьох видів тварин і у людей виявлено зв'язки афферент вагуса з серцем, легенями, стравоходом, печінкою та іншими органами [Berthoud H.R., Neuhuber W.L., 2000]. Крім того, афференти вагуса експресують IL-1-рецептори біля парагангліонарних клітин, розташованих у парасимпатичних гангліях [Sternberg E.M., 2006; Watkins I.R., Maier S.F., 1999]. Інформація про присутність цитокінів, зокрема IL-1, на периферії передається через *p. vagus* у структури ЦНС, однією з найважливіших серед яких є ядро солітарного тракту (NTS). На NTS афферентні і ефферентні сторони парасимпатичної нервової системи зустрічаються. Отже, NTS є великою релейною станцією для нейро-імунних комунікацій [Sternberg E.M., 2006]. На афферентній стороні вагальні закінчення у соматотопічній манері поступають у функціональні підрозділи NTS [Maier S.F. et al., 1998]. Така соматотопічна організація дозволяє високу ступінь локалізації і специфічності імунно-мозкового зв'язку. Це важливо, позаяк анатомічна локація патогенів передає інформацію, необхідну для встановлення локальної специфічності і внаслідок цього — більш ефективної імунної відповіді. Крім того, NTS має прямі і непрямі зв'язки з широким рядом нервових структур, що дає блукаючому

нерву здатність впливати на широке коло процесів [Groves D.A., Brown V.J., 2005]. На ефферентній стороні NTS забезпечує вхід у дорзальне моторне ядро *p.vagi* і двояке ядро. Вони є джерелом ефферентних сигналів, які іннервують багато органів, асоційованих з імунною системою, включаючи серце, печінку і гастроінтестинальну систему. Ацетилхолін, що вивільнюється з вагального нерва, модулює імунні реакції принаймні частково через б7 нікотинові рецептори, інгібуючи NF-κB, а отже — синтез і вивільнення цитокінів [Rosas-Ballina M., Tracey K.J., 2009]. Слід відзначити, що джерело регуляторного ацетилхоліну є двоїсте і доказано, що він може походити від імуніцитів замість вивільнення із нервових закінчень [Kawashima K., Fujii T., 2004]. Взяті разом, ці парасимпатичні механізми формують те, що було названо як "холінергічний протизапальний механізм" [Tracey K.J., 2007; 2009]. Цей механізм імунотуляції частково стосується даного огляду, позаяк в нейровізуалізуючих дослідженнях у людей були ідентифіковані структури ЦНС, асоційовані як з імунотуляцією, так і з (кардіо)-вагальною модуляцією.

Одним із суперечливих пунктів, як відзначалось, є джерело регуляторного ацетилхоліну і іннервація селезінки зокрема. В ранніх дослідженнях Dale H.H. et Dudley H.W. [1929] було доказано, що селезінка прямо іннервується вагальним нервом. Однак, наступні дослідження поставили ці факти під запитання [огляди: Nance D.M. et Sanders V.M., 2007; Migini F. et al., 2005]. В чучасній літературі сумніви залишаються: одні дослідники приводять докази прямої іннервації селезінки [Buijs R.M. et al., 2008; Chen X.H. et al., 1996], тоді як інші — приводять докази її непрямої іннервації чи відсутності вагальної іннервації [Bellinger D.L. et al., 1993; Nance D.M., Burns J., 1989; Rosas-Ballina M. et al., 2008]. Так, Buijs R.M. et al. [2008] досліджували автономну іннервацію селезінки шляхом ін'єкції транс-синаптичної ретроградної

мітки — вірусу псевдосказу (PRV) — в селезінку і виявлення присутності PRV-позитивних нейронів в різних полях-мішенях ЦНС. PRV-позитивні нейрони були знайдені серед симпатичних моторних нейронів в інтермедіолатеральному стовпі (IML) і серед парасимпатичних нейронів в дорзальному моторному ядрі вагуса (DMV) через 2 дні. Важливо, що ці дослідники проводили додаткові експерименти з використанням денервації і продовженого часу виживання. Після селективної симпатичної денервації і 2 днів часу виживання PRV-позитивні нейрони не були знайдені у IML, натомість продовжували виявлятися у DMV. Після селективної парасимпатичної денервації і 2 днів часу виживання PRV-позитивні нейрони не були виявлені у DMV, проте їх знаходили у IML. Після довшого часу виживання більше число полів ствола мозку і вищих його відділів, включаючи *bed nucleus stria terminalis* і *central nucleus amygdala* були асоційовані з прямою парасимпатичною іннервацією селезінки порівняно із симпатичною іннервацією. Отже, ці факти доказують, що як симпатична, так і парасимпатична нервові системи іннервують селезінку прямо. З іншого боку, Rosas-Ballina M. et al. [2008] припускають, що блукаючий нерв не іннервує селезінку прямо, але модулює функцію спленічного нерва через N-холінорецептори у верхньому сонячному мезентеріальному ганглії. На думку авторів, цей механізм задіяний у стимуляції адренергічних рецепторів на імунітах селезінки.

Наявність в літературі різних даних може бути пов'язане з відмінностями у методах оцінки іннервації селезінки. Наприклад, Buijs R.M. et al. [2008] використали вірус псевдосказу і селективну денервацію симпатичного і парасимпатичного входів у селезінку, тоді як Rosas-Ballina M. et al. [2008] застосували фарбу для антитіл проти ацетилтрансферази і везикулярний транспортер ацетилхоліну для висновку, що селезінка непрямо іннервується вагусом.. Однак, як вка-

зують Buijs R.M. et al. [2008], відсутність згаданих фарби і транспортера не обов'язково вказує на відсутність прямої вагальної іннервації (напр., печінки). Проте відмінності в методології не можуть повністю пояснити суперечності повідомлень в літературі. Наприклад, Cano G. et al. [2001], використовуючи в якості мітки вірус псевдосказу, теж не змогли знайти доказ прями вагальної іннервації селезінки. Отже, позаяк точний структуральний зв'язок між вагусом і селезінкою залишається місцем для дебатів, видається, що функціонально вагус здатен модулювати імунну активність селезінки.

Іншим фактором, що вносить вклад у ці суперечності, може бути еволюція розуміння нейротрансмісії в цілому і природи автономного нейроефекторного синапса зокрема [Burnstock G., 2009]. По-перше, на відміну від скелетного нейромускулярного і нейронального синапсів, автономний нейроефекторний синапс містить в собі постійно рухливі варикози, відносини яких з мембранами нейроефекторної клітини змінюються з часом. Отже, однаково закритими синапси можуть бути лише тимчасово. Це може створювати труднощі при пошуку доказу „прямой” іннервації різних органів автономною нервовою системою. Як відзначає Burnstock G. [2009], це може зокрема стосуватись нейро-імунного зв'язку. Автор наголошує, що класична ідея Dale H.H. [1934] про те, що кожен нейрон має лише один нейротрансмітер, асоційований з ним (напр., постгангліонарні симпатичні нейрони використовують виключно норадреналін, тоді як постгангліонарні парасимпатичні нейрони — виключно ацетилхолін), виявилась помилковою. Так, нейрони можуть вивільняти кілька субстанцій, котрі можуть служити для модуляції кожної іншої і таким чином створювати складний ряд ефектів. Ці процеси названо ко-трансмісією [Burnstock G., 2009]. Стосовно даної дискусії, Straub R.H. et al. [2000] приводять доказ комплексності симпатичної модуляції імунної функції селезін-



ки. Спеціально продемонстровано на прикладі секреції IL-6 зрізами селезінки, що нейропептид  $\Upsilon$ , який симпатичними нервами вивільняється разом (co-released) з норадреналіном, має як інгібіторні ефекти через  $\beta$ -адренорецептори при низьких концентраціях норадреналіну, так і стимуляторні ефекти через  $\alpha$ -адренорецептори при вищих концентраціях норадреналіну. Аналогічно, Hoover D.B. et al. [2009] приводять доказ ко-трансмисії ацетилхоліну і NO в серцевих холінергічних нервах. Важливо, що є також доказ існування ко-трансмисії ацетилхоліну і норадреналіну серед підтипу холінергічних нейронів, включаючи деякі серцеві нейрони [Hoover D.B. et al., 2009; Weihe E. et al., 2005]. Досі нема доказу такого дуального фенотипу холінергічно/адренергічних нейронів в іннервації селезінки. Ко-трансмисія є поки що не цілком зрозумілим процесом, показано міжвидові відмінності, так що факти, виявлені на одних тваринах, не можна переносити на інших тварин, включаючи людину.

#### **Невральні супутники імунної функції**

Доказ анатомічної спеціалізації імунної регуляції як у ефферентному, так і у афферентному напрямках навіює думку, що різні регіони імунної відповіді можуть бути рефлектовані центрально у анатомічному представництві в мозку, що відображує анатомічну організацію імунної системи. Така організація уможливорює диференційований і спеціалізований контроль імунних відповідей через невральні шляхи [Thayer J.F., Sternberg E.M., 2010]. Як в експериментальних, так і у клінічних дослідженнях показана причетність структур ЦНС до імуномодуляції [Goehler L.E. et al., 2000; Ohira H. et al., 2006]. Сигнали, що виходять від *nucleus tractus solitarius n. vagus*, досягають парабрахіальних ядер, таламуса, паравентрикулярних ядер, центрального ядра амигдали, острівцевої кори, а у тварин — інтралімбаїчної кори, включаючи гомологічні сайти у людей — передню цингулярну кору (ACC) і медіальну префрон-

тальну кору (MPFC) [Ter Horst G.J., Postrema F., 1997; Thayer J.F., Lane R.D., 2009]. У численних нейровізуалізуючих дослідженнях вивчені невральні супутники імунної функції у людей і в цілому підтверджена важливість острівця, ACC і MPFC [Ohira H. et al., 2006; Rosenkranz M.A. et al., 2005]. Ohira H. et al. [2006], застосувавши позитрон-емісійну томографію, повідомили, що збільшення числа натуральних кілерів (NK) асоціюється із підвищенням активності у орбітофронтальній корі (OFC) і корі лівого острівця, тоді як зменшення числа CD4<sup>+</sup> Т-лімфоцитів поєднується зі зниженням активності у медіальній OFC і корі правого острівця. Rosenkranz M.A. et al. [2005], застосувавши функціональну магнітну резонансну візуалізацію (fMRI), показали асоціації між рівнем TNF- $\beta$ , вимірним на периферії у відповідь на імунний виклик, і активністю ACC, а також між рівнем еозинофілів і активністю острівця. Eisenberger N.I. et al. [2009] виявили, що у жінок, але не у чоловіків, ендотоксин-індуковане підвищення рівня IL-6 пов'язане зі збільшенням кровоплину у дорзальній ACC і правому передньому острівці. O'Connor M.F. et al. [2009], визначаючи IL-1 $\beta$  і рецептори II типу для TNF в слині жінок, що зазнали психо-емоційного стресу (важкої втрати), виявили позитивні зв'язки між прозапальними цитокінами і активністю у субгенуальній ACC і OFC. В іншій роботі Ohira H. et al. [2009] виявили, що кількість NK-лімфоцитів під час контрольованого або неконтрольованого стохастичного ментального стресорного навантаження позитивно пов'язана з численними регіонами мозку як із внутрішньої, так із зовнішньої сторін від префронтальної кори, включаючи ACC, OFC, праву дорзолатеральну префронтальну кору (DLPFC) і медіальну префронтальну кору (MPFC) серед інших. Ці ж автори визначали також спектральну потужність варіабельності ритму серця (BPC) і виявили позитивний зв'язок потужності високочастотних коливань (HF) BPC з активністю в MPFC, ACC і



DLPFC. Це дослідження навіює думку, що має існувати перекриття між регіонами мозку, асоційованими з імунотуляцією, а вони (регіони) асоційовані з кардіовагальною модуляцією. Взяті разом, ці клінічні візуалізуючі дослідження невральних супутників імунотуляції доказують, що специфічні регіони мозку можуть бути асоційовані з регуляцією специфічних імунних функцій.

Споріднено, нейровізуалізуючі дослідження кардіовагальної функції ідентифікували подібний набір структур, асоційованих із автономною модуляцією [Critchley H.D. et al., 2003; Gianaros P.J. et al., 2004; Lane R.D. et al., 2009]. Наприклад, Lane R.D. et al. [2009] виявили позитивні зв'язки між вагально опосередкованою ВРС і активністю в ACC та островці в числі інших структур. Метааналіз, проведений Thayer J.F. et Sternberg E.M. [2010], показав, що невральні структури, асоційовані з імунотуляцією, подібні до таких, асоційованих з кардіовагальною модуляцією. Наприклад, регіон в MPFC, який, за даними Ohira H. et al. [2009], позитивно корелює з числом NK-лімфоцитів, перекривається з регіоном, асоційованим з HF HRV. Важливо, що регіони, асоційовані з різними імунними функціями, як і ті, що ідентифіковані як асоційовані з ВРС, є частиною медіальної префронтально-стволової нейромережі, яка, за припущенням Lane R.D. et Wager T.D. [2009], вирішально задіяна в регуляцію автономної нервової, ендокринної і імунної систем, а також функціонально пов'язаних з ними болю, емоцій і поведінки.

Отже, результати експериментальних і клінічних досліджень дають підтримку ідеї, що структури переднього мозку задіяні у імунотуляцію принаймі частково через невральні супутники холінергічного протизапального механізму [Thayer J.F. et Sternberg E.M., 2010].

#### Література/References

1. Felten D.L., Felten S.Y., Carlson S.L., Olschowka J.A., Livnat S. Noradrenergic and peptidergic innervation of lymphoid tissue

- // J. Immunol.-1985.-135, №2.-P. 755-766.
2. Bulloch K., Moore R.Y. Innervation of the thymus gland by brain stem and spinal cord mouse and rat // Am. J. Anat.-1981.-162.-P. 157-166.
  3. Bulloch K., Pomerantz W. Autonomic nervous system innervation of thymic related lymphoid tissue in wild-type and nude mice // J. Comp. Neurology.-1984.-228.-P. 57-68.
  4. Nance D.M., Hopkins D.A., Bieger D. Re-investigation of the innervation of the thymus gland in mice and rats // Brain, Behav., Immun.-1987.-1.-P. 134-147.
  5. Trotter R.N., Stornetta R.L., Guyenet P.G., Roberts M.R. Transneuronal mapping of the CNS network controlling sympathetic outflow to the rat thymus // Auton. Neurosci.-2007.-139.-P. 9-20.
  6. Wan W., Wetmore L., Sorensen C.M., Greenberg A.H., Nance D.M. Neural and biochemical mediators of endotoxin and stress-induced c-fos expression in the rat brain // Brain Res. Bull.-1994.-34.- P. 7-14.
  7. Nance D.M., Sanders V.M. Autonomic innervation and regulation of immune system (1987-2007) // Brain, Behav., Immun.-2007.-21, №6.-P. 736-745.
  8. Nance D.M., Burns J. Innervation of the spleen in the rat: evidence for absence of afferent innervation // Brain, Behav., Immun.-1989.-3.-P. 281-290.
  9. Bellinger D.L., Lorton D., Hamill R.W., Felten S.Y., Felten D.L. Acetylcholinesterase staining and choline acetyltransferase activity in the young adult rat spleen: lack of evidence for cholinergic innervation // Brain, Behav., Immun.-1993.-7.-P. 191-204.
  10. Schafer M.K., Eiden L.E., Weihe E. Cholinergic neurons and terminal fields revealed by immunohistochemistry for vesicular acetylcholine transporter. II. The peripheral nervous system // Neuroscience.-1998.-84.-P. 361-376.
  11. Cano G., Sved A.F., Rinaman L., Rabin B.S., Card J.P. Characterization of the central nervous system innervation of the rat spleen using viral transneuronal tracing // J. Comp. Neurol.-2001.-439.-P. 1-18.
  12. Wan W., Wetmore L., Sorensen C.M., Greenberg A.H., Nance D.M. Neural and biochemical mediators of endotoxin and stress-induced c-fos expression in the rat brain // Brain Res. Bull.-1994.-34.- P. 7-14.
  13. Romeo H.E., Fink T., Yanaihara N., Weihe E.

- Distribution and relative proportion of neuropeptide Y-and proenkephalin-containing noradrenergic neurones in rat superior cervical ganglion: separate projections to submaxillary lymph nodes / *Peptides*.-1994.-15.- P. 1479-1487.
14. Kurkowski R., Kummer W., Heym C. Substance P-immunoreactive nerve fibers in tracheobronchial lymph nodes of the guinea pig: origin, ultrastructure and coexistence with other peptides // *Peptides*.-1990.-11.- P. 13-20.
  15. Shepherd A.J., Beresford L.J., Bell E.B., Miyan J.A Mobilization of specific T cells from lymph nodes in contact sensitivity requires substance P // *J. Neuroimmunol.*-2005.-164.- P. 115-123.
  16. Imai S., Tokunaga Y., Maeda T., Kikkawa M., Hukuda S. Calcitonin gene-related peptide, substance P, and tyrosine hydroxylase-immunoreactive innervation of rat bone marrows: an immunohistochemical and ultrastructural investigation on possible efferent and afferent mechanisms // *J. Orthop. Res.*-1997.-15.- P. 133-140.
  17. Denes A, Boldogkoi Z., Uherezky G., Hornyak A, Rusvai M., Palkovits M., Kovacs K.J. Central autonomic control of the bone marrow: multisynaptic tract tracing by recombinant pseudorabies virus // *Neuroscience*.-2005.-134.- P. 947-963.
  18. Sanders V.M., Kasprovicz D.J., Kohm AP., Swanson M.A Neurotransmitters receptors on lymphocytes and other lymphoid cells / *Psychoneuroendocrinology*. 3<sup>rd</sup> edn. 2. San Diego, CA: Academic Press.-2001.- P. 161-196.
  19. Kavelaars A Regulated expression of alpha-1 adrenergic receptors in the immune system // *Brain Behav. Immun.*-2002.-16.- P. 799-807.
  20. Ignatowski T.A, Gallant S., Spengler R.N. Temporal regulation by adrenergic receptor stimulation of macrophage (M phi)-derived tumor necrosis factor (TNF) production post-LPS challenge // *J. Neuroimmunol.*-1996.-65.- P. 107-117.
  21. Meltzer J.C., Mac Neil B.J., Sanders V., Pyllypas S., Jansen A.H., Greenberg A.H., Nance D.M. Stress-induced suppression of in vivo splenic cytokine production in the rat by neural and hormonal mechanisms // *Brain, Behav., Immun.*-2004.-18.- P. 262-273.
  22. Vriend C.Y., Zuo L., Dyck D.G., Nance D.M., Greenberg A.H. Central administration of interleukin-1 beta increases norepinephrine turnover in the spleen // *Brain Res. Bull.*-1993.-31.-P. 39-42.
  23. MacNeil B.J., Jansen A.H., Janz L.J., Greenberg A.H., Nance D.M. Peripheral endotoxin increases splenic sympathetic nerve activity via central prostaglandin synthesis.-*Am. J. Physiol.*-1997.-273.- R. 609-R. 614.
  24. Brown R., Li Z., Nirula R., Janz L., Falk J., Nance D.M., Dyck D.G., Greenburg A.H. Suppression splenic macrophage interleukin-1 secretion following intracerebroventricular injection of interleukin-1 $\beta$ : Evidence for pituitary-adrenal sympathetic control // *Cell. Immunol.*-1991.-132.-P. 84-93.
  25. Nance D.M., Mac Neil B.J. Immunoregulation by the sympathetic nervous system.-Elsevier: London, 2001.- P. 121-131.
  26. Borovikova L.V, Ivanova S., Zhang M., Yang H., Botchkina G.I., Watkins L.R., Wang H., Abumrad N., Eaton J.W., Tracey K.J. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin // *Nature*.-2000.-405.-P. 458-462.
  27. Borovikova L.V, Ivanova S., Zhang M., Yang H., Botchkina G.I., Watkins L.R., Wang H., Abumrad N., Eaton J.W., Tracey K.J. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin // *Nature*.-2000.-405.-P. 458-462.
  28. Saeed R.W, Varma S., Peng-Nemeroff T., Sherry B., Balakhaneh D., Huston J., Tracey K.J., Al-Abed Y., Metz C.N. Cholinergic stimulation blocks endothelial cell activation and leukocyte recruitment during inflammation // *J. Exp. Med.*-2005.-201.- P. 1113-1123.
  29. Maier S.F., Goehler L.E., Fleshner M., Watkins L.R. The role of the vagus nerve in cytokine-to-brain communication // *Ann. N.Y. Acad. Sci.*-1998.-840.- P. 289-300.
  30. Czura S.J., Tracey K.J. Autonomic neural regulation of immunity // *J. Intern. Med.*-2005.-257,№2.-P. 156-166.
  31. Yoon S.Y., Kim H.W., Roh D.H., Kwon Y.B., Han H.J., Beitz A.J., Lee J.H. Intrathecal clonidine suppresses zymosan-induced peripheral leukocyte migration in a mouse air pouch model via activation of spinal muscarinic type 2 receptors and sympathoadrenal medullary activity // *Neuropharmacology*.-2006.-51.- P. 829-837.

32. Wang H., Yu M., Ochani M., Amella C.A., Tanovic M., Susarla S., Li J.H., Wang H., Yang H., Ulloa I., Al-Abed Y., Czura C.J., Tracey K.J. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is essential regulator of inflammation // *Nature*.-2003.-421.- P. 384-388.
33. Skok M.V., Voitenko L.P., Voitenko S.V., Lykhmus E.Y., Kalashnik E.N., Litvin T.I., Tzartos S.J., Skok V.I. Alpha subunit composition of nicotinic acetylcholine receptors in the rat autonomic ganglia neurons as determined with subunit-specific anti-alpha (181-192) peptide antibodies // *Neuroscience*.-1999.-93.-P. 1427-1436.
34. Haass M., Kubler W. Nicotine and sympathetic neurotransmission // *Cardiovasc. Drugs Ther.*-1997.-10.- P. 657-665.
35. Franceschini D., Orr-Urtreger A, Yu W., Mackey L.Y., Bond R.A., Armstrong D., Patrick J.W., Beaudet A.L., De Biasi M. Altered baroreflex responses in alpha7 deficient mice // *Behav. Brain Res.*-2000.-113.- P. 3-10.
36. Nijijima A. Electrophysiological study on the vagal innervation of the adrenal gland in the rat // *J. Auton. Nerv. Syst.*-1992.-41.-P. 87-92.
37. Berthoud H.R., Powley T.L. Characterization of vagal innervation to the celiac, suprarenal and mesenteric ganglia // *J. Auton. Nerv. Syst.*-1993.-42.-P. 153-169.
38. Sanders V.M., Munson A.E. Norepinephrine and the antibody response // *Pharmacol. Rew.*-1985.-37,Nº3.- P. 229-248.
39. Sanders V.M., Kasprovicz D.J., Swanson-Mungerson M.A., Podojil J.R., Kohm A.P. Adaptive immunity in mice lacking beta2-adrenergic receptor // *Brain, Behav., Immun.*-2003.-17.- P. 55-67.
40. Madden K.S., Sanders V.M., Felten D.L. Catecholamine influences and sympathetic neural modulation of immune responsiveness // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*-1995.-35.-P. 417-448.
41. Callahan T.A., Moynihan J.A. The effects of chemical sympactomy on T-cell cytokine responses are not mediated by altered peritoneal exudate cell function or an inflammatory response // *Brain Behav. Immun.*-2002.-16.-P. 33-45.
42. Alaniz R.C., Thomas S.A, Perez-Melgosa M., Mueller K., Palmiter R.D., Wilson C.B. Dopamine beta-hydroxylase deficiency impairs cellular immunity // *Proc. Natl. Acad. Sci U.S.A*-1999.-96.-P. 2274-2278.
43. Kohm A.P., Sanders V.M. Norepinephrine and beta-2-adrenergic receptor stimulation regulate CD4+ T and B lymphocyte function in vitro and in vivo // *Pharmacol. Rev.*-2001.-53.- P. 487-525.
44. Sanders V.M., Straub R.H. Norepinephrine, beta-adrenergic receptor, and immunity // *Brain, Behav., Immun.*-2002.-16.- P. 290-332.
45. Pongratz G., MacAlecs J.W., Conrad D.H., Erbe R.S., Haas K.M., Sanders V.M. The level of IgE produced by a B cells is regulated by norepinephrine in a p38 MAPK-and CD23-dependent Manner // *J. Immunol.*-2006.-177.- P. 2926-2938.
46. Felten D.L. Neural influence on immune responses: underlying suppositions and basic principles of neural-immune signaling // *Prog. Brain Res.*-2000.-122.-P. 381-389.
47. Sternberg E.M. Neural regulation of innate immunity: a coordinated nonspecific response to pathogens // *Nat. Rev. Immunol.* // 2006.-6 (4).-P. 318-328.
48. Thayer J.F., Sternberg E.M. Neural aspects of immunomodulation: Focus on the vagus nerve // *Brain Behav. Immun.*-2010.-24 (8).-P. 1223-1228.
49. Watkins L.R., Maier S.F. Implications of immune-to-brain communication for sickness and pain // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*-1999.-96.-P. 7710-7713.
50. Sternberg E.M. Neural-immune interactions in health and disease // *J. Clin. Invest.*-1997.-100.-P. 2641-2647.
51. Tracey K.J. The inflammatory reflex // *Nature*.-2002.-420.-853-859.
52. Tracey K.J. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway // *J. Clin. Invest.*-2007.-117 (2).-P. 289-296.
53. Van der Zanden E.P., Boeckxstaens G.E., De Jonge W.J. The vagus nerve as a modulator of intestinal inflammation // *Neurogastroenterol Motil.*-2009.-21.-P. 6-17.
54. Thayer J.F., Fischer J.E. Heart rate variability, overnight urinary norepinephrine and C-reactive protein: evidence for the cholinergic anti-inflammatory pathway in healthy human adults // *J. Int. Med.*-2009.-265.-P. 439-447.
55. Elenkov I.J., Wilder R.I., Chrousos G.P., Vizi E.S. The sympathetic nerve — an integrative

- interface between two supersystems: the brain and immune system // *Pharmacol. Rev.*-2000.-52.-P. 595-638.
56. Kennedy S.L., Nickerson M., Campisi J., Jonson J.D., Smith T.P., Sharkey C., Fleshner M.J. Splenic norepinephrine depletion following acute stress suppresses in vivo antibody response // *J. Neuroimmunol.*-2005.-165 (1-2).-P. 150-160.
57. Gosain A., Jones S.B., Shankar R., Gamelli R.L., DiPietro L.A. Norepinephrine modulates the inflammatory and proliferative phases of wound healing // *J. Trauma*-2005.-60.-P. 736-744.
58. Yang E.V., Bane C.M., MacCallum R.C., Kiecolt-Glaser J.K., J.K., Malarkey W.B., Glaser R. Stress-related modulation of matrix metalloproteinase expression // *J. Neuroimmunol.*-2002.-133.-P. 144-150.
59. Watkins L.R., Maier S.F. Implications of immune-to-brain communication for sickness and pain // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*-1999.-96.-P. 7710-7713.
60. Maier S.F., Goehler L.E., Fleshner M., Watkins L.R. The role of the vagus nerve in cytokine-to-brain communication // *Ann. N.Y. Acad. Sci.*-1998.-840.- P. 289-300.
61. Groves D.A., Brown V.J. Vagal nerve stimulation: a review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects // *Neurosci Biobehav Rev.*-2005.-P. 493-500.
62. Rosas-Ballina M., Tracey K.J. Cholinergic control of inflammation // *J. Int. Med.*-2009.-265.-P. 663-679.
63. Kawashima K., Fujii T. Expression of non-neuronal acetylcholine in lymphocytes and its contribution to regulation of immune function // *Front. Biosci.*-2004.-9.-P. 2063-2085.
64. Tracey K.J. Reflex control of immunity // *Nat. Rev. Immunol.*-2009.-9 (6).-P. 418-428.
65. Tracey K.J. Understanding immunity requires more than immunology // *Nature Immunology*-2010.-11 (7).-P. 561-564.
66. Migini F., Streccioni V., Amanta F. Autonomic innervation of immune organs and neuroimmune modulation // *Auton. Autacoid. Pharmacol.*-2005.-23.-P. 1-25.
67. Buijs R.M., van der Vliet J., Geridou M.L., Hutinga I., Escobar C. Spleen vagal denervation inhibits the production of antibodies to circulating antigens // *PLoS*-2008.-3 (9).- e3152.
68. Chen H.H., Itih M., Sun W., Miki T., Takeuchi Y. Localization of sympathetic and parasympathetic neurons innervating pancreas and spleen in the cat // *J. Auton. Nerv. Syst.*-1996.-59.-P. 12-16.
69. Bellinger D.L., Lorton D., Hamill R.W., Felten S.Y., Felten D.L. Acetylcholinesterase staining and choline acetyltransferase activity in the young adult rat spleen: lack of evidence for cholinergic innervation // *Brain, Behav., Immun.*-1993.-7.-P. 191-204.
70. Nance D.M., Burns J. Innervation of the spleen in the rat: evidence for absence of afferent innervation // *Brain, Behav., Immun.*-1989.-3.-P. 281-290.
71. Rosas-Ballina M., Ochani M., Parrish W.R., Ochani K., Harris Y.T., Huston J.M., Chavan S., Tracey K.J. Splenic nerve is required for cholinergic anti-inflammatory pathway control of TNF in endotoxemia // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*-2008.-105.-P. 11008-11013.
72. Burnstock G. Autonomic neurotransmission: 60 years since Henry Dale // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*-2009.-49.-P. 1-30.
73. Dale H.H. Chemical transmission of the effects of nerve impulses // *Brit. J. Med.*-1934.-1.-P. 835-841.
74. Straub R.H., Shaller T., Miller L.E. Neurotransmitters of the sympathetic nerve terminal are powerful chemoattractants for monocytes // *J. Leukoc. Biol.*-2000.-67.-P. 553-558.
75. Straub R.H., Shaller T., Miller L.E., von Horsten S., Jessop D.S., Falk W., Schülmerich J. Neuropeptide Y cotransmission with norepinephrine in the sympathetic nerve-macrophage interplay // *J. Neurochem.*-2000.-75.-P. 2464-2471.
76. Hoover D.B., Isaacs E.R., Jacques F., Hoard J.L., Page P., Armour J.A. Localization of multiple neurotransmitters in surgically derived specimens of human atrial ganglia // *Neuroscience*-2009.-164.-P. 1170-1179.
77. Weihe E., Schulz B., Hartschuh W., Anlauf M., Schafer C.H., Eiden L.E. Coexpression of cholinergic and noradrenergic phenotypes in human and nonhuman autonomic nervous system // *J. Comp. Neurol.*-2005.-492.-P. 370-379.
78. Goehler L.E., Gaykema R.P.A., Hansen M.K., Anderson K., Maier S.F., Watkins L.R. Vagal immune-to-brain communication: a visceral



- chemosensory pathway // Auton. Neurosci.-2000.-85.-P. 49-59.
79. Ohira H. Imaging brain and immune association accompanying cognitive appraisal of an acute stressor // Neuroimage.-2006.-39.-P. 500-514.
80. Ter Horst G.J., Postrema F. Forebrain parasympathetic control of heart activity: retrograde transneuronal viral labeling in rats // Am. J. Physiol.-1997.-273.-H2926-H2930.
81. Thayer J.F., Lane R.D. Claude Bernard and the heart-brain connection: further elaboration of a model of neurovisceral integration // Neurosci. Biobehav. Rev.-2009.-33.-P. 81-88.
82. Rosenkranz M.A., Busse W.W., Johnston T., Swenson C.A., Crisafi G.M., Jacson M.M., Bosch J.A., Sheridan J.F., Davidson R.J. Neural circuitry underlying the interaction between emotion and asthma symptom exacerbation // Proc. Natl. Acad. Sci. USA-2005.-102.-P. 13319-13324.
83. Eisenberger N.I., Inagaki T.K., Rameson L.T., Mashai M.N., Irwin M.R. An fMRI study of cytokine-induced depressed mood and social pain: the role of sex differences // Neuroimage.-2009.-47.-P. 881-890.
84. O'Connor M.F., Irwin M.R., Wellisch D.K. When grief heats up: pro-inflammatory cytokines predict brain activation // Neuroimage.-2009.-47.-P. 891-896.
85. Ohira H. Regulation of natural killer cell distribution by prefrontal cortex during stochastic learning // Neuroimage.-2009.-47.-P. 897-907.
86. Critchley H.D., Mathias C.J., Josephs O., O'Doherty J., Zanini S., Dewar B.K., Cipolotti L., Shallice T., Dolan R.J. Human cingulate cortex and autonomic control: converging neuroimaging and clinical evidence // Brain.-2003.-126.-P. 2139-2152.
87. Gianaros P.J., Van der Veen F.M., Jennings J.R. Regional cerebral blood flow correlates with heart periodic and high-frequency heart periodic variability during working-memory tasks: implications for the cortical and subcortical regulation of cardiac autonomic activity // Psychophysiol.-2004.-4.-P. 521-530.
88. Lane R.D., McRae K., Reiman E.M., Chen K., Ahern G.L., Thayer J.F. Neural correlates of heart rate variability during emotion // Neuroimage.-2009a.-44.-P. 213-222.
89. Lane R.D., Wager T.D. The new field of brain-body medicine: what we have learned and where are we headed? // Neuroimage.-2009b.-47.-P. 1135-1140.

**Резюме**

**ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ  
ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ И  
ИММУННАЯ СИСТЕМА (ОБЗОР)**

*Кульчинский А.Б., Гоженко А.И.,  
Попович И.Л.*

Обзор посвящен анализу современных взглядов на регуляторное влияние вегетативной (автономной) нервной системы на деятельность иммунных органов, чему способствует наличие адрено- и холинорецепторов на различных видах иммуноцитов.

**Ключевые слова:** вегетативная нервная система, иммунная система, регуляция

**Summary**

**RELATIONSHIP BETWEEN VEGETATIVE  
NERVOUS AND IMMUNE SYSTEMS  
(REVIEW)**

*Kulchinsky A.B., Gozhenko A.I.,  
Popovich I.L.*

The review is devoted to the analysis of modern views on the regulatory influence of the autonomic nervous system on the activity of the immune organs, which is facilitated by the presence of adreno- and cholinoreceptors on various types of immunocytes.

**Key words:** autonomic nervous system, immune system, regulation

*Впервые поступила в редакцию 20.07.2017 г.  
Рекомендована к печати на заседании  
редакционной коллегии после рецензирования*



УДК: 616.12-008.331.1-46: 616.08

## ОБГРУНТУВАННЯ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ ВАЗОАКТИВНИХ ПРЕПАРАТІВ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ У СПОЛУЧЕННІ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ВІДПОВІДНО ДО СТУПЕНЯ ЛЕГЕНЕВОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА/ЧИ СТАДІЇ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ, ПРИКЛАДИ ІЗ ПРАКТИКИ)

**Мацегора Н.А., Мітасова Н.Ю.**

*Одеський національний медичний університет*

При лікуванні ХСН, обумовленої ІХС у сполученні з АГ, рекомендується застосовувати блокатори Я-адренорецепторів (ББ) у комбінації з інгібіторами АПФ чи блокаторами рецепторів ангіотензину II (БРА) усім пацієнтам, що мають ФВ ЛШ < 40 %; антагоністами альдостерону при ФВ ЛШ < 35 %; діуретиками — показані незалежно від типу СН; івабрадином — хворим із синусовим ритмом та ФВ ЛШ < 35 %, в яких ЧСС залишається не меншою, ніж 70 уд/хв.

Нітрати тривалої дії рекомендуються у випадках, коли, незважаючи на прийом ББ, зберігається стенокардія. Відповідно до наказу МОЗ України від 24.05.2012 р. № 384 для лікування АГ до попередньої терапії можна додати блокатори кальцієвих каналів (БКК), а саме амлодипін чи фелодипін, оскільки інші представники мають виразну негативну інотропну дію та протипоказані при ХСН із систолічною дисфункцією.

Останнім часом отримані позитивні результати лікування ХСН при застосуванні селективного конкурентного інгібітору фосфодіестерази-5 (ІФДЕ5) силденафілу. Дослідження показали добру переносимість та ефективність препарату при ЛГ різної етіології, це стало ще одним перспективним напрямком в лікуванні ЛГ при ХСН. Слід підкреслити, що при вивченні біохімічних, молекулярних, клінічних ефектів силденафілу, досі не проведено порівняного дослідження ефективності призначення різних вазодилататорів та силденафілу у комплексному лікуванні ХСН й ЛГ у хворих на ІХС у сполученні з АГ, не розроблені диференційовані показання щодо застосування їх в залежності від ступеню ЛГ та/чи ХСН, не уточнені особливості порівняної дії на основні фізіологічні параметри функціонування серцево-судинної системи.

Отже, пошук найбільш вагомих діагностичних критеріїв, розробка вдосконаленого алгоритму при лікуванні хворих на ІХС у сполученні з АГ, ускладнених ХСН 2А чи 2Б, та вибір індивідуальної лікувальної тактики з урахуванням ступеню ЛГ шляхом застосування неспецифічних (нітрати, амлодипін) чи специфічних (силденафіл) вазодилататорів, залишаються актуальною проблемою сучасної кардіології та внутрішньої патології.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця у сполученні з артеріальною гіпертензією, хронічна серцева недостатність, лікування.

### Актуальність

Лікування ХСН у хворих на ІХС у сполученні з АГ проводиться відповідно до уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги, сформованих Асоціацією кардіологів України в 2016 році та

відповідають вимогам Міжнародних рекомендацій на основі доказової медицини [9, 10, 20, 23, 24, 29, 30], що спрямовані на подолання резистентності до стандартної терапії хворих на ІХС і АГ,

зменшення симптомів й ознак хвороби, попередження госпіталізацій з приводу погіршення клінічного стану, підвищення працездатності та/або функціональної спроможності пацієнтів, поліпшення якості їх життя, покращення прогнозу [10, 20, 23, 28, 29, 30].

При лікуванні ХСН, обумовленої ІХС у сполученні з АГ, рекомендується застосовувати блокатори Я-адренорецепторів (ББ). ББ в багатьох дослідженнях (COPERNICUS, CIBIS-II, MERIT-HF) продемонстрували свій позитивний вплив на перебіг ХСН. Так, завдяки негативному хронотропному ефекту ББ, знижується ЧСС на 10-15 за 1 хв, за рахунок чого зменшується механічна робота серця, покращується його енергозабезпечення, зменшується токсичний ефект катехоламінів, посилюється активність парасимпатичної нервової системи, відновлюється коронарний кровотік, спостерігається подовження діастолі, що позитивно впливає на ремоделювання серця [18]; при тривалій терапії збільшується серцевий викид; знижується активність РААС, виникає антигіпертензивний, антиаритмічний, антиішемічний ефекти [3, 13, 22, 49].

Інгібітори АПФ та БРА знижують активність симпато-адреналової системи, РААС, зменшують синтез ендотеліну, тромбоксану та збільшують концентрацію в крові оксиду азоту, простацикліну, що призводить до зменшення вазоконстрикції і збільшення вазодилатації; сповільнюють процеси ремоделювання серця, судин; зменшують систолічну дисфункцію; перешкоджають розвитку прогресування дилатації ЛШ; знижують діастолічну ригідність ЛШ; викликають вазодилатацію за рахунок збільшення синтезу оксиду азоту та брадикініну [14, 16, 27, 62].

Антагоністи альдостерону здатні пригнічувати активну реабсорбцію іонів натрію і, одночасно, екскрецію калію та магнію, збільшувати діурез на 25 %, знижувати загальну і серцево-судинну смертність [5, 6, 21, 55].

Діуретики мають виражену проти набрякову та антигіпертензивну дію, перевага надається петльовим сечогінним засобам. У дослідженні TORIC торасемід знижував загальну смертність на 51,5 %, кардіальну смертність — на 59,7 % [18, 35].

Рекомендовані [28] комбінації препаратів: ББ з інгібіторами АПФ чи блокаторами рецепторів ангіотензину II (БРА) усім пацієнтам, що мають ФВ ЛШ < 40 %, антагоністами альдостерону при ФВ ЛШ < 35 %, діуретиками (показані незалежно від типу СН), івабрадином (пацієнтам із синусовим ритмом та ФВ ЛШ < 35 %, в яких ЧСС залишається не меншою, ніж 70 уд/хв.).

Для пацієнтів з фібриляцією передсердь, коли не вдається досягти адекватного контролю ЧСС за допомогою ББ або при непереносимості ББ — показаний дигоксин; нітрати тривалої дії рекомендуються, коли, незважаючи на прийом ББ, зберігається стенокардія [13, 24, 30].

Відповідно до наказу МОЗ України від 24.05.2012 р. № 384 для лікування АГ до попередньої терапії можна додати блокатори кальцієвих каналів (БКК), а саме амлодипін чи фелодипін, оскільки інші представники мають виразну негативну іотропну дію та протипоказані при ХСН із систолічною дисфункцією [10, 20, 24, 22, 29].

Таким чином, стандартне лікування хворих на ХСН спрямоване на корекцію ІХС і АГ, а ХСН ігнорується до того часу, доки її клініка не почне переважати (ФВ ЛШ < 45 %) над проявами ішемії серця і гіпертензивним синдромом [9, 28], при цьому, зовсім не враховуються патогенетичні ланки розвитку ЛГ, що знижує ефективність базисної терапії [4, 11].

Значимість ЛГ у формуванні та прогресуванні ХСН у хворих на ІХС у сполученні з АГ підтверджено результатами спостережень, проведених при традиційному лікуванні протягом 28 місяців. Авторами встановлено, що у пацієнтів з помірною ЛГ смертність склала 57 % у

порівнянні з 17 % у пацієнтів без ЛГ [36, 57], з чого слідує висновок про доцільність розробки та застосування специфічної терапії ЛГ.

У цьому напрямку, з метою цілеспрямованої корекції ЛГ, заслуговує на увагу застосування як неспецифічних (нітрати, БКК) так і специфічних вазодилаторів [8, 25, 26]. Необхідність використання вазодилаторів диктується певними клінічними ситуаціями, які ускладнюють перебіг декомпенсації.

Так, описаний позитивний ефект від прийому нітратів [1, 12, 25]. Ці препарати діють як ендотелій-незалежні донатори NO, що накопичується в процесі їх метаболізму [30]. Завдяки венозній та артеріолярній вазодилатації вони сприяють зменшенню перед- та після- гемодинамічного навантаження на міокард, покращанню коронарного кровопостачання та підвищенню кисневого забезпечення. Патогенетично нітрати застосовуються при супутній стенокардії та ЛГ, що розвивається.

Проте, їх ефект часто недостатній і застосування має недоліки: короткотривалий ефект нітратів короткої дії (до 60 хвилин); розвиток толерантності при тривалому прийомі (у 60-75 % хворих); головний біль, що призводить до втрати прихильності до лікування [19, 30]. Крім того, застосування нітратів пролонгованої дії має відносні протипоказання при гіпертрофічній обструктивній кардіоміопатії і аортальних вадах з перевагою стенозу, що сприяє посиленню обструкції вихідного тракту лівого шлуночка і мітральній регургітації та може спровокувати погіршення самопочуття або неприємності; у випадку системного падіння артеріального тиску призначення нітратів при ХСН посилює гіпотензію, тому їх використання обмежене [17, 32, 57].

Друга група неспецифічних вазодилаторів — це блокатори кальцієвих каналів (БКК). До рекомендованих для лікування ЛГ сьогодні належать дигідропіри-

динові (амлодипін, ніфедипін) та дилтіазем [11, 25, 34]. Основний механізм дії БКК полягає в розслабленні гладких м'язів судин внаслідок зменшення внутрішньоклітинного потоку іонів кальцію. На прикладі ніфедипіну показана ефективність антагоністів кальцію дигідропіридинового ряду у зниженні тиску в легеневій артерії, поліпшенні якості життя в групі пацієнтів, які відповіли на лікування (документована у 95 % випадків 5-річна виживаність у групі «відповідачів» у порівнянні з 36 % — у «невідповідачів») [25, 36]. Однак, ніфедипін має негативний інотропний ефект та підвищує смертність у осіб похилого віку, особливо це відбувається при застосуванні ніфедипіну короткої дії [20, 24].

Дилтіазем також має негативну інотропну дію і погіршує перебіг ХСН, що було підтверджено у дослідженні за участю 2466 пацієнтів з ІХС, рандомізованих на прийом дилтіазему або плацебо. Авторами встановлено, що дилтіазем підвищував ризик небажаних серцевих подій (ОР 1,41; 95 % ДІ 1,01-1,96) серед пацієнтів з застоєм у легенях на вихідному рівні. Ризик серцево-судинних подій у пацієнтів, які отримували дилтіазем, пов'язується з тяжкістю вихідної СН [24, 31].

Єдиним препаратом для корекції ЛГ у пацієнтів на ІХС у сполученні з АГ є амлодипін [26, 30, 31, 34]. Амлодипін відрізняється пролонгованою дією, чим пояснюється відсутність активації симпатoadреналової системи (на відміну від інших представників БКК) і, як наслідок, відсутність епізодів гіпотензії [24, 59]. Але у використанні амлодипіну також є особливості: необхідність титрування дози, починаючи з мінімальної, з подальшим поступовим її збільшенням до максимального переносимої [11, 30, 33, 61], підбір дози з урахуванням рівня тиску в легеневій артерії, великий розбіг часу появи ефекту лікування — від кількох діб до чотирьох тижнів [25], наявність побічних реакцій — периферичні набряки, тахікардія [15, 33], тому терапію потрібно

починати в стаціонарі, ретельно титрувати дозу під контролем АТ, ступеню ЛГ, контролювати показники оксигенації крові і толерантність до навантажень [26, 45, 61]. У той же час вважається, що при ІV ФК ХСН антагоністи кальцію взагалі не показані [25].

Рандомізовані контрольовані клінічні дослідження з застосуванням простагландинів епопростенола і бозентана були припинені через збільшення числа летальних випадків у групах приймаючих ці препарати, порівняно з пацієнтами, які приймали стандартну терапію [48, 70].

У багатоцентровому плацебо-контрольованому дослідженні мацитентану (Melody-1) 201 пацієнт з ЛГ при систолічній СН був рандомізований на чотири групи для порівняння трьох доз ріоцигуата з плацебо на протязі 16 тижнів. Ефект на основну кінцеву точку (зміна середнього тиску у легеневій артерії) в порівнянні з плацебо був відсутній [25].

Отже, у нинішній час не існує специфічної терапії для ЛГ на фоні патології лівих камер серця, а корекція тиску передбачає лікування основного захворювання, що не завжди ефективно [8, 25].

Останнім часом отримані позитивні результати лікування ХСН при застосуванні силденафілу [2, 25, 38, 57]. Дослідження показали добру переносимість та ефективність препарату при ЛГ різної етіології, це стало ще одним перспективним напрямком в лікуванні ЛГ при ХСН.

Силденафіл є селективним конкурентним інгібітором фосфодіестерази-5 (ІФДЕ5), який, перешкоджаючи руйнуванню ЦГМФ, підсилює судинорозширювальний ефект NO. Розслаблення артеріальної гладкої мускулатури відбувається після активації ферменту гуанілатциклази окисом азоту, який утворюється в ендотелії під впливом ряду факторів і є важливим чинником зниження легеневого судинного опору з моменту народження [7, 37]. ЦГМФ далі активує ЦГМФ-залежну протеїнкіназу, що призводить до

фосфорилування іонних каналів, зменшення концентрації іонів кальцію в цитоплазмі, розслаблення міоцитів [2, 39].

Разом з тим, британські вчені піддали сумніву в можливості силденафілу змінити судинну дисфункцію хворих з ІХС [2, 63]. Вони провели пілотне перехресне дослідження, в якому брали участь 16 пацієнтів-чоловіків з ІХС і 8 здорових чоловіків (в якості контролю), та встановили, що силденафіл збільшував ендотелій-незалежну вазодилатацію у відповідь на інтрабронхіальне введення нітропрусида натрію ( $p < 0.05$ ), але ніяк не впливав на ендотелій-залежну вазодилатацію при прийомі ацетилхоліну або верапамілу.

Італійські автори [2, 47] провели подвійне плацебо-контрольоване рандомізоване дослідження, в якому брало участь 278 пацієнтів з симптоматичною ЛГ (The SUPER-1: Sildenafil Use in Pulmonary HypERTension — study). Хворі приймали плацебо або силденафіл (20, 40, або 80 мг) тричі на день протягом 12 тижнів. Дослідження показало, що прийом силденафілу приводив до збільшення відстані, яку проходять пацієнти за 6 хвилин (45 м (+ 13.0 %), 46 м (+ 13.3 %), і 50 м (+ 14.7 %)) для 20, 40, і 80 мг силденафілу відповідно ( $p < 0.001$  для всіх груп порівнянь). Усі дози силденафілу достовірно приводили до зменшення середнього тиску в легеневій артерії та поліпшенню функціональних класів за BOOЗ ( $p = 0.003$ ,  $p < 0.001$  і  $p < 0.001$ , відповідно). Побічні ефекти у всіх групах були помірними і клінічно незначущими (пітливість, диспепсія, діарея) [47].

В роботах інших авторів [64] було показано, що рівні міокардіального ЦГМФ підвищуються при деяких формах ХСН, гіпертрофії міокарда в результаті перевантаження тиском / об'ємом [2, 52], що не залежать від збільшення продукції NO, але змінюються відповідно чутливості розчинної гуанілатциклази, на яку впливає мозковий натрійуретичний пептид [58]. Крім того, за даними результатів



експериментального дослідження, знизена експресія цГМФ-протеїнкінази детермінує недолік NO / цГМФ-залежної регуляції кальцієвого транспорту в гіпертрофованому кардіоміоциті, що може бути пусковим механізмом у розвитку гіпертрофії міокарда при артеріальній гіпертензії [65]. Тому застосування ІФДЕ5 в даних умовах може бути цілком обгрунтованим [56].

Зменшення ЧСС в спокої і ослаблення приросту ЧСС під час фізичного навантаження після прийому силденафілу свідчить про те, що шлях L-аргінін / NO / цГМФ може модулювати пейсмейкерну активність синусового вузла у пацієнтів на ХСН [66]. При цьому включаються наступні механізми, які реалізують даний шлях: зменшення активності внутрішньосерцевого норадреналіну [2, 40]; активація вивільнення ацетилхоліну, що призводить до брадикардії [41]; активація силденафілом продукції ЦНС-депресорних факторів і редукування симпатичної активності [50, 68]; збільшення рівня цГМФ в міокарді, що сприяє гальмуванню припливу  $Ca^{2+}$  через L-тип сарколемні  $Ca^{2+}$  канали [49]; пригнічення позитивної хронотропної відповіді бета-адренорецепторів за рахунок зниження їх чутливості і збільшення рівня Gi білка [2, 42].

Позитивна роль додаткового призначення силденафілу пацієнтам з ХСН показана в різних дослідженнях [51, 46, 69]. При цьому відзначалося поліпшення ендотеліальної функції [54], оптимізація легеневого кровообігу і збільшення фізичної працездатності [2, 60]. Поряд з цим, силденафіл, пригнічуючи активність капсаз-3 (знову ж через NO сигнальний шлях), зменшував прояви апоптозу в серцевому м'язі [43,44].

У ряді досліджень зазначалося, що силденафіл має антиішемічний ефект, який збільшує час виникнення стенокардії [2, 53]. Викликана ним вазодилатація коронарних артерій пов'язана з посиленням фосфорилування шокового білка HSP20 і трансдукції фосфопептидів-

аналогів HSP20 і може бути достатньою для розслаблення судинних гладком'язових клітин [67].

Слід підкреслити, що при вивченні біохімічних, молекулярних, клінічних ефектів силденафілу, досі не проведено порівняного дослідження ефективності призначення різних вазодилаторів та силденафілу у комплексному лікуванні ХСН й ЛГ у хворих на ІХС у сполученні з АГ, не розроблені диференційовані показання щодо застосування їх в залежності від ступеню ЛГ та/чи ХСН, не уточнені особливості порівняної дії на основні фізіологічні параметри функціонування серцево-судинної системи.

### Висновок

Пошук найбільш вагомих діагностичних критеріїв, розробка вдосконаленого алгоритму при лікуванні хворих на ІХС у сполученні з АГ, ускладнених ХСН 2А чи 2Б, та вибір індивідуальної лікувальної тактики з урахуванням ступеню ЛГ шляхом застосування неспецифічних (нітрати, амлодипін) чи специфічних (силденафіл) вазодилаторів, залишаються актуальною проблемою сучасної кардіології та внутрішньої патології.

### Клінічний приклад 1.

Хворий Т., 77 років, історія хвороби № 10624

Діагноз: ІХС. Дифузний і постінфарктний (2004) кардіосклероз з порушенням ритму і провідності: повна блокада ПНПГ, минуща блокада задньої гілки ЛНПГ. Вторинна недостатність мітрального, трикуспідального клапанів II ст. Легенева гіпертензія III ст. (92 мм рт. ст.). Артеріальна гіпертензія 3 стад., I ст., ризик 4. СН II Б ст.

Поступив до ВМКЦ ПР зі скаргами на посилення задишки при побутовому навантаженні, у спокої і в положенні сидячи, набряки нижніх кінцівок, що не долаються епізодичним прийомом торасеміду і спіронолактону, скарги наростають близько 3 — 4 днів. В анамнезі: ІМ у 2004 році, ГБ. Погіршення стану — протягом останніх 2-3 тижнів. Постійно приймає

клопідогрель 75мг/добу, спіронолактон, торасемід 10мг. Під час огляду стан середнього ступеня тяжкості. Акроціаноз. Перкуторно над легенями — притуплення нижче X р. з обох сторін. Там же — різке ослаблення везикулярного дихання, множинні «крепітуючі» хрипи. Межі відносної тупості серця розширені вправо на 1 см і вліво на 3 см. АТ = 140 /90 мм. рт. ст. Пульс 95 в 1 хв., аритмічний по типу одиначної екстрасистоїї. Тони серця приглушені, систолічний шум над усіма точками аускультатції, максимум — над МК, АК, клапаном АО. Периферичні набряки обох нижніх кінцівок до колін, більше справа.

ЕКГ (13.06.2013) — Ритм синусовий, неправильний, 67 уд./хв., одиначні правошлуночкові екстрасистоїї. ПБПНПГ. «Рубцеві поля» в задньо-базальній області. Ознаки гіпертрофії і перевантаження ЛШ, ПШ (інверсія «Т» в V1-V6 до -0,3 mV).

ЕКГ (21.06.2015) — Ритм синусовий, правильний, 58 уд. в хв. У динаміці: зменшення навантаження на ЛШ, ЛП, ПШ.

ЕхоО-КС (12.06.2015) — Кальциноз аортального та мітрального клапанів, хронічна аневризма ЛШ, стеноз гирла аорти II-III ст., НАК I ст, НМК I-II ст., НТК II ст., Легенева гіпертензія II-III ст. Ексцентрична гіпертрофія ЛШ. Сепарація листків перикарда до 12 мм. ФВ = 28-30 %

Ехо-КС (25.06.2015) — Сепарація листків перикарда до 8-9 мм. НМК, НТК. Кальциноз аорти. Легенева гіпертензія не визначається. ФВ = 42 %.

Проведено лікування за пропонуваною методикою, базисна терапія: Фуросемід 60мг \* 2дн. в / м, Бісопролол 5мг \* 9дн., Еплеренон 25мг, Клопідогрель 75мг \* 9дн., Аспірин 100мг \* 9дн., Торасемід 20мг \* 5дн. і Силденафіл 10мг \* 3р/д \* 3дн. Поліпшення самопочуття настало на другий день, покращилася переносимість фіз.навантажень, значно зменшилися набряки нижніх кінцівок, на ЕКГ

— зменшення навантаження на ЛШ, ЛП, ПШ, на Ехо-КС — зменшилися КСО і КДО ЛШ, скорочувальна функція ЛШ підвищилася, тиск у легеневій артерії нормалізувався.

Виписаний у задовільному стані.

### Клінічний приклад 2.

Хворий А., 67 років, історія хвороби № 7167

Діагноз: ІХС. Дифузний кардіосклероз. Набута поєднана мітрально-аортальна вада серця з перевагою недостатності аортального клапана III ст. Вторинна легенева гіпертензія III-II ст. Порушення провідності: AV-блокада I-II ст. Mobitz 2. СН II Б ст. Двосторонній гідроторакс. ФК IV-II. Симптоматична артеріальна гіпертензія 2 стадії III ступеня ризик 4. Кардіомегалія.

Поступив до ВМКЦ ПР зі скаргами на задишку з утрудненим вдихом, відчуття браку повітря досягають ступеня задухи при мінімальній інтенсивності фізичного навантаження і в положенні лежачи; підвищення АТ до 220/80 мм рт. ст.; наростання набряків нижніх кінцівок, стискаючий біль в області серця під час задишки.

Вважає себе хворим з 2010 року, коли з'явилася задишка під час ходьби. За останні два роки стан прогресивно погіршувався. Неодноразово лікувався з приводу декомпенсації стану, ефект був нетривалим (1-2 місяці). Останнє погіршення стану — протягом 2-3 тижнів, коли не дивлячись на стаціонарне лікування та амбулаторний прийом призначених препаратів зроста інтенсивність задишки. Раніше захворювань серцево-судинної системи (зі слів хворого) не мав. Під час огляду стан середнього ступеня тяжкості. Положення в ліжку — схильність до ортопное. Шкірні покриви — бліді, іктеричні. Перкуторно над легенями — легеневий звук з притупленням нижче VII р. праворуч і нижче X р. ліворуч. Дихання ослаблене, в нижніх відділах з обох сторін — не вислуховується. Межі відносної тупості серця розши-

рені вправо на 1,5 см, вліво на 3 см. АТ = 220/70 мм. рт. ст. Пульс 55 в 1 хв., аритмічний. Тони серця глухі. Розміри печінки по Курлову: 14/9/6 см. Периферійні набряки обох нижніх кінцівок до рівня нижньої третини стегна.

ЕКГ (03.04.2015) — Ритм синусовий, неправильний, 50 уд./хв., одиничні передсердні екстрасистоли. AV-блокада I ступеня. Горизонтальна ЕВС. Порушення реполяризації в області бічної стінки ЛШ — високі загострені «Т» в V2-V6 до 1,5 mV.

ЕКГ (18.04.2015) — У динаміці: збільшення ЧСС до 75 в хв., AV-блокада I ступеня з епізодами II ступеня Mobitz 2.

Ехо-КС (02.04.2015) — Аортальна недостатність III ст. Легенева гіпертензія III ст. (90 мм рт. ст.). Розширення, ущільнення кореня аорти (4,0). Розширення порожнини ЛП (5,1), ЛШ (5,4 — 4,1). ФВ = 48 %.

Ехо-КС (05.04.2015) — Аортальна недостатність III ст. Легенева гіпертензія II ст. (60 мм рт. ст.). Розширення порожнини ЛП (4,0), ЛШ (5,1 — 3,3). ФВ = 64 %.

Проведено лікування за пропонованою методикою, базисна терапія: Тораемід 50-100 мг, Спіронолактон 25 мг, Кардіомагніл 75 мг, Амлодипін 10 мг, Валсартан 160 мг, Розувастатин 20 мг і Силденафіл 10 мг \* 3р/д. Стан хворого поліпшився: значно покращилося самопочуття і переносимість побутового фізичного навантаження (ходить у «своєму» темпі), нормалізувався колір шкірних покривів, відзначається позитивна ЕКГ- (збільшення ЧСС до 75 в хв., покращилася фаза реполяризації в області бічної стінки ЛШ) і Ехо-динаміка (зменшилися розміри порожнин ЛП і ЛШ, зменшився тиск у легеневій артерії, підвищилася скорочувальна функція ЛШ), АТ зберігається на рівні 150-155/70-80 мм рт. ст., зменшилася кількість рідини в правій плевральній порожнині, набряки зменшилися до рівня нижньої третини гомілок.

Виписаний у задовільному стані.

За розробленою нами схемою проліковано 21 хворого, з яких було 18 чоловіків і 3 жінки у віці від 52 до 80 років. Це пацієнти з артеріальною гіпертензією 2 (28,6 %) — 3 (71,4 %) стадії у зв'язку з перенесеним інфарктом міокарда (57 %) та / або КМП гіпертензивного та ішемічного генезу (85,7 %) з серцевою недостатністю і вторинною легеневою гіпертензією. Легенева гіпертензія I ступеня спостерігалася у 14,4 % пацієнтів, II ступеня — у 28,6 % пацієнтів, III ступеня — у 57 %. До і після пропонованої терапії проводилося клінічне обстеження хворих, яке включало опитування, фізикальне обстеження, лабораторні (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічні показники) та інструментальні дослідження (ЕКГ, ЕхоКС, оглядова рентгенографія органів грудної клітини, проба з 6 — хвилинною ходьбою). Всім пацієнтам проведена базисна терапія в комбінації з Силденафілом 10 мг 3 рази на день. Ефект наступав на 2-3 день, покращувалася якість життя пацієнтів (самопочуття, переносимість фізичного навантаження, яка підтверджується тестом з 6-хвилинною ходьбою), показники артеріального тиску, ЕКГ (зменшувалось навантаження на ЛП, ЛШ, ПШ), Ехо-КС (зменшувались розміри порожнин ЛП і ЛШ, тиск в легеневій артерії, підвищувалася скорочувальна функція ЛШ), а також були відсутні повторні епізоди задухи протягом лікування в стаціонарі.

#### Література

1. Арутюнов А.Г. Контроль легочной гипертензии у пациентов с ХОБЛ: роль изосорбида мононитрата в длительной терапии // Трудный пациент. — 2014. — Т.12. — №6 — С. 4-6.
2. Бакшеев В.И., Колomoец Н.М. Ингибиторы фосфодиэстеразы — будущее перспективы использования в клинической практике (прошлое, настоящее и будущее силденафила) // Клиническая медицина 2007; 3: 4-11, 4: 4-11
3. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 532 с.
4. Беленков Ю.Н., Преображенский Д.В.,

- Сидоренко Б.А., Батыралиев Т.А. Легочная гипертензия и правожелудочковая сердечная недостаточность. — М.: Ньюдиамед, 2009. — С. 373.
5. Беловол А.Н., Князькова И.И. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов при хронической сердечной недостаточности: фокус на спиронолактон // Здоров'я України. — 2015. — №5. — С. 45-46.
  6. Беловол А.Н., Князькова И.И. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов при сердечной недостаточности: что мы о них знаем и как должны использовать // Серцева недостатність та комор бідні стани. — 2017. — №1. — С. 18-29.
  7. Горрен А.К., Майер Б. Универсальная и комплексная нзимологія синтазы оксида азота. Биохимия 1998; 63 (7): 870-80.
  8. Діагностика та лікування легеневої гіпертензії. Рекомендації робочої групи з легеневих гіпертензій // Український кардіологічний журнал, додаток 3, 2014
  9. Діагностика і лікування хронічної серцевої недостатності: рекомендації Європейського товариства кардіологів, 2016 р. // Спеціальний випуск. Додаток №2 до журналу "Серцева недостатність" №2, вересень 2016.
  10. Доказова внутрішня медицина: Підручник для студентів вищих мед. навч. закладів III-IV рівнів акред./ В.І. Денисюк, О.В. Денисюк — Вінниця: ДП "Державна картографічна фабрика", 2011. — 928 с.: іл.; вст. кольор. [8 с.].
  11. Ігнатенко Г.А. Первинна легенева артеріальна гіпертензія: Монографія. — Донецьк: "Каштан", 2009. — 536 с. (рис. 20).
  12. Ігнатенко Г.А., Синяченко О.В., Звягина Т.В. Оксид азота и лечение терапевтических заболеваний // Оксид азота в терапевтической практике. — Донецьк: Юго-Восток, 2001. — 125-196 с.
  13. Кожухов С.М., Пархоменко О.М. Серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка // Новости медицины и фармации. — 2016. — №576. — С. 40-43.
  14. Кореннова О.Ю. и др. Клинико-экономическая эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у пациентов с артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца // Кардиология. — 2008. — 6. — 51-54.
  15. Лукина Ю.В. Препарат амлодипина — новый старый знакомый // РМЖ. — 2011. — №5. — С. 343.
  16. Лупанов В.П. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в лечении и прогнозе жизни больных ИБС и хронической сердечной недостаточностью. Фокус на рамиприл [Электронный ресурс] // Артериальная гипертензия. — 2010. — № 1 (9). — Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/13018>
  17. Лупанов В.В. Применение нитратов при стенокардии // Русский медицинский журнал. — 2006-2013.
  18. Маслова А.П., Либис Р.А. Диастолическая дисфункция левого желудочка при сочетании хронической сердечной недостаточности и постоянной формы фибрилляции предсердий // Сердечная недостаточность. 2012. Т. 13, № 4. С. 205–208.
  19. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Алимова Е.В., Козырева М.П. Терапия нитратами больных ишемической болезнью сердца в условиях поликлиники (пособие для врачей). — М., 2001; 16.
  20. Наказ МОЗ України від 24.05.2012 №384 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії"
  21. Осмоловская Ю.Ф., Терещенко С.Н., Жиров И.В. Место антагонистов минералокортикоидных рецепторов в терапии больных с ХСН // CONSILIUM MEDICUM. — 2013. —/ Т. 15. — №/ 10. —/ С. 70-74.
  22. Передерій В.Г., Ткач С.М. Основи внутрішньої медицини. Том 3: Підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів. — Вінниця: Нова Книга, 2010 — 1006 с.: с іл..
  23. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Тарькина Е.В., Махмутходжаев С.А., Павлова А.В. Хроническая сердечная недостаточность у лиц пожилого возраста: особенности медикаментозного лечения. // Справочник поликлинического врача, 2006; 05: 12-19
  24. Препараты, вызывающие развитие или ухудшающие течение СН: научное соглашение American Heart Association (2016) // Medical review №4-5 (42-43) Кардиология 2016. с. 50-61.
  25. Рекомендации Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) и Европейского респи-



- раторного общества (European Respiratory Society, ERS) по диагностике и лечению легочной гипертензии 2015 г. — Артериальная гипертензия: научно-практический журнал. — Донецк: Издательский дом Заславский, 2008 — 2016. № 3. — С. 100-135.
26. Руководство по геронтологии и гериатрии: в 4 т. / под ред. Акад. РАМН, проф. В.Н. Ярыгина, проф. А.С. Мелентьева. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — Т. 3. Клиническая гериатрия. — 896 с.: ил. — С. 545-554.
27. Савустьяненко А.В. Применение лизиноприла при основных клинических синдромах и заболеваниях [Электронный ресурс] // Артериальная гипертензия. — 2010. — № 4 (12). — Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/13631>
28. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая, Ю.М. Сіренка, О.С. Сичова. — К.: МОПІОН, 2016. — 192 с.
29. Серцево-судинні захворювання. Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая. — К.: МОПІОН, 2011. — 408 с.
30. Стабільна ішемічна хвороба серця (Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах, 2016) // Артеріальна гіпертензія №2 (46) 2016. с. 113-126.
31. Трисветова Е.Л. Диагностика и лечение легочной гипертензии // Медицинские новости. — 2009. — №15. — С. 13-18.
32. Хроническая сердечная недостаточность: особенности клинических проявлений в пожилом возрасте. Ларина В.Н., Барт Б.Я. // Новости медицины и фармации. Кардиология и ревматология №546, 2015, с 25-28.
33. Цветкова О.А. Безопасность и эффективность антагониста кальция амлодипина в лечении артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца // РМЖ. — 2010. — №22. — С. 1348.
34. Чистик Т.А. Легочная гипертензия: современный взгляд на проблему // Новости медицины и фармации. — 2016. — 9 (583). — С. 6-8.
35. Эффективность торасемида с позиций доказательной медицины [Электронный ресурс] // Новости медицины и фармации. Кардиология. — 2011. — № 385 (тематический номер). — Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/21868>
36. Яковлева Л.Н., Почепцова Е.Г. Легочная артериальная гипертензия // Ліки України. Превентивна медицина. Психоневрологія №3-4 (179-180) / 2014.- с 22-32.
37. Abman SH, Chatfield BA, Hall SL, McMurtry IF. Role of endothelium-derived relaxing factor during transition of pulmonary circulation at birth. *Am J Physiol* 1990; 259: H1921-H1927.
38. Archer S. L., Michelakis E. D. Інгібітори фосфодіестерази 5 типу при легеневій артеріальній гіпертензії // *N Engl J Med* 2009; 361 (19): 1864-1871.
39. Archer SL, Huang JM, Hampl V et al. Nitric oxide and cGMP cause vasorelaxation by activation of a charybdotoxin-sensitive K channel by cGMP-dependent protein kinase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 7583-7.
40. Bocchi EA, Moraes AV, Esteves-Filho A et al. L-arginine reduces heart rate and improves hemodynamics in severe congestive heart failure. *Clin Cardiol* 2000; 23: 205-10.
41. Bocchi EA, Guimaraes G, Mocelin A et al. Sildenafil Effects on Exercise, Neurohormonal Activation, and Erectile Dysfunction in Congestive Heart Failure. A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Study Followed by a Prospective Treatment for Erectile Dysfunction. *Circulation* 2002; 106: 1097-103.
42. Borlaug BA, Melenovsky V, Marhin T et al. Sildenafil Inhibits?-Adrenergic-Stimulated Cardiac Contractility in Humans *Circulation* 2005; 112: 2642-9.
43. Das A, Xi L, Kukreja RC. Phosphodiesterase-5 Inhibitor Sildenafil Preconditions Adult Cardiac Myocytes against Necrosis and Apoptosis. Essential Role of Nitric Oxide Signaling. *J Biol Chem* 2005; 280 (13): 12944-55.
44. Fisher PW, Salloum F, Das A et al. Phosphodiesterase-5 Inhibition With Sildenafil Attenuates Cardiomyocyte Apoptosis and Left Ventricular Dysfunction in a Chronic Model of Doxorubicin Cardiotoxicity. *Circulation* 2005; 111: 1601-10.
45. Fishman AP. Pulmonary hypertension — beyond vasodilator therapy *The New Eng J Med* 1998; 338 (5).
46. Freitas D, Athanazio R, Almeida D, Dantas N, Reis F. Sildenafil improves quality of life in men with heart failure and erectile dys-

- function. *Int J Impot Res* 2006; 18: 210-2.
47. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A et al. Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. *N Engl J Med* 2005; 353 (20): 2148-57.
  48. Givertz MM; Colucci WS; LeJemtel TH; Gottlieb SS; Hare JM; Slawsky MT; Leier CV; Loh E; Nicklas JM; Lewis BE Acute endothelin A receptor blockade causes selective pulmonary vasodilation in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000 Jun 27; 101 (25): 2922-7.
  49. Hare JM, Givertz MM, Creager MA et al. Increased sensitivity to nitric oxide synthase inhibition in patients with heart failure: potentiation of  $\beta$ -adrenergic inotropic responsiveness. *Circulation* 1998; 32: 955-63.
  50. Herring N, Paterson DJ. Nitric oxide-cGMP pathway facilitates acetylcholine release and bradycardia during vagal nerve stimulation in guinea-pig in vivo. *J Physiol* 2001; 535: 507-18.
  51. Hirata K, Adji A, Vlachopoulos C, O'Rourke MF. Effect of Sildenafil on Cardiac Performance in Patients With Heart Failure. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1436-40.
  52. Jakob G, Mair J, Pichler M, Puschendorf B. Ergometric testing and sensitivity of cyclic guanosine 3,5-monophosphate (cGMP) in diagnosing asymptomatic left ventricular dysfunction. *B Heart J* 1995; 73 (2): 145-50.
  53. Jackson G. Hemodynamic and exercise effects of phosphodiesterase 5 inhibitors. *Am J Cardiol* 2005; 96 (12B): 32M-36M.
  54. Katz SD, Balidemaj K, Homma S et al. Acute type 5 phosphodiesterase inhibition with sildenafil enhances flow-mediated vasodilation in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 845- 51.
  55. Kasama S., Toyama T., Sumino H., et al. Effects of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone on cardiac sympathetic nerve activity and prognosis in patients with chronic heart failure. *Int. J. Cardiol.* 2013; 167: 244-249.
  56. Mazzetti L, Ruocco C, Giovannelli L et al. Guanosine 3': 5'-cyclic monophosphate-dependent pathway alterations in ventricular cardiomyocytes of spontaneously hypertensive rats. *British Journal of Pharmacology* 2001; 134: 596-602.
  57. Nazzareno Galie, Alessandro Manes Легочная гипертензия. // Кардиология и ревматология №546, 2015, с. 35-58.
  58. Nichols JR, Gonzalez NC. Increase in myocardial cell cGMP concentration in pressure-induced myocardial hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol* 1982; 14: 181-3.
  59. Packer M., O'Connor C.M., Ghali J.K. et al., for the prospective randomized amlodipine survival evaluation study group. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure // *New Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 335. — P. 1107-1114.
  60. Patel MD, Katz SD. Phosphodiesterase 5 inhibition in chronic heart failure and pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2005; 96 (12B): 47M-51M.
  61. Pitt B., Byington R.T., Furberg C.D. et al. Effect of amlodipine on cardiovascular events and procedures // *Circulation.* — 2000. — Vol. 102. — P. 1503-1510.
  62. Ram C.V.S., Deedwania P.C. Angiotensin receptor blockers and cardiovascular protection: are we ONTARGET? // *Am. J. Cardiol.* — 2008. — 102. — 1282-1283.
  63. Robinson SD, Ludlam CA, Boon NA, Newby DE. Phosphodiesterase type 5 inhibition does not reverse endothelial dysfunction in patients with coronary heart disease. *Heart* 2006; 92 (2): 170-6.
  64. Rybalkin SD, Rybalkina IG, Shimizu-Albergine M, Tang XB, Beavo JA PDE5 is converted to an activated state upon cGMP binding to the GAF A domain. *EMBO (Eur Mol Biol Organ) J* 2003; 22: 469-78.
  65. Sadoff JD, Scholz PM, Tse J, Weiss HR. Increased Guanylate Cyclase Activity Is Associated with an Increase in Cyclic Guanosine 3',5'-monophosphate in Left Ventricular Hypertrophy. *J Clin Invest* 1996; 98 (3): 838-45.
  66. Takimoto E, Champion HC, Li M, Belardi D et al. Chronic inhibition of cyclic GMP phosphodiesterase 5A prevents and reverses cardiac hypertrophy. *Nature Medicine* 2005; 11: 214-22.
  67. Tessier DJ, Komalavilas P, McLemore E, Thresher J, Brophy CM. Sildenafil-induced vasorelaxation is associated with increases in the phosphorylation of the heat shock-related protein 20 (HSP20). *J Surg Res* 2004; 118 (1): 21-5.
  68. Tseng CJ, Liu HY, Lin HC et al. Cardiovascular effects of nitric oxide in the brain stem nuclei of rats. *Hypertension* 1996; 27: 36-42.
  69. Webster LJ, Michelakis ED, Davis T, Archer SL. Use of sildenafil for safe improvement

of erectile function and quality of life in men with New York Heart Association classes II and III congestive heart failure: a prospective, placebo-controlled, double-blind crossover trial. *Arch Intern Med* 2004; 164: 514-20.

70. Williamson DJ; Wallman LL; Jones R; Keogh AM; Scroope F; Penny R; Weber C; Macdonald PS Hemodynamic effects of Bosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with pulmonary hypertension. *Circulation* 2000 Jul 25; 102 (4): 411-8.

### References

1. Arutjunov AG. Kontrol' legochnoj gipertenzii u pacientov s HOBL: rol' izosorbida mononitrata v dlitel'noj terapii // *Trudnyj pacient*. — 2014. — T.12. — №6 — S. 4-6.
2. Baksheev V.I., Kolomoec N.M. Ingibitory fosfodijesterazy — budushhie perspektivy ispol'zovanija v klinicheskoj praktike (proshloe, nastojashhee i budushhee sildenafil) // *Klinicheskaja medicina* 2007; 3: 4-11, 4: 4-11
3. Belenkov Ju.N., Mareev V.Ju., Ageev F.T. Hronicheskaja serdechnaja nedostatochnost'. M.: GJeOTAR-Media, 2006. 532 s.
4. Belenkov Ju.N., Preobrazhenskij D.V., Sidorenko B.A., Batyraliev T.A. Legochnaja gipertenzija i pravozheludochkovaja serdechnaja nedostatochnost'. — M.: N'judiamed, 2009. — S. 373.
5. Belovol A.N., Knjaz'kova I.I. Antagonisty mineralokortikoidnyh receptorov pri hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti: fokus na spironolakton // *Zdorov'ja Ukraïni*. — 2015. — №5. — S. 45-46.
6. Belovol A.N., Knjaz'kova I.I. Antagonisty mineralokortikoidnyh receptorov pri serdechnoj nedostatochnosti: chto my o nih znaem i kak dolzhny ispol'zovat' // *Serceva nedostatnist' ta komor bidni stani*. — 2017. — №1. — S. 18-29.
7. Gorren A.K., Majer B. Universal'naja i kompleksnaja nzimologija sintazy oksida azota. *Biohimija* 1998; 63 (7): 870-80.
8. Diagnostika ta likuvannja legenevoi gipertenzii. Rekomendacii robochoï grupi z legenevih gipertenzij // *Ukraïns'kij kardiologichnij zhurnal, dodatok 3, 2014*
9. Diagnostika i likuvannja hronichnoï sercevoi nedostatnosti: rekomendacii Evropejs'kogo tovaristva kardiologiv, 2016 r. // *Special'nij vipusk. Dodatok №2 do zhurnalu "Serceva nedostatnist'" №2, veresen' 2016*.
10. Dokazova vnutrishnja medicina: Pidruchnik dlja studentiv vishnih med. navch. zakladiv III-IV rivniv akred./ V.I. Denisjuk, O.V. Denisjuk — Vinnicja: DP "Derzhavna kartografichna fabrika", 2011. — 928 s.: il.; vst. kol'or. [8 s.].
11. Ignatenko G.A. Pervinna legeneva arterial'na gipertenzija: Monografija — Donec'k: "Kashtan", 2009. — 536 s. (ris.20).
12. Ignatenko G.A., Sinjachenko O.V., Zvjagina T.V. Oksid azota i lechenie terapevticheskikh zabojevanij // *Oksid azota v terapevticheskoj praktike*. — Donec'k: Jugo-Vostok, 2001. — 125-196 s.
13. Kozhuhov S.M., Parhomenko O.M. Serceva nedostatnist' zi zbezhenozu frakcieju vikidu livogo shlunochka // *Novosti mediciny i farmacii*. — 2016. — №576. — S. 40-43.
14. Korenova O.Ju. i dr. Kliniko-jekonomiceskaja jeffektivnost' ingibitorov angiotenzinprevrashhajushhego fermenta u pacientov s arterial'noj gipertoniej i ishemicheskoj bolezni'ju serdca // *Kardiologija*. — 2008. — 6. — 51-54.
15. Lukina Ju.V. Preparat amlodipina — novyj staryj znakomyj // *RMZh*. — 2011. — №5. — S. 343.
16. Lupanov V.P. Ingibitory angiotenzinprevrashhajushhego fermenta v lechenii i prognoze zhizni bol'nyh IBS i hronicheskoj serdechnoj nedostatochnost'ju. Fokus na ramipril [Jelektronnyj resurs] // *Arterial'naja gipertenzija*. — 2010. — № 1 (9). — Rezhim dostupa: <http://www.mif-ua.com/archive/article/13018>
17. Lupanov V.V. Primenenie nitratov pri stenokardii // *Russkij medicinskij zhurnal*. — 2006-2013.
18. Maslova A.P., Libis R.A. Diastolicheskaja disfunkcija levogo zheludochka pri sochetanii hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti i postojannoï formy fibrillacii predserdij // *Serdechnaja nedostatochnost'*. 2012. T. 13, № 4. S. 205–208.
19. Marcevic S.Ju., Kutishenko N.P., Alimova E.V., Kozyreva M.P. Terapija nitratami bol'nyh ishemicheskoj bolezni'ju serdca v uslovijah polikliniki (posobie dlja vrachej). — M., 2001; 16.
20. Nakaz MOZ Ukraïni vid 24.05.2012 №384 "Pro zatverdzhennja ta vprovadzhennja mediko-tehnologichnih dokumentiv zi stan-

- dartizacii medicinoi dopomogi pri arterial'noj gipertenzii"
21. Osmolovskaja Ju.F., Tereshhenko S.N., Zhiron I.V. Mesto antagonistov mineralokortikoidnyh receptorov v terapii bol'nyh s HSN // CONSILIUM MEDICUM. – 2013. – / T. 15. – №/ 10. –/ S. 70-74.
  22. Perederij V.G., Tkach S.M. Osnovi vnutrishn'oi medicini. Tom 3: Pidruchnik dlja studentiv vishhij medicinih navchal'nih zakladiv. — Vinnicja: Nova Kniga, 2010 — 1006 s.: s il..
  23. Preobrazhenskij D.V., Sidorenko B.A., Tarykina E.V., Mahmuthodzhaev S.A, Pavlova AV. Hronicheskaja serdechnaja nedostatochnost' u lic pozhilogo vozrasta: osobennosti medikamentoznogo lechenija // Spravochnik poliklinicheskogo vracha, 2006; 05: 12-19
  24. Preparaty, vyzvajushhie razvitie ili uhdshajushhie techenie SN: nauchnoe soglasenie American Heart Association (2016) // Medical review №4-5 (42-43) Kardiologija 2016. s. 50-61.
  25. Rekomendacii Evropejskogo obshhestva kardiologov (European Society of Cardiology, ESC) i Evropejskogo respiratornogo obshhestva (European Respiratory Society, ERS) po diagnostike i lecheniju legochnoj gipertenzii 2015 g. — Arterial'naja gipertenzija: nauchno-prakticheskij zhurnal. — Doneck: Izdatel'skij dom Zaslavskij, 2008 — 2016. № 3. — S. 100-135.
  26. Rukovodstvo po gerontologii i geriatрії: v 4 t. / pod red. Akad. RAMN, prof. V.N. Jarygina, prof. A.S. Melent'eva — M.: GJeOTAR-Media, 2010. — T. 3. Klinicheskaja geriatrija — 896 s.: il. — S. 545-554.
  27. Savust'janenko A.V. Primenenie lizinopriila pri osnovnyh klinicheskijh sindromah i zabol'evanijah [Jelektronnyj resurs] // Arterial'naja gipertenzija — 2010. — № 4 (12). — Rezhim dostupa: <http://www.mif-ua.com/archive/article/13631>
  28. Sercevo-sudinni zahvorjuvannja. Klasifikacija, standarti diagnostiki ta likuvannja / Za red. V.M. Kovalenka, M.I. Lutaja, Ju.M. Sirenka, O.S. Sichova — K.: MORION, 2016. — 192 s.
  29. Sercevo-sudinni zahvorjuvannja Rekomendacii z diagnostiki, profilaktiki ta likuvannja / Za red. V.M. Kovalenka, M.I. Lutaja — K.: MORION, 2011. — 408 s.
  30. Stabil'na ishemichna hvoroba sercja (Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazah, 2016) // Arterial'na gipertenzija №2 (46) 2016. s. 113-126.
  31. Trisvetova E.L. Diagnostika i lechenie legochnoj gipertenzii // Medicinskie novosti. — 2009. — №15. — S. 13-18.
  32. Hronicheskaja serdechnaja nedostatochnost': osobennosti klinicheskijh projavlenij v pozhilom vozraste. Larina V.N., Bart B.Ja / / Novosti mediciny i farmacii. Kardiologija i revmatologija №546, 2015, s 25-28.
  33. Cvetkova O.A Bezopasnost' i jeffektivnost' antagonista kal'cija amlodipina v lechenii arterial'noj gipertenzii i ishemicheskoj bolezni serdca // RMZh. — 2010. — №22. — S. 1348.
  34. Chistik T.A Legochnaja gipertenzija: sovremennyj vzgljad na problemu // Novosti mediciny i farmacii. — 2016. — 9 (583). — S. 6-8.
  35. Jeffektivnost' torasemida s pozicij dokazatel'noj mediciny [Jelektronnyj resurs] // Novosti mediciny i farmacii. Kardiologija — 2011. — № 385 (tematicheskij nomer). — Rezhim dostupa: <http://www.mif-ua.com/archive/article/21868>
  36. Jakovleva L.N., Pohepcova E.G. Legochnaja arterial'naja gipertenzija // Liki Ukraini. Preventivna medicina. Psihonevrologija №3-4 (179-180) / 2014.- s 22-32. Abman SH, Chatfield BA, Hall SL, McMurtry IF. Role of endothelium-derived relaxing factor during transition of pulmonary circulation at birth. Am J Physiol 1990; 259: H1921-H1927.
  37. Abman SH, Chatfield BA, Hall SL, McMurtry IF. Role of endothelium-derived relaxing factor during transition of pulmonary circulation at birth. Am J Physiol 1990; 259: H1921-H1927.
  38. Archer S. L., Michelakis E. D. Ingibitori fosfodiesterazi 5 tipu pri legenevij arterial'noj gipertenzii // N Engl J Med 2009; 361 (19): 1864-1871.
  39. Archer SL, Huang JM, Hampl V et al. Nitric oxide and cGMP cause vasorelaxation by activation of a charybdotoxin-sensitive K channel by cGMP-dependent protein kinase. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91: 7583-7.
  40. Bocchi EA, Moraes AV, Esteves-Filho A et al. L-arginine reduces heart rate and improves hemodynamics in severe congestive heart failure. Clin Cardiol 2000; 23: 205-10.
  41. Bocchi EA, Guimaraes G, Mocelin A et al. Sildenafil Effects on Exercise, Neurohor-



- monal Activation, and Erectile Dysfunction in Congestive Heart Failure. A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Study Followed by a Prospective Treatment for Erectile Dysfunction. *Circulation* 2002; 106: 1097-103.
42. Borlaug BA, Melenovsky V, Marhin T et al. Sildenafil Inhibits  $\beta$ -Adrenergic-Stimulated Cardiac Contractility in Humans *Circulation* 2005; 112: 2642-9.
  43. Das A, Xi L, Kukreja RC. Phosphodiesterase-5 Inhibitor Sildenafil Preconditions Adult Cardiac Myocytes against Necrosis and Apoptosis. Essential Role of Nitric Oxide Signaling. *J Biol Chem* 2005; 280 (13): 12944-55.
  44. Fisher PW, Salloum F, Das A et al. Phosphodiesterase-5 Inhibition With Sildenafil Attenuates Cardiomyocyte Apoptosis and Left Ventricular Dysfunction in a Chronic Model of Doxorubicin Cardiotoxicity. *Circulation* 2005; 111: 1601-10.
  45. Fishman AP. Pulmonary hypertension — beyond vasodilator therapy *The New Eng J Med* 1998; 338 (5).
  46. Freitas D, Athanazio R, Almeida D, Dantas N, Reis F. Sildenafil improves quality of life in men with heart failure and erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2006; 18: 210-2.
  47. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A et al. Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. *N Engl J Med* 2005; 353 (20): 2148-57.
  48. Givertz MM; Colucci WS; LeJemtel TH; Gottlieb SS; Hare JM; Slawsky MT; Leier CV; Loh E; Nicklas JM; Lewis BE Acute endothelin A receptor blockade causes selective pulmonary vasodilation in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000 Jun 27; 101 (25): 2922-7.
  49. Hare JM, Givertz MM, Creager MA et al. Increased sensitivity to nitric oxide synthase inhibition in patients with heart failure: potentiation of  $\beta$ -adrenergic inotropic responsiveness. *Circulation* 1998; 32: 955-63.
  50. Herring N, Paterson DJ. Nitric oxide-cGMP pathway facilitates acetylcholine release and bradycardia during vagal nerve stimulation in guinea-pig in vivo. *J Physiol* 2001; 535: 507-18.
  51. Hirata K, Adji A, Vlachopoulos C, O'Rourke MF. Effect of Sildenafil on Cardiac Performance in Patients With Heart Failure. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1436-40.
  52. Jakob G, Mair J, Pichler M, Puschendorf B. Ergometric testing and sensitivity of cyclic guanosine 3,5-monophosphate (cGMP) in diagnosing asymptomatic left ventricular dysfunction. *B Heart J* 1995; 73 (2): 145-50.
  53. Jackson G. Hemodynamic and exercise effects of phosphodiesterase 5 inhibitors. *Am J Cardiol* 2005; 96 (12B): 32M-36M.
  54. Katz SD, Balidemaj K, Homma S et al. Acute type 5 phosphodiesterase inhibition with sildenafil enhances flow-mediated vasodilation in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 845- 51.
  55. Kasama S., Toyama T., Sumino H., et al. Effects of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone on cardiac sympathetic nerve activity and prognosis in patients with chronic heart failure. *Int. J. Cardiol.* 2013; 167: 244-249.
  56. Mazzetti L, Ruocco C, Giovannelli L et al. Guanosine 3': 5'-cyclic monophosphate-dependent pathway alterations in ventricular cardiomyocytes of spontaneously hypertensive rats. *British Journal of Pharmacology* 2001; 134: 596?602.
  57. Nazzareno Galie, Alessandro Manes Легочная гипертензия. // Кардиология и ревматология №546, 2015, с. 35-58.
  58. Nichols JR, Gonzalez NC. Increase in myocardial cell cGMP concentration in pressure-induced myocardial hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol* 1982; 14: 181-3.
  59. Packer M., O'Connor C.M., Ghali J.K. et al., for the prospective randomized amlodipine survival evaluation study group. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure // *New Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 335. — P. 1107-1114.
  60. Patel MD, Katz SD. Phosphodiesterase 5 inhibition in chronic heart failure and pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2005; 96 (12B): 47M-51M.
  61. Pitt B., Byington R.T., Furberg C.D. et al. Effect of amlodipine on cardiovascular events and procedures // *Circulation.* — 2000. — Vol. 102. — P. 1503-1510.
  62. Ram C.V.S., Deedwania P.C. Angiotensin receptor blockers and cardiovascular protection: are we ONTARGET? // *Am. J. Cardiol.* — 2008. — 102. — 1282-1283.
  63. Robinson SD, Ludlam CA, Boon NA, Newby DE. Phosphodiesterase type 5 inhibition does not reverse endothelial dysfunction in patients with coronary heart disease. *Heart* 2006; 92 (2): 170-6.

64. Rybalkin SD, Rybalkina IG, Shimizu-Albergine M, Tang XB, Beavo JA. PDE5 is converted to an activated state upon cGMP binding to the GAF A domain. *EMBO (Eur Mol Biol Organ) J* 2003; 22: 469-78.
65. Sadoff JD, Scholz PM, Tse J, Weiss HR. Increased Guanylate Cyclase Activity Is Associated with an Increase in Cyclic Guanosine 3',5'-monophosphate in Left Ventricular Hypertrophy. *J Clin Invest* 1996; 98 (3): 838-45.
66. Takimoto E, Champion HC, Li M, Belardi D et al. Chronic inhibition of cyclic GMP phosphodiesterase 5A prevents and reverses cardiac hypertrophy. *Nature Medicine* 2005; 11: 214-22.
67. Tessier DJ, Komalavilas P, McLemore E, Thresher J, Brophy CM. Sildenafil-induced vasorelaxation is associated with increases in the phosphorylation of the heat shock-related protein 20 (HSP20). *J Surg Res* 2004; 118 (1): 21-5.
68. Tseng CJ, Liu HY, Lin HC et al. Cardiovascular effects of nitric oxide in the brain stem nuclei of rats. *Hypertension* 1996; 27: 36-42.
69. Webster LJ, Michelakis ED, Davis T, Archer SL. Use of sildenafil for safe improvement of erectile function and quality of life in men with New York Heart Association classes II and III congestive heart failure: a prospective, placebo-controlled, double-blind crossover trial. *Arch Intern Med* 2004; 164: 514-20.
70. Williamson DJ, Wallman LL, Jones R, Keogh AM, Scroope F, Penny R, Weber C, Macdonald PS. Hemodynamic effects of Bosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with pulmonary hypertension. *Circulation* 2000 Jul 25; 102 (4): 411-8.

### Резюме

**ОБОСНОВАНИЕ  
ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО  
НАЗНАЧЕНИЯ ВАЗОАКТИВНЫХ  
ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ  
ИБС В СОЧЕТАНИИ С АГ В  
ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ  
ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И/ИЛИ  
СТАДИИ ХСН**

*(обзор литературы, примеры из практики)*

*Мацегора Н.А., Митасова Н.Ю.*

При лечении ХСН, обусловленной ИБС в сочетании с АГ, рекомендуется

применять блокаторы Я-адренорецепторов (ББ) в комбинациях с ингибиторами АПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА) всем пациентам, у которых ФВ ЛЖ < 40 %; антагонистами альдостерона при ФВ ЛЖ < 35 %; диуретиками — показаны независимо от типа СН; ивабрадином — больным с синусовым ритмом и ФВ ЛЖ < 35 %, у которых ЧСС остается не меньше, чем 70 уд/мин.

Нитраты длительного действия рекомендуются в случаях, когда, невзирая на прием ББ, сохраняется стенокардия. В соответствии с приказом МЗ Украины от 24.05.2012 г. № 384 для лечения АГ к терапии ББ можно прибавить блокаторы кальциевых каналов (БКК), а именно, амлодипин или фелодипин, поскольку другие представители имеют выраженное негативное инотропное действие и противопоказаны при ХСН с систолической дисфункцией.

В последнее время, получены позитивные результаты лечения ХСН при применении селективного конкурентного ингибитора фосфодиэстеразы-5 (ФДЕ5) силденафила. Исследования показали хорошую переносимость и эффективность препарата при ЛГ разной этиологии, это стало еще одним перспективным направлением в лечении ЛГ при ХСН. Следует подчеркнуть, что при изучении биохимических, молекулярных, клинических эффектов силденафила, до сих пор не проведено сравнительного исследования эффективности назначения разных вазодилататоров и силденафила в комплексном лечении ХСН и ЛГ у больных ИБС в сочетании с АГ, не разработаны дифференцированные показания относительно применения их в зависимости от степени ЛГ и/или ХСН, не уточнены особенности сравнительного влияния на основные физиологические параметры функционирования сердечно-сосудистой системы.

Следовательно, поиск наиболее весомых диагностических критериев, разработка усовершенствованного алго-

ритма при лечении больных ИБС в сочетании с АГ, осложненных ХСН 2А или 2Б стадии, и выбор индивидуальной лечебной тактики с учетом степени ЛГ путем применения неспецифических (нитраты, амлодипин) или специфических (силденафил) вазодилататоров, остаются актуальной проблемой современной кардиологии и внутренней патологии.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца в сочетании с артериальной гипертензией, хроническая сердечная недостаточность, лечение.

### Summary

RATIONALE FOR THE DIFFERENTIATED APPOINTMENT OF VAZOACTIVE PREPARATIONS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE IN COMBINATION WITH ARTERIAL HYPERTENSION DEPENDENT ON THE DEGREE OF PULMONARY HYPERTENSION AND / OR THE STAGE OF CHRONIC HEART FAILURE

*(review of literature, examples from medical practice)*

*Matsegora N.A., Mitasova N.Yu.*

In the treatment of CHF caused by ischemic heart disease (IHD) in combination with hypertension, it is recommended to use  $\alpha$ -adrenergic receptor blockers (BB) in combination with angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors or angiotensin II receptor blockers (ARBs) for all patients with LVEF < 40 %; antagonists of aldosterone with LVEF < 35 %; diuretics — are shown irrespective of the type of heart failure; ivabradine — for patients with sinus rhythm and LVEF < 35 %, in which the heart rate remains not less than 70 beats / min.

Long-acting nitrates are recommended in cases where, despite the reception BB, angina persists. In accordance with the order of MoH № 384 of 24.05.2012 for hypertension therapy to BB can add calcium channel blockers (CCB) such as amlodipine or felodipine because the other members have

pronounced negative inotropic effects, and contraindications for people with CHF with systolic dysfunction.

Recently, positive results of treatment of CHF with the use of a selective competitive inhibitor of phosphodiesterase-5 (IFDE5) sildenafil have been obtained. Studies have shown good tolerability and efficacy of the drug for pulmonary hypertension (PH) of different etiologies, this has become another promising area in the treatment of PH in CHF.

It should be emphasized that in the study of the biochemical, molecular, clinical effects of sildenafil, comparative studies of the effectiveness of the appointment of various vasodilators and sildenafil in the complex treatment of CHF and pulmonary hypertension in patients with IHD in combination with AH were not found, it has not been developed differentiated recommendations of their use in Depending on the degree of pulmonary hypertension and / or CHF, and it has not been specified the specifics of the comparative effect on the basic physiological parameters of the functioning of the cardiovascular system.

Therefore, the search for the most significant diagnostic criteria, the development of an improved algorithm for the treatment of patients with coronary artery disease in combination with AH complicated with CHF 2A or 2B stage, and the choice of individual therapeutic tactics, taking into account the degree of pulmonary hypertension by using nonspecific (nitrates, amlodipine) or specific (sildenafil) vasodilators remain of current problem of modern cardiology and internal pathology.

**Key words:** *Ischemic heart disease (IHD) in combination with arterial hypertension (AH), chronic heart failure (CHF), treatment.*

*Впервые поступила в редакцию 12.07.2017 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 159.9.072., 613.6

## МЕТОД РАСЧЕТА ПРОФЕССИОНАЛЬНО ВАЖНЫХ КАЧЕСТВ ОПЕРАТОРОВ ТРАНСПОРТНЫХ СРЕДСТВ

**Псядло Э.М., Мартыненко В.В.**

ГП УкрНИИ «Медицина транспорта», МЗУ  
psiadlo@mail.ru

Разработана методология и компьютерная программа экспертной оценки профессионально важных качеств (ПВК) операторов различных транспортных средств. Структурно-иерархическая система состоит из 60 отдельных профессионально значимых качеств и свойств, необходимых для эффективной и надежной работы оператора. Данные 3-5 экспертов заносятся через интерфейс в программу автоматического расчета ПГК с выводом на экран и сохранением в базе данных - среднестатистической оценки и стандартного отклонения ( $M \pm n$ ) 60 отдельных качеств, а также суммарной оценки 4 классов и 12 групп. Оценка ПВК служит основанием для: 1. Составление профессиограммы и психограммы оператора. 2. Формирование батареи тестов, используемых для профотбора. 3. Рекомендации для тренинга и психокоррекции. 4. Оценки условий и характера труда на типичном рабочем месте оператора. 5. Функции служебных перемещений (обучение и повышение квалификации, совмещении профессий, ротации, пополнение резерва кадров и др.). 6. Проведение инженерно-психологической и судебно-психологической экспертизы. 7. Осуществление медико-психологической реабилитации пострадавших.

**Ключевые слова:** профессионально важные качества, психограмма, оператор, водители транспорта, психологический профессиональный отбор

### Введение

Выдающийся психолог и основатель психотехники (вместе с В. Штерном) « Гуго Мюнстерберг (1914) писал: В современной жизни научная работа сосредоточена на изучении машин, товаров, всевозможных физических условиях экономического успеха, но при этом не принимается во внимание, что, в конце концов, никакая плодотворная хозяйственная работа не может быть выполнена без участия человека, без его деятельности и что психофизический аппарат человека требует самого серьезного внимания и самого тщательного исследования с точки зрения хозяйственных интересов, исследования психических процессов, посредством которых работник вступает в качестве действующего члена хозяйственного механизма [1].

На современном этапе развития экономики производства и транспорта приоритетными становятся человеческие ресурсы, опережающие по своей важности финансовые, технико-технологические и информационные. Для эффективного использования человеческого потенциала организации необходимо правильно оценивать кандидатов при подборе. В проблеме отбора персонала, обладающего максимальной профессиональной пригодностью и соответствующим набором профессионально важных качеств (ПВК), рассматриваются различные аспекты, контексты и оценки — как интегрированные физические, соматические, психофизиологические и психологические «единицы» субъекта труда. «ПВК субъекта деятельности — это вся совокупность психологических качеств



личности, а также целый ряд физических, антропометрических физиологических характеристик человека, которые определяют успешность обучения и реальной деятельности» [2]. Конкретный набор свойств, для каждого вида деятельности во многом специфичен (по составу, уровню выраженности, структуре и характеру взаимосвязи между ними) и проявляется как интегральное свойство системы «Человек»Техника»Среда» [3, 4].

Профпригодность и надежность субъекта труда, успех в его становлении как специалиста, во многом определяется структурообразующей для того или иного вида деятельности, совокупностью различных характеристик человека — уровня организма, индивида, субъекта, личности, индивидуальности [5].

#### Результаты и их обсуждение

В узкой трактовке понятие ПВК «... обозначается специальным термином — профессиональные ограничения bona fide (bona fide occupational qualification, BFOQ)», т.е. «быть действительно необходимым для выполнения конкретных функций или работы в конкретной организации. В ряде случаев эти ПВК могут служить профессиональным ограничением, а в других — таковыми не являться» [6].

Все области профотбора и управления персоналом связаны с учетом ПВК вида деятельности, требованиями к эффективности и надежности производства и транспорта. Они ложатся в основу принятия кадровых решений и таких процедур, как: профотбор, наем, аттестация, служебные ротации, увольнение, повышение квалификации и формирование адекватной мотивации к труду.

Определение профпригодности является областью правового регулирования, требующего соответствующего научного и юридического основания. В соответствии с Трудовым кодексом, какая либо дискриминация в трудовых отношениях запрещена, а для признания человека профнепригодным (например,

из-за отсутствия надлежащих ПВК), необходимы научно обоснованные и верифицированные данные.

Все нормативные акты, определяющие перечень профессий, критерии и порядок прохождения ВЭК при приеме на учебу и работу, принимаются МЗУ и КМУ, при согласовании с отраслевым министерством, Например, перечень ПВК, требуемых операторам сенсорного и перцептивно-когнитивного профиля, связанных с управлением транспортных средств (водители, машинисты, судоводители, летчики и др.) определяется Минтрансом.

Процесс разработки данных требований предполагает конкретизацию и количественное оценивание того, что составляет суть профессиональной деятельности — «Систематический способ сбора и анализа содержания работы, требований к людям и контексту, в котором каждая работа выполняется». Результатом данного анализа (“job analysis”) становится описание и спецификация работы “description” и “specification” [7].

Оценка ПВК служит основанием для:

1. Составления профессио- и психограммы.
2. Формирования батареи тестов, используемых для профотбора.
3. Разработки тренинга ПВК и психологической коррекции.
4. Оценки условий и характера труда на типовом рабочем месте.
5. Функции служебных перемещений (обучения и повышения квалификации, совмещения профессий, ротации, пополнения резерва кадров и мн. др.).
6. Проведения инженерно-психологической и судебно-психологической экспертизы.
7. Осуществления медико-психологической реабилитации пострадавших.

В таблице представлена структур-

но-иерархическая система ПВК, разработанная по данным контент-анализа трудовых процессов и экспертных оценок, состоящая из 4-х классов, 12 групп и 60 отдельных свойств [8].

Экспертная оценка (ЭО) — диагностический метод измерения в формализованном выражении объективной информации, с помощью которого качественные особенности ПВК изучаемого профессионального контингента получают свое числовое выражение в форме количественных оценок. Основным преимуществом метода ЭО является возможность создания интегративного психологического “портрета” специалиста, описания уровня развития и структуры ПВК, как системы взаимосвязанных, вза-

имозависимых и компенсирующих друг друга индивидуальных свойств. Это повышает прогноз профессиональной обучаемости, успешности и надежности последующей деятельности, перспектив психологического и профессионального становления.

Объективность собираемой экспертной информации обеспечивается привлечением 3-5 экспертов, имеющих соответствующую компетенцию и опыт работы, знающих проявления индивидуально-психологических особенностей операторов при непосредственном общении в различных производственных ситуациях. Диагностическая ценность экспертной оценки ПВК повышается за счет оптимального подбора категорий экспер-

Таблица

Классы, группы и элементы профессионально важных качеств

<b>1-й класс Моторные качества (Уровень организма)</b>		
<b>Локомоторные:</b>	<b>Нейродинамические:</b>	<b>Психомоторные:</b>
Макс. мышечная сила	Сила нервной системы	Темпо-ритм движений
Физическая выносливость	Уравновешенность НС	Сложная координация движений
Статическая выносливость	Подвижность НС	Точность, прицеливание
Поддержание рабочей позы	Доминирующее полушарие мозга	Р-ция на движущийся объект
Гибкость, ловкость	Скорость реакции	Кинестезия, синкинезия
<b>2-й класс Рецептивные качества (Уровень индивида)</b>		
<b>Сенсорные:</b>	<b>Перцептивные:</b>	<b>Аттенционные:</b>
Зрение, цветоощущение	Целостность восприятия	Объем и распределение
Хороший слух	Формы и величины	Переключение внимания
Вестибулярная устойчивость	Восприятие пространства	Устойчивость и концентрация
Обоняние, вкус	Скорости и времени	По ведущему анализатору
Проприоцепция, осязание	Десинхроноз	Толерантность к монотонии
<b>3-й класс Когнитивные качества (Уровень субъекта)</b>		
<b>Мнемические:</b>	<b>Имажинитивные:</b>	<b>Интеллектуальные:</b>
Кратковременная, оперативная	Репродуктивное представление	Оперативное мышление
Долговременная	Продуктивное	Комбинаторное
Зрительная, слуховая и др.	Конкретное	Абстрактное
Вербально-логическая	Обобщающее	Креативное
Эмоционально-образная	Схематизированное	Эмоционально-образное
<b>4-й класс Характерологические качества (Уровень личности)</b>		
<b>Эмоционально-волевые:</b>	<b>Коммуникативные:</b>	<b>Личностные:</b>
Эмоциональный тон и настроение	Гностические, экспрессивные	Морально-нравственные
Когнитивные эмоции	Лидерские, организаторские	Аккуратность, педантизм
Самостоятельность, инициативность	Совместимость, коллективизм	Социальная компетентность
Настойчивость, упорство	Нон-конформизм	Доминирующая мотивация
Выдержка, самообладание	Стиль руководства	Гуманность, эмпатия

тов, стандартизации и усовершенствования процедуры экспертного оценивания, включения статистической обработки результатов субъективного оценивания.

Метод ЭО является достаточно гибким, легко модифицируемым при возникновении новых задач; пригоден для многократного использования не только разных профессиональных групп, но и специфических работ в особых и экстремальных условиях деятельности. Применение компьютеризированного опросника ПВК не требует особой подготовки и разработки сложного исследовательского инструментария, позволяет сохранять в базе данных (Excel) средневзвешенные экспертные

оценки в виде таблицы и визуальные структурные циклограммы.

При обработке и анализе результатов с использованием специально разработанной компьютерной программы:

- рассчитывается средняя оценка каждого из 60-ти ПВК (по 5-ти балльной шкале);
- рассчитывается средний балл по каждой группе и классу свойств ( $n = 12$  и  $n = 4$ ), а также итоговый уровень требований к ПВК;
- устанавливается иерархия ПВК с максимальными требованиями (4-5 баллов);
- сопоставляются выделенные ПВК с задачами, предъявляемыми оператору (профессио- и психограммой условий и характера труда).

Выбирается группа экспертов, которая (по возможности беспристрастно и точно) оценивает предложенные 60 отдельных ПВК в соответствии с их количественной градацией по 5-балльной шкале и сопровождаемая кратким словесным описанием каждого свойства (рис. ). Это необходимо в целях достижения максимально сходного толкования всеми экспертами предложенного набора качеств. Для минимизации случайностей и неприемлемого разброса экспертных оценок (их надежность) вычисляется среднеквадратическое отклонение ( $\sigma$ )

или критерий согласия Пирсона ( $\chi^2$ ), отражающие степень совпадения взглядов экспертов на профобучаемость, дальнейшую успешность и надежность работников.

С этой целью разработан графический пользовательский интерфейс программы «Экспертная оценка профессионально важных качеств» для операционной системы Windows XP, 7, 8. Для работы требуется процессор с тактовой частотой 1 ГГц или быстрый — 32-розрядный (x86) или 64-розрядный (x64); RAM 1 ГБ.

Программа предназначена для ввода экспертных оценок ПВК операторов и вычисления статистических характеристик этих качеств, визуализации персонального портрета операторов различных видов транспорта. В результате использования программы формируются квалификационные паспорта разных профессий и специальностей, для использования в системе профориентации, профотбора, охраны здоровья и труда.

В поле экрана заносятся количественные оценки 60-ти ПВК, определяемые экспертами. Автоматически рассчитываются средние и стандартные отклонения по группам (колонка O), классам (колонка P); строится векторно лепестковая диаграмма (профиль) ПВК. Полученные таким образом иерархические

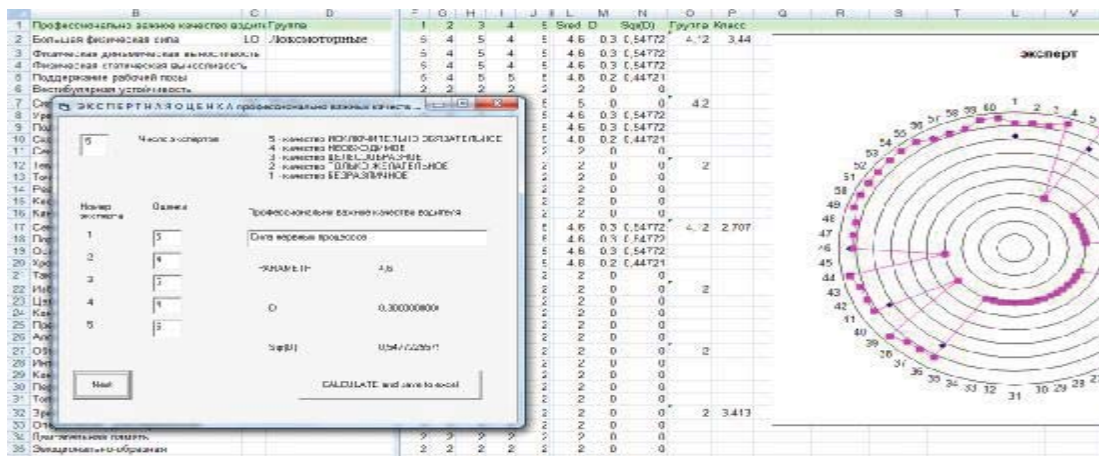


Рис. Перечень оценок ПВК, данных экспертами, статистические параметры и лепестковая диаграмма

оценки кроме собственно психических свойств (индивидуально-психологических особенностей личности) отдельных функции ПВК включают в себя и ряд крайне необходимых для эффективной и надежной деятельности внепсихические свойства субъекта — физические, соматические, конституциональные, типологические, нейродинамические и др.

### Литература

1. Мюнстерберг Г. Психология и экономическая жизнь." М.: Русский книжник, 1922.- 135 с.
2. Бодров В.А. Психология профессиональной пригодности." Учеб. пособие для ВУЗов — М. ПЕР СЭ, 2001 — 511 с.
3. Lipmann O. Grundriß der Arbeitswissenschaft und Ergebnisse der arbeitswissenschaftlichen Statistik." Jena: Verlag von Gustav Fischer, 1926. — 93 s.
4. Дмитриева М.А., Крылов А.А., Нафтuleв А.И. Психология труда и инженерная психология." Изд-во Ленинградского ун-та", 1979. — 218 с.
5. Псядло Э.М. Психофизиологический профессиональный отбор: учебно-методическое пособие.— Одесса,: Наука и техника, 2015. — 184 с.
6. Мучински П. Психология, профессия, карьера." 7-е изд." СПб.: Питер, 2004.- 539 с.
7. Mathis R.L., Jackson J.H. Human Resource Management / 7th ed. West Publishing Corporation, 1994." PP. 185-186.
8. Методичні рекомендації визначення професійно важливих якостей оператора / Псядло Е.М., Нетудихатка О.Ю.: Затв. МОЗ України №7.7.5-044-99, від 01.12.99 р.- К., 1999.

### References

1. Bodrov V.A The psychology of professional fitness. — Textbook for High Schools " M. PER SE, 2001 — 511 pp.
2. Dmitrieva M.A, Krylov A.A, Naftulev A.I. Psychology of labor and engineering psychology." Leningrad University Publishing House, 1979. — 218 p.
3. Methodical recommendations of the professionally important anchors of the operator / Psyadlo E.M., Netudihatka O.Y.: Approved Ministry of Health of Ukraine №7.7.5-044-99, 01.12.99 p.- K., 1999.
4. Muchinski P. Psychology, profession,

career.- 7th ed." St. Petersburg.: Peter, 2004.- 539 p.

5. Munsterberg G. Psychology and economic life." M.: Russian scribe, 1922.- 135 p.
6. Psyadlo E.M. Psychophysiological professional selection: educational and methodological benefits." Odessa: Science and Technology, 2015. — 184 p.
7. Lipmann O. Grundriß der Arbeitswissenschaft und Ergebnisse der arbeitswissenschaftlichen Statistik." Jena: Verlag von Gustav Fischer, 1926. — 93 s.
8. Mathis R.L., Jackson J.H. Human Resource Management / 7th ed. West Publishing Corporation, 1994." PP. 185-186.

### Резюме

#### МЕТОД РОЗРАХУНКУ ПРОФЕСІЙНО ВАЖЛИВИХ ЯКОСТЕЙ ОПЕРАТОРІВ ТРАНСПОРТНИХ ЗАСОБІВ

*Псядло Е.М., Мартиненко В.В.*

Розроблено методологію та комп'ютерна програма експертної оцінки професійно важливих якостей (ПВК) операторів різних транспортних засобів. Структурно-ієрархічна система складається з 60 окремих професійно значущих якостей і властивостей, необхідних для ефективною та надійною роботи оператора. Дані 3-5 експертів заносяться через інтерфейс в програму автоматичного розрахунку ПВК із виведенням на екран і збереженням в базі даних " середньостатистичної оцінки і стандартного відхилення ( $M \pm n$ ) 60 окремих якостей, а також сумарної оцінки 4 класів та 12 груп. Оцінка ПВК служить підставою для: 1. Складання професіограми і психограми оператора. 2. Формування батареї тестів, використовуваних для профвідбору. 3. Рекомендацій для тренінгу та психокорекції. 4. Оцінки умов і характеру праці на типовому робочому місці оператора. 5. Функції службових переміщень (навчання і підвищення кваліфікації, суміщення професій, ротації, поповнення резерву кадрів та ін.). 6. Проведення інженерно-психологічної та судово-психологічної експертизи. 7. Здійснення медико-психологічної реабілітації постраждалих.

**Ключові слова:** професійно важливі



якості, психограма, оператор, водії транспорту, психологічний професійний відбір.

### Summary

#### METHOD OF CALCULATION OF PROFESSIONALLY IMPORTANT QUALITY OF VEHICLE OPERATORS

*Psyadlo E.M., Martynenko V.V.*

The methodology and the computer program of expert evaluation of professionally important qualities (IRC) of operators of various vehicles have been developed. Structural hierarchical system consists of 60 separate professionally significant qualities and properties necessary for efficient and reliable operation of the operator. The data of 3-5 experts are entered through the interface into the program of automatic calculation of PVK with displaying on the screen and keeping in the database — the average statistical estimate and the standard deviation ( $M \pm n$ ) of 60 separate qualities, as well as the total score for 4 classes and

12 groups. The evaluation of PVK serves as the basis for: 1. Compiling a professionalgram and a psychogram of the operator. 2. Forming battery tests used for the professional selection. 3. Recommendations for training and psychocorrection. 4. Assessments of the conditions and nature of work in the operator's model workplace. 5. Functions of official relocation (training and professional development, combination of professions, rotation, replenishment of the reserve staff, etc.). 6. Carrying out of engineering-psychological and forensic psychological examination. 7. Implementation of medical and psychological rehabilitation of victims.

Keywords: professionally important qualities, psychograma, operator, drivers of transport, psychological professional selection.

*Впервые поступила в редакцию 04.06.2017 г.  
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616.711-007.55-053.6-085.851

## СТРУКТУРА ВНУТРІШНЬОЇ КАРТИНИ ХВОРОБИ У ПІДЛІТКІВ ЗІ СКОЛІОЗОМ

*Коломієць С.І.*

*Національний медичний університет ім. О. О. Богомольца, м. Київ, Україна,  
psyhotip@gmail.com.*

У дослідженні прийняли участь 169 підлітків зі сколіозом. В результаті дослідження було описано внутрішню картину хвороби підлітків зі сколіозом. Визначено основні порушення, пов'язані з різними складовими внутрішньої картини хвороби: сенсорної, емоційної, особистісної, інтелектуальної, мотиваційної та соціальної.

**Ключові слова:** внутрішня картина хвороби (ВКХ), підлітки, сколіоз.

### Вступ

Проблемі вивчення внутрішньої картини хвороби (ВКХ) присвячено значну кількість робіт, в яких виділяються різні типи реакцій на захворювання, робляться спроби зіставлення скарг з об'єктивною картиною хвороби, з показниками психологічних тестів і інші фактори. Більшість цих авторів відзначають, що в окремих випадках суб'єктивна картина

захворювання відображає реальні об'єктивні дані, так як пацієнт не завжди повністю довіряє медичним висновкам. Він схильний аналізувати ситуацію кризь призму суб'єктивної важкості хвороби, ґрунтуючись на відомих тільки йому або його субкультурної групі (сім'ї, мікроколективі) відносинах до захворювання. На формування суб'єктивних уявлень певний вплив так само можуть надавати

стать, вік, особливості особистості хворого, рівень його освіти, соціальний стан та інші фактори. Одне з найважливіших місць займає характер патології та ступінь її вітальної загрози, що дозволяє деяким авторам говорити про нозологічні особливості ВКХ при окремих захворюваннях.

#### Контингенти та методи дослідження

За критеріями включення-виключення участі у дослідженні було відібрано 169 осіб обох статей; серед обстежених було 85 дівчат та 84 юнака, що у відсотках відповідно склало 50,30 % та 49,70 %. Було сформовано дві основних групи за ступенем важкості ортопедичних порушень при сколіозі: до Г1 увійшли 96 осіб з I та II ступенем сколіозу (з них 47 дівчат (Г1 (д)) та 49 юнаків (Г1 (ю)), до Г2 — 73 особи з III та IV ступенем (з них 38 дівчат (Г2 (д)) та юнаків 35 (Г2 (ю)).

В процесі дослідження використано комплекс методів, а саме: теоретичний (теоретико-методологічний аналіз проблеми, систематизація даних літературних джерел, їх порівняння та узагальнення), соціально-демографічний, клініко-психологічний метод (спостереження, структуроване інтерв'ю) психодіагностичний (психологічне тестування), статистичний [2].

*Психодіагностичний метод* був реалізований з метою експериментального визначення індивідуально-психологічних та психосоціальних характеристик підлітків, а також особливостей формування ВКХ, та включав наступні експериментально-психологічні методики.

Тривожність як особистісна характеристика визначалась за опитувальником Г.М. Прихожан; для визначення рівнів агресивності та наявності деструктивних тенденцій використовували опитувальник А. Баса — Е. Дарки (за Д. Я. Райгородським, 2002); на-

явність та ступінь прояву депресивних тенденцій вивчали за допомогою шкали А. Бека. Особливості самовідношення підлітків визначали за допомогою методики «Особистісний диференціал», тест Р.Б. Кеттелла (14PF/HSPQ), Соколова використовували для вивчення особистісних характеристик та їх співвідношення. Для визначення типу відношення до хвороби використовувався тест ТОБОЛ.

Психосоціальні особливості, а саме наявність адаптивних та дезадаптивних копінг-стратегій вивчали за допомогою методик: «Методика діагностики соціально-психологічної адаптації» К. Роджерса — Р. Даймонд (в адаптації О. К. Осницького, 2004); «Індекс життєвого стилю» Р. Плутчика та Х. Келермана (в адаптації Л.І. Вассермана, О.Ф. Єришева, О.Б. Клубової,); «Засоби опановуючої поведінки» Р. Лазаруса (адапт. Т.Л. Крюкової, Е.В. Куфтяк, М.С. Замишляєвої, 2004 р.). Особливості відношення до батьків вивчали за допомогою тесту «Підлітки про батьків» (ПОР) [4].

#### Результати дослідження, їх обговорення

Спираючись на існуючі наукові теорії ВКХ [3], а також зробивши системний аналіз даних власного психодіагностичного дослідження, ми описали структуру ВКХ підлітків зі сколіозом (рис. 1).

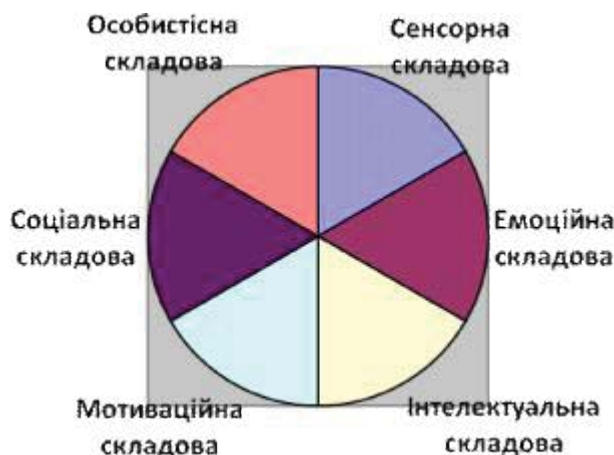


Рис. 1. Складові ВКХ

Ми розділили поняття ВКХ на 6 складових: сенсорну, емоційну, особистісну, інтелектуальну, мотиваційну та соціальну.

*Сенсорна складова* — це відчуття, які виникають у пацієнта в результаті захворювання. В нашому дослідженні 87,54 % досліджених всіх груп, зазначали, що часто відчують важкість почуття втоменості у м'язах та суглобах, поколювання. Наявність больових проявів відмічали лише 14,23 % підлітків з груп Г1 (д-ю), серед осіб Г2 (д-ю) на больовий синдром скаржились 76,37 %.

В рамках вивчення *емоційної складової ВКХ* вивчали рівень тривоги, агресивності, депресивні тенденції у підлітків зі сколіозом.

В групах дівчат з різним ступенем сколіозу рівень загальної тривожності був достовірно вищим у порівнянні з групами юнаків (Г1 (д) — 110,4 %, Г1 (ю) — 94,2 % (pd+0,05); Г2 (д) — 124,6 %, Г2 (ю) — 108,4 %, (pd+0,05). Найбільш високими, у порівнянні з іншими окремими шкалами тривожності, були показники за рівнями оціночної та міжособистісної тривожності у всіх групах дослідження. Таким чином можна стверджувати, що досліджені підлітки зі сколіозом характеризувались невпевненістю в собі, тенденцією до самозвинувачення та труднощами в створенні міжособистісних стосунків, що є характерним взагалі для осіб підліткового віку. Проте, дані таблиці свідчать, що тривожні прояви дещо збільшувались в залежності у відповідності зі зростанням важкості фізичних порушень при сколіозі (pd+0,05). Також відмічено більш високі показники за всіма шкалами тривожності в групах дівчат (Г1 (д) та Г2 (д)) у порівнянні з групами юнаків, при цьому гендерна різниця є достовірною між групами Г2 (д) та Г2 (ю), (pd+0,05). Різниця між представниками різної статі за окремими шкалами тривожності серед осіб з першим та другим ступенем сколіозу (Г1 (д)

та Г1 (ю)) складала: за рівнем шкільної тривожності — на 4,1 бали; 41 самооціночної тривожності — 2,9 бали; міжособистісної тривожності — 2,9 бали; магичної тривожності — на 2,9 бали; загальної тривожності — 16,2 бали. Різниця між групами Г2 (д) та Г2 (ю), до яких увійшли підлітки з третім та четвертим ступенем сколіозу складала: за рівнем шкільної тривожності — 1,8 бали (pd+0,05); самооціночної тривожності — 3,5 бали; міжособистісної тривожності — 4,4 бали; магичної тривожності — 6,5 бали; загальної тривожності — 16,2 бали.

За даними дослідження, високі показники майже за всіма шкалами агресивності мали здебільшого юнаки у порівнянні з групами дівчат (pd+0,05). Також відмічено, що рівень агресивності за всіма шкалами збільшувався одночасно зі збільшенням ступеня порушень при сколіозі (різниця між Г1 (д) та Г2 (д), Г2 (ю) та Г2 (ю) є достовірною; pd+0,05).

В групах досліджених осіб з проявами депресії різного ступеня важкості. В Г2 (д) та Г2 (ю) значну більшість складала особи з помірним та важким рівнем депресивних проявів (в Г2 (д) — 71,06 %; в Г2 (ю) — 57,14 %; різниця з Г1 (д) та Г1 (ю) є достовірною, (p d+ 0,05). Достовірну різницю також відмічено між групами осіб з різним ступенем сколіозу без проявів депресії. Так, в Г1 (д) дівчат, в яких не було визначено ознак депресії, на 11,76 % більше у порівнянні з дівчатами з групи Г2 (д). Аналогічні тенденції відмічались також в групах юнаків: в Г1 (ю) осіб без проявів депресії було на 13,88 % більше у порівнянні з Г2 (ю), (pd+0,05).

Для визначення характеристик, які було віднесено до *особистісної складової ВКХ*, використовували тести Р.Б. Кеттела (14 PF) та «Особистісний диференціал» [5].

Високі бали в усіх досліджених групах спостерігались за факторами О та Q4 тесту Р.Б. Кеттела. Підлітки, які мали високу оцінку за фактором О, були сповнені

передчуття невдач, легко виводились з душевної рівноваги, часто мали знижений настрій. Дана властивість особистості є основою виникнення невротичності. Особи з високим значенням за фактором Q4 відрізнялись надлишком спонукань, які не знаходили практичної розрядки в процесі діяльності. У поведінці таких підлітків переважало нервове напруження. Низькі показники в досліджених групах спостерігались за факторами B, G та Q3. Підлітки з низькими оцінками за фактором B виконували запропоновані завдання, використовуючи лише конкретно-ситуаційні ознаки, примітивно підходили до вирішення власних проблем, у цих дітей часто відзначалася погана увага, стомлюваність. Низькі показники за фактором G свідчили про готовність підлітків нехтувати своїми обов'язками, частих конфліктах з батьками і вчителями, у таких осіб часто відзначалися мінливість, незібраність, відсутність стійкої мотивації. Низькі показники, отримані дослідженими за фактором Q3, свідчили про невміння контролювати власну поведінку по відношенню до соціальних нормативів, погану організованість. Середні значення факторів A і H характеризували підлітків, як осіб, які не уникають взаємин з людьми, але їх власна активність у встановленні і збереженні контактів є невисокою, вибірковість у спілкуванні, невелике коло друзів і знайомих. Для підлітків груп Г1 (д/ю) притаманним було поєднання середніх значень за факторами C і I, які характеризували таких осіб, як тих, що зберігали емоційну рівновагу переважно в звичній для себе обстановці. Низькі значення фактору C у поєднанні зі високими значеннями за фактором I, притаманні підліткам груп Г2 (д/ю), означали, що такі особи сприймали те, що відбувається навколо них, перш за все, емоційно, при цьому емоції перетворювалися в основний регулятор поведінки і взаємин з людьми. Низькі значення факторів H і F зустрічались в групах Г2 (д/ю), та характеризувалися схильністю драматизувати події,

ускладнювати те, що відбувається. Високі значення факторів O і Q4, притаманні дослідженим підліткам чотирьох груп, описують людину, яка часто тривожиться про можливі невдачі і неприємні події, шкодує про минулі свої вчинки, схильна фіксуватися на неприємних сторонах подій, що перешкоджає пошукам виходу з проблемних ситуацій. Низькі значення за факторами Q3 і G були характерними для всіх досліджених підлітків. Це свідчило про тенденцію відступати від бажаної мети, як тільки з'являлися внутрішні або зовнішні перешкоди. Свої можливості підлітки не завжди оцінювали критично, досить вільно відносились до моральних норм.

Згідно даних методики «Особистісний диференціал», тенденція до зниження самооцінки спостерігалась в групах підлітків з першим та другим ступенем сколіозу, проте в даних групах показники були достовірно кращими у порівнянні з Г2 (д) та Г2 (ю); низькі показники за фактором «Оцінка» мали 55,31 % дівчат (що на 28, 90 % менше ніж у Г2 (д)) та 46, 94 % юнаків (що на 30,20 % менше у порівнянні з Г2 (ю)). Достовірно більша кількість дівчат та юнаків з третім та четвертим ступенем сколіозу мали низькі показники за фактором «Сила» у порівнянні з підлітками обох статей ( $p < 0,05$ ). В Г1 (д) та в Г1 (ю) низькими показниками за фактором «Сила» характеризувались 42,55 % дівчат та 32,65 % юнаків, при цьому достовірна гендерна різниця відмічалась при порівнянні Г1 (д) та Г1 (ю), ( $p < 0,05$ ). За фактором «Активність» більшість осіб всіх груп дослідження мали високий та середній показники (Г1 (д) — 72, 34 %, Г1 (ю) — 77,55 %, Г2 (д) — 57,89 %, Г2 (ю) — 65,72 %). Кількість осіб з низькими показниками за фактором «Активність» була достовірно більшою в групах підлітків з третім та четвертим ступенем сколіозу (різниця між Г1 (д) та Г2 (д) складає 4,45 балів; ( $p < 0,05$ ), різниця між Г1 (ю) та Г2 (ю) складає — 11,83 балів, ( $p < 0,05$ )).

*Інтелектуальна складова ВКХ — це*



наскільки пацієнт ознайомлений з інформацією щодо власного захворювання, чи має він достовірні відомості, чи розуміє прогноз та шляхи лікування.

В нашому дослідженні 82,35 % підлітків відмічали, що точно не знають, як точно звучить їх діагноз ( «Щось зі спиною», «Викривлення хребта», «Горб» і т.п.). Із загальної когорти досліджених 89,20 % зазначили, що не були ознайомлені з планом реабілітації та не знають мети корекційного процесу та прогнозу захворювання. 76,43 % досліджених констатували, що їм бракує інформації щодо правил організації режиму дня, зі спрямованістю на розвиток моторних функцій та корекцію осанки. 78,26 % підлітків не змогли відповісти, де та від кого вони можуть отримати необхідну інформацію щодо захворювання та шляхів допомоги.

*Мотиваційна складова* — чи сформована у пацієнта мотивація до лікування та спрямованість на здоров'я.

Більшість підлітків, які прийняли участь у дослідженні (83,79 %), за даними опитування, були вмотивованими на лікування власного захворювання, мали готовність до участі у корекційних та профілактичних заходах, були готові втілювати отримані рекомендації. Проте 16,21 % (всі з груп з більш важким ступенем уражень) досліджених відчували велику втомленість у зв'язку з участю у лікувальних та інших корекційних втручаннях, казали, що в них «опускаються руки», були зневірені в ефективності терапевтичних процедур [1].

З метою опису *соціальної складової ВКХ* вивчали наступні характеристики: рівень соціальної адаптації, превалюючи поведінкові копінг-стратегії, взаємовідносини в родині та з однолітками [6].

Було відзначено, що зниження показників за всіма шкалами адаптації було притаманним підліткам зі сколіозом, які мали різний ступінь ортопедичних порушень. При цьому, на тлі достатньо рівномірного розподілу в групах за показниками «Прийняття інших», «Емоційний

комфорт», «Інтернальність», «Потяг до домінування», спостерігалась достовірна різниця між групами підлітків з різним ступенем сколіозу (Г1 (д) — 29,1 бала, Г2 (д) — 20,5 бала ( $p < 0,05$ ); Г1 (ю) — 26,3 бала, Г2 (ю) — 18,5 бала ( $p < 0,05$ )). Також достовірно різнились відповідно до ступеня порушень при сколіозі показники за шкалою «Самосприйняття» (Г1 (д) — 27,5 бала, Г2 (д) — 21,4 бала ( $p > 0,05$ ); Г1 (ю) — 30,1 бала, Г2 (ю) — 23,6 бала ( $p < 0,05$ )).

Найбільш часто використовуваними захисними копінг-стратегіями в групах досліджених підлітків були: компенсація (Г1 (д) — 69,4 бала, Г1 (ю) — 72,4 бала, Г2 (д) — 75,3 бала, Г2 (ю) — 78,5 бала) заміщення (Г1 (д) — 62,2 бала, Г1 (ю) — 64,8 бала, Г2 (д) — 67,1 бала, Г2 (ю) — 70,8 бала) та регресія (Г1 (д) — 61,0 бала, Г1 (ю) — 63,7 бала, Г2 (д) — 72,2 бала, Г2 (ю) — 68,4 бала).

Велика кількість підлітків усіх груп відмічали наявність конфліктних відносин з однолітками (Г1 (д) — 74,47 %; Г1 (ю) — 81,63 %; Г2 (д) — 81,58 %; Г2 (ю) — 82,86 %). Практично в усіх обстежених юнаків та дівчат родинні стосунки між батьками характеризувались високим рівнем конфліктності, при цьому достовірної різниці між групами не відмічалось ( $p > 0,05$ ).

### Висновки

Узагальнюючи вищезазначене, можна резюмувати, що ВКХ підлітків зі сколіозом є комплексним феноменом, який містить 6 складових: сенсорну, емоційну, особистісну, інтелектуальну, мотиваційну та соціальну. У підлітків зі сколіозом на *сенсорному рівні* відзначалися важкість та почуття втомленості у м'язах та суглобах, поколювання (87,54 %), наявність больових проявів (14,23 % підлітків з груп Г1 (д-ю), 76,37 % осіб Г2 (д-ю)); на *емоційному рівні* — високий рівень тривожності, депресивні тенденції, агресивність; на *особистісному рівні* — дезадаптивні особистісні характеристики, низький рівень самооцінки; на *інте-*

лектуальному рівні — брак інформації щодо власного захворювання прогнозу та шляхів лікування; на мотиваційному рівні — мотивація на лікування та покращення стану у більшості досліджених (83,79 %), але й відсутність здоров'язберігаючої мотивації у 16,21 % підлітків; на соціальному рівні — конфліктність в родині, порушення взаємовідносин з батьком та матір'ю, використання дезадаптивних стратегій поведінки в умовах стресу, тенденція до зниження рівня соціальної адаптації.

#### Література

1. Дружилов С. А. Оценка эффективности совместной деятельности специалистов: методика построения аддитивного интегрального критерия // Современные наукоемкие технологии. — 2011. — №1. — С. 71-73.
2. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. — Киев: Морсион, 2001. — 408 с.
3. Медицинская психология: учебник // И. Д. Спирина, И. С. Витенко, А. К. Напреенко. — Днепропетровськ: Промінь, 2014. — 456 с.
4. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика. Методики и тесты / Д.Я. Райгородский. — Самара: Бахрах-М, 2002. — 672 с.
5. Рукавишников А. А., Соколова М. В. Факторный личностный опросник Р. Кеттелла — 95: Руководство по использованию. — СПб.: ГП "Иматон", 1995. — 314 с.
6. Стрес і людина: медико-психологічна допомога при стресових розладах: метод. посіб. / за ред. І. Я Пінчук., К. Д. Бабова, А. І. Гоженка. — К.: ТОВ «Видавничий дім «Калита», 2014. — 92 с.

#### References

1. Druzhilov S.A Estimation of efficacy of a joined activity of specialists: technique of formation of additive integral criterion // Modern Hi-Ti technologies. — 2011. — №1. — P. 71-73 (Rus.).
2. Lapach S. N. Statistic methods in medical-and-biological researches with the use of Excel.- Kiev: Morion, 2001. — 408 p. (Rus.)
3. Medical psychology: manual // I. D. Spirina, et al. — Dnepropetrovsk: Promin, 2014. —

456 p. (Rus.)

4. Raygorodsky D. Ya. Practical psychodiagnostics. Methods and tests.- Samara: Bakhrakh-M, 2002. — 672 p. (Rus.)
5. Rukavishnikov A. A Factorial personal questionnaire of R. Kettle-95: Guide-line for use. — StPetersburg: SE "Imaton", 1995. — 314 p. (Rus.)
6. Stress and a human: medical-and-psychological aid at stress при disorders: methodical guide. / ed.-s I. Ya Pinchuck, et al. — Kiev: Publ. house Kalinta, 2014. — 92 p. (Ukr.)

#### Резюме

### СТРУКТУРА ВНУТРЕННЕЙ КАРТИНЫ БОЛЕЗНИ У ПОДРОСТКОВ СО СКОЛИОЗОМ

Коломиец С.И.

В исследовании приняли участие 169 подростков со сколиозом. В результате исследования была описана внутренняя картина болезни подростков со сколиозом. Определены основные нарушения, связанные с различными составляющими внутренней картины болезни: сенсорной, эмоциональной, личностной, интеллектуальной, мотивационной и социальной.

**Ключевые слова:** внутренняя картина болезни (ВКХ), подростки, сколиоз.

#### Summary

### STRUCTURE OF THE INTERNAL PATTERN OF DISEASE IN ADOLESCENTS WITH SKOLIOSIS

Kolomiets S.I.

The study involved 169 adolescents with scoliosis. The study described an internal picture of the disease of adolescents with scoliosis. The basic violations, connected with various components of an internal picture of illness are determined: sensory, emotional, personal, intellectual, motivational and social.

**Key words:** internal picture of illness, adolescents, scoliosis.

Впервые поступила в редакцию 28.06.2017 г.  
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК616-073.916.002

## THE USE OF RADIONUCLIDE METHODS FOR CONTEMPORARY DIAGNOSTIC IN ANGIOLOGY

*Anton Lacko*<sup>1,2</sup>, *Jan Antoni Rutowski*<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Faculty of Healthcare, Catholic University, Ruňomberok, Slovak Republic

<sup>2</sup> Central Military Hospital – Teaching Hospital, Department of Nuclear Medicine, Ruňomberok, Slovak Republic

<sup>3</sup> Department of Pharmacology and Toxicology in Emergency Medicine, Institute of Midwifery and Emergency Medicine, Faculty of Medicine, University of Rzeszyw (UR), Rzeszyw, Poland

Apart from radiology, ultrasonography and pletysmography methods there are used also radionuclide methods in angiology diagnostics. In initial phases of vascular diseases there are present changes in functional character together with changed microcirculation. The aim of presented work is to point out on nuclear medicine methods, which enable to diagnose early phases of angiopathy, especially in lower extremities, by non-invasive way.

**Key words:** Radionuclide methods, Diagnostics, Diabetes, Microcirculation, Angiopathy.

### Introduction

Vascular diseases represent serious health, social and economic problems. Diabetic angiopathy forms an independent group in angiopathic problematics. Endothelial disfunction accelerated by diabetes represents the important source of angiopathic diseases. There are other factors being discussed like oxidative stress, excessive oxygen radical production, alterations of calcium homeostasis in vascular wall, etc. The result of pathogenic influences is prolonged microvascular disfunction, characterized by increase of idle vascular resistance, by deterioration of reaction on vasodilatal stimulus, it can be called as “microvascular staggig” [1]. The following vascular remodelation is the core of vascular complications in diabetes, hyperinsulinism, arterial hypertension, etc. Therefore the diagnostics of early functional angiopathy phase requires methods enabling to verify the changes on microcirculation level. The

microcirculation state can be examined by:

- a) capillarscopy,
- b) laser-doppler fluxmetria,
- c) thermometry,
- d) radionuclide methods.

### Microcirculation examination by radionuclides

In fact, it concerns two procedures:

- a) Intravascular application of microparticles, determined by radionuclid, which are caught in microcirculation of examined organ (e.g. lung perfused scintigraphy),
- b) Tissue clearance of low-molecular substances — radionuclides ( $\text{Na}^{131}\text{I}$ ,  $^{133}\text{Xe}$ ).

### Microcirculation examination on lower extremities by tissue clearance method $\text{Na}^{131}\text{I}$

The method of tissue clearance  $\text{Na}^{131}\text{I}$  was established by Kety [2], in Slovakia it was elaborated by PechóT [3] and used in examination of extremities hyperemia in

hypertension, in diagnostics of diabetic angiopathy, in examination of capillary circulation in acute vein thrombosis [4, 5]. Low-molecular diffusible substance is after application in intersticium resorbing into blood almost quantitatively through capillary wall. The resorbance is performed by diffusion according Fick law (it is influenced

Microcirculation examination has been done in 3000 patients, mostly the diabetic ones. We compared the findings with clinic microangiopathic changes (retinopathy, nephropathy). The microcirculation changes in tissue clearance Na <sup>131</sup>I examination were recorded later [5].

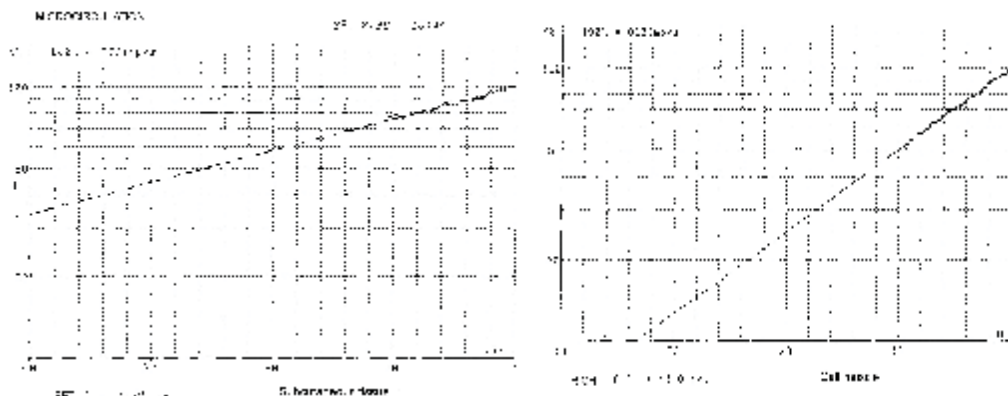


Fig. 1. Microcirculation examination by tissue clearance Na <sup>131</sup>I. By means of scintillation sounds we record the speed of pharmacum rinse-out applied in subcutis or in calf muscle by local microcirculation. The result is resorbing curve and its manifestation is final resorbance value ( $T_{1/2}$ ) in minutes. On the left graph there is an example of slowed-down resorbance Na <sup>131</sup>I in subcutis ( $T_{1/2}$  25,6 min.) and on the right side there is unchanged resorbance in calf muscle ( $T_{1/2}$  10,0 min.).

by diffusive constant of substance, effective diffusive surface, length of diffusive way through capillary wall and by the concentration difference of administered substance on both sides of membranes). The speed of low-molecular substance diffusion from intersticium into blood depends mainly on blood flow speed in capillaries, on number of open capillaries, on their dilatation level, on capillary transmittance and on vascular wall conditions. The speed of resorbance Na <sup>131</sup>I represents the constant of resorb and rinse out radiopharmacum in examined tissue microcirculation. This can be evaluated by resorbance half-time ( $T_{1/2}$ ) in minutes. Resorbance half-time is time during which half of total administered substance is resorbed from extravascular tissue into blood. It is simplified expression of clearance constant. The values  $T_{1/2}$  in healthy individuals vary from 10 to 18 minutes (Picture 1).

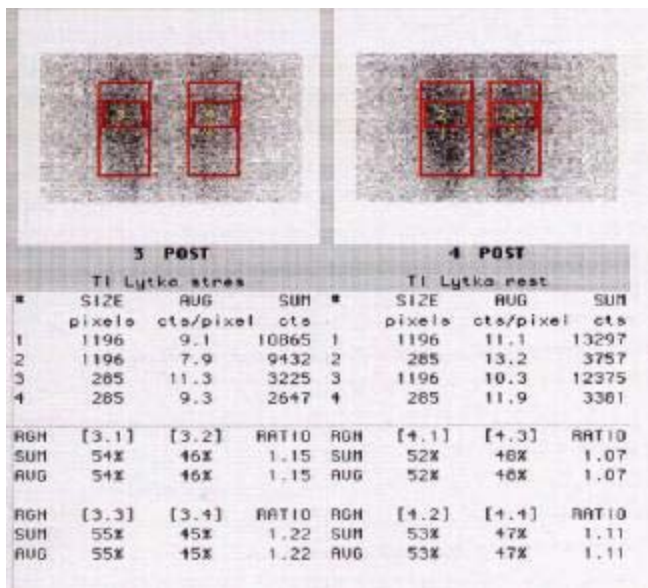
### Examination of peripheral arterial system in endurance scintigraphy of heart

After cardio examination the examination of perfusion on lower extremities mostly in zone of shin-bone and thigh is started. The difference in flow can be determined by hyperemia ratio on basis of regional distribution of radiopharmacum in skeletal muscles (Picture 2). We compare perfusion state on the right and left lower extremity. This semiquantitative method enables to point out on early changes in skeletal muscle perfusion (in diabetic patients), on therapeutic effect in ischemic disease of low extremities [6].

### Diagnostics of deep venous thrombosis on lower extremities

Venous thrombosis on lower extremities is very often disease. As clinic symptoms enable to diagnose venous thrombosis only in 1/3 of patients, several non-invasive investigative methods have





Pic. 2. Hyperemia muscle examination of lower extremities in myocardium perfusion examination

- radionuclid methods.
- Radionuclide methods**
- Radionuclide venography  $^{99m}\text{Tc}$ ,
- Radionuclide flebography with  $^{99m}\text{Tc}$  determined erythrocytes,
- Accumulative  $^{125}\text{I}$ -fibrinogene test (FAT),
- Scintigraphy thrombosis determined thrombocytes.

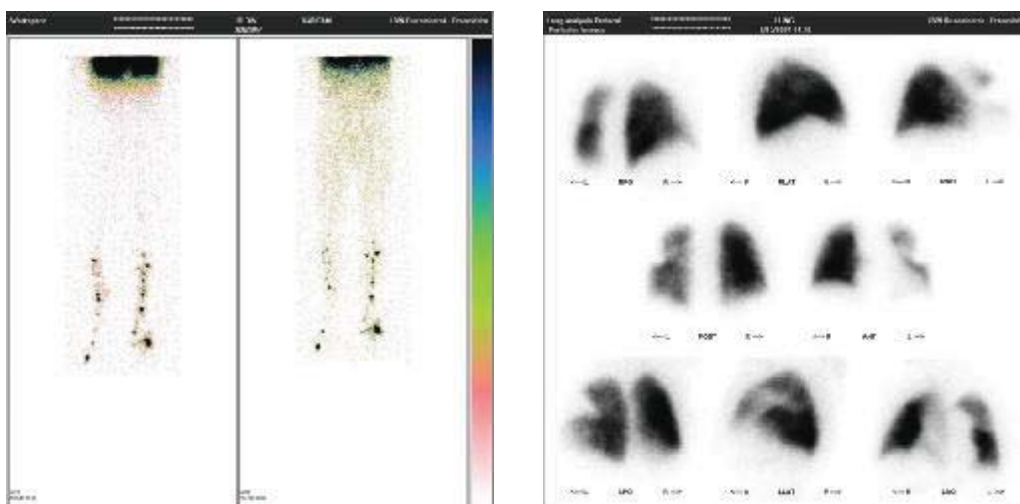
**Radionuclide venography  $^{99m}\text{Tc}$**

Macroaggregate of human albumin marked as  $^{99m}\text{Tc}$  ( $^{99m}\text{Tc}$  MAA) is used as radiopharmacum. After its application the scintigrams are being made in area of shin-bone, thigh, pelvis. When using

tourniquets above ankle and below knee the deep venous system is displayed, without the emergency tourniquets it is superficial venous system. So-called **“stop in displaying deep venous system”** testifies the closing of deep venous system. Radiopharmacum is gathered under the shutter and its flow away is done through collaterals and superficial system [7]. In case the radiopharmacum stagnation occurs, the operational test and scintigrams

been developed, which have made the venous thrombosis diagnostics more precise. They are:

- clinical diagnostics (anamnesis and physical examination),
- ultrasound technics,
- pletysmographic methods,
- Xray flebography,
- Thermography,



Pic. 3. Radionuclid flebography on lower extremities done after venous thrombosis treatment. Venous system is passable, so-called “hot spots” are visible, which are adherence signs  $^{99m}\text{Tc}$  MAA on disrupted endothelium in valve area. They are considered as symptoms of thrombosis if they persist after repeated dorsal flexion longer than 5 minutes. On right there is a picture of perfused lung scintigram with pathologic finding of segmentary break-out of radiopharmacum accumulation, embolization signs into arterial pulmonalis.

are evaluated after activation of muscle pump, when a radionuclide is quickly rinsed out. Radionuclide venography does not provide sufficient information on thrombus duration, it does not reveal small and wall thrombus. The disadvantage is low reliability in shin-bone area, especially in insufficiency of venous connectors. The advantage of method is use-friendliness. The examination repetition is performed mainly to verify the treatment effectiveness. Radiopharmacum ( $^{99m}\text{Tc}$  MAA) does not irritate vascular endothelium. It is used mostly to verify the patency of deep venous system (Picture 3).

**Radionuclide flebography with determined erythrocytes  $^{99m}\text{Tc}$  (ULTRATAG RBC)**

Venous system is displayed by using determined erythrocytes via UltraTag RBC. After taking 4ml of blood sample and consequent  $^{99m}\text{Tc}$  UltraTag RBC erythrocyte determination these erythrocytes are applied intravenously back to the patient. Determined erythrocytes are used to display blood circulation, balanced radionuclide ventriculography, in liver lesion examinations, in ventriculography in case of venous thrombosis suspicion. Diagnostic criterion of thrombosis is filling defect of venous system in comparison with contralateral vessel and current presence of

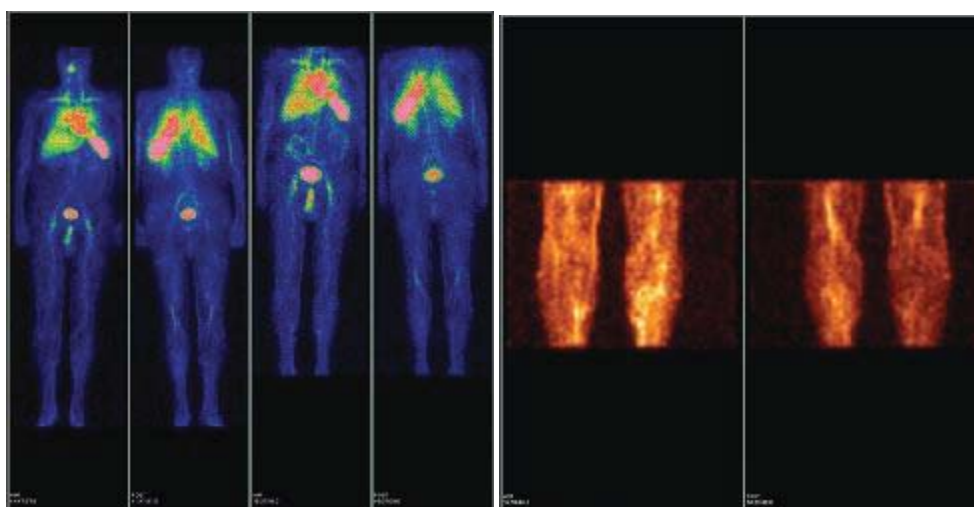
collaterals [9].

**Thrombosis diagnostics by determined  $^{99m}\text{Tc}$  HMPAO thrombocytes**

It is based on capturing of the patient's determined thrombocytes in active thrombus and its scintigraphic display. The  $^{99m}\text{Tc}$  HMPAO (hexamethyl-propylen-aminoxim) thrombocytes are being used. The determined thrombocytes are applied intravenously to patient. After 1, 2 and 24 hours the scintigrams of pelvis, thighs and calves [10] are performed. The thrombosis criteria are the following:

1. A good limited bearing of increased radioactivity in area of deep vein,
2. A sharp limited thrombocyte gathering in deep vein in 2 up to 24 hours comparing v contiguous surroundings,
3. An asymmetric image of venous system on early scintigrams and image of limited bearing after 24 hours (Picture 4).

Examination of venous system by here presented methods contributes to diagnostics of venous thrombosis. It does not have contraindications. The issue can be a worse availability of vein on leg in pharmacum application. The pharmacum application into venous system on legs and simultaneously the examination of venous system on lower extremities as well as examination of perfused lung scintigraphy



Pic. 4. The whole body scintigraphy by means of  $^{99m}\text{Tc}$  HMPAO determined thrombocytes. On the left there is normal finding, on the right there is pathologic finding (in right shin-bone area the changed capacity of deep venous system, present collaterals).

when embolization into arterial pulmonalis suspected, all of them have a great merit.

### Lymphatic system display

The radionuclide methods provide also the options of lymphatic system examination. The principle of these methods is tracking the resorbance speed of high-molecular substance from intersticium via lymphatic vessles. Nowadays the kit Nanocoll is used (important is the size of colloid particulars), called  $^{99m}\text{Tc}$ . Newly determined microcolloid is applied into subcutis interdigitally on dorsal feet between the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> toe, or between 3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup> toe. Lymphatic system can be examined also in other areas (upper extremity, chest, then the place of application is in corresponding areas).

The lymphatic system on lower extremity is displayed as a group of lymphatic vessels (collectors), determined as frontal superficial block. It is formed in area of dorsal part of foot and internal ankle. It goes along the vena saphena magna up to superficial ganglions in inquine. In area of shin-bone there are 4 collector types distinguished [11].

We examine both extremities at the same time. Until 30 minutes after the radiopharmacum application we speak about idle phase, from 30<sup>th</sup> to 60<sup>th</sup> minute it

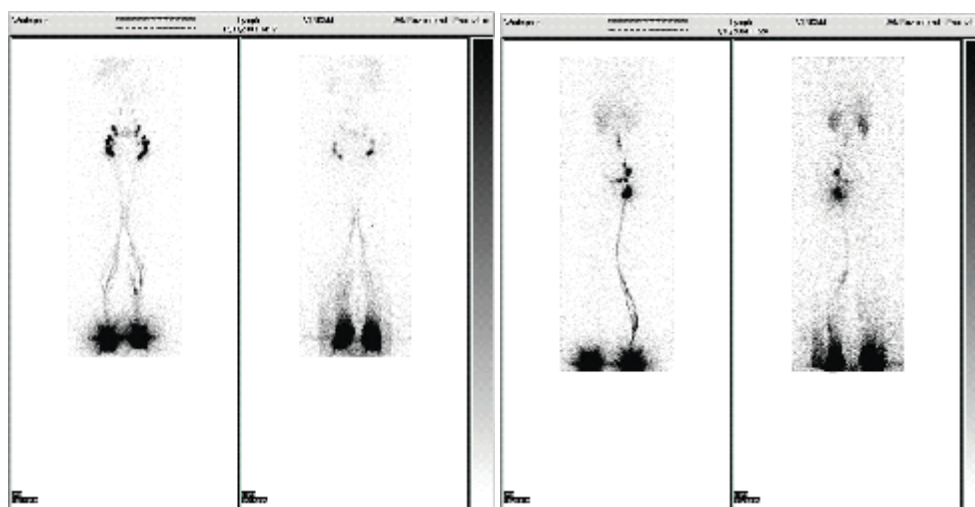
is motion phase. The evaluation is qualitative, we evaluate morphology of lymphatic system (asymmetry in lymphatic block, filling, lymphatic collector dilatation, interruption of filling in lymphatic flow blockade, radiopharmacum back flow into dermal lymphatic vessels, asymmetry in lymphatic ganglions display, etc.).

In quantitative evaluation we observe time, which is necessary to transport radiopharmacum from application point to regional lymphatic ganglions, amount of radiopharmacum, which is accumulated in regional lymphatic ganglions at the end of idle and motion phase. By evaluating morphologic and functional finding we rate the state of lymphatic system in the area under examination (Picture 5).

Lymphoscintigraphy helps in differential diagnostics of edemas. It informs about function state of lymphatic system, about its transitoriness, transport function. The examination does not have contraindications.

### Conclusion

The above mentioned radionuclide methods are significant contribution in diagnostics and treatment of vascular diseases. They are available on nuclear medicine workplace.



Pic. 5. Radionuclide lymphography on lower extremities, on the left there is normal finding in AP and PA projection, on the right there are signs of obstructive lymphatic system on right lower extremity in AP and PA projection.

**References**

1. Hammes H.P. 2003, Pathophysiological mechanisms of diabetic angiopathy. J. Diabetes Complications 17, No 2, Suppl., pp. 16 — 19.
2. Kety S.S. 1949, Measurement of regional circulation by the local clearance of radioactive sodium. Amer. Heart. J. 38, 3, pp. 321 — 328.
3. Pechbt J. 1971, Prekrvenie koninatni pri hypertenznej chorobe. Folia Fac. Med. Univ. Comenianaе Bratisl. 9, 2, pp. 149 — 213.
4. Pechbt J., Janotka M., Selecka M. 1980, Kapilbrny obeh a lymfaticka odtok z koninatni pri akutnej hlovej trombyze a posttrombotickom syndryme. Vnitw. Ljk. 26, 12, pp. 1174 — 1182.
5. Lacko A, Pechbt J. 1990, Mikrocirkulbcia v podkoňi a vo svale pri diabetes mellitus. Vnitw. Ljk. 36, 11, pp. 1113 — 1118.
6. Bakala J., Adamnkovb A, Rybka J. 2005, Rwnnos nuklebrny medicny v diagnostice kardiovaskulbrnch onemocnmn u diabetiku. <http://www.kardiologickeforum.cz/>, 3 (3).
7. Early P. J., Sodee D.B. 1995, Principles and Practive of Nuclear Medicine. Second Edition. Mosby (Eds.). St. Louis, p. 870.
8. Negus D., Pinto D. et al. 1968, 125I-labelled Fibrinogen in the diagnosis of deep-vein thrombosis and its correlation with phlebography. Brit. J. Surg. 55, 11, pp. 835 — 839.
9. Line B.R., Peters L.T., Keenan J. 1997, Diagnostic Test Comparisons in Patients with Deep Venous Thrombosis. J. Nucl. Med. 38, 1, pp. 89 — 92.
10. Pechbt J. 1996, Rbdionuklidovb diagnostika hlbokej venyznej trombyzy. Slovenska lekbr 9, pp. 7 — 11.
11. Lebloch D., Benda K. 1996, Metodicka nbvrh k provbdmni rbdionuklidovb lymfografie (lymfoscintigrafie) konietin. Prakticka flebologie 2, pp. 66 — 68.

**Резюме**

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СОВРЕМЕННЫХ  
ДИАГНОСТИЧЕСКИХ  
РАДИОНУКЛИДНЫХ МЕТОДОВ В  
АНГИОЛОГИИ**

*Антон Лацко, Ян Антони Рutowски*

Помимо методов радиологии, ультрасонографии и плетизмографии в ангиологии в диагностике используют также радионуклидные методы. На начальных этапах сосудистых заболеваний наблюдаются изменения функционального характера вместе с измененной микроциркуляцией. Цель представленной работы — указать методы ядерной медицины, которые позволяют диагностировать ранние фазы ангиопатии, особенно в нижних конечностях, неинвазивным способом.

**Ключевые слова:** радионуклидные методы, диагностика, диабет, микроциркуляция, ангиопатия.

**Резюме**

**ВИКОРИСТАННЯ СУЧАСНИХ  
ДІАГНОСТИЧНИХ РАДІОНУКЛІДНИХ  
МЕТОДІВ В АНГІОЛОГІЇ**

*Антон Лацко, Ян Антоні Рutowські*

Крім методів радіології, ультрасонографії та плетизмографії в ангиології в діагностиці використовують також радіонуклідні методи. На початкових етапах судинних захворювань спостерігаються зміни функціонального характеру разом зі зміненою мікроциркуляцією. Мета представленої роботи — вказати методи ядерної медицини, які дозволяють діагностувати ранні фази ангиопатії, особливо в нижніх кінцівках, неінвазивним способом.

**Ключові слова:** радіонуклідні методи, диагностика, диабет, мікроциркуляція,

*Впервые поступила в редакцию 12.07.2017 г.  
Рекомендована к печати на заседании  
редакционной коллегии после рецензирования*



УДК 616.006-089; 616.36-002.17-08-092.9

**ІМУННІ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ З  
ПОРТАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ****Дзигал О.Ф., Вастьянов Р.С.***Одеський національний медичний університет, Україна,  
vastyanov@odmu.edu.ua*

У 262 обстежених та пролікованих хворих з цирозом печінки (ЦП), ускладненим портальною гіпертензією та асцитом, які були розділені на 4 групи залежно від ступеня тяжкості захворювання, в плазмі крові і асцитичній рідині (АР) визначали концентрацію імуноглобулінів різних класів та активність гуморального та клінічного ланцюгів імунітету. Встановлено, що в динаміці запального ушкодження паренхіми печінки в крові та АР відбуваються виражені зміни імунологічної реактивності, які торкаються ланок гуморального та клітинного захисту. В стані декомпенсації у хворих на ЦП формується імуноглобулінів дисбаланс, який проявляється суттєвим зростанням вмісту IgA і зниженням IgG, що свідчить про наростання вираженості аутоімунних процесів в організмі. Автори роблять висновок, що у хворих з ЦП, ускладненим портальною гіпертензією та асцитом, розвивається імунна дисфункція, яка є проявом патологічної дизрегуляції органів і систем. Імунні порушення слід враховувати при виборі індивідуальної тактики ведення подібного контингенту хворих.

**Ключові слова:** цироз печінки, імунна дисфункція, імуноглобуліни, гуморальний імунітет, клітинний імунітет, дизрегуляція органів і систем

**Актуальність теми**

Лікування хворих з цирозом печінки (ЦП), печінковою недостатністю та їх ускладненнями, а також іншими запальними і фіброзними ураженнями паренхіми печінки є актуальною проблемою хірургічної гастроентерології [1, 2]. Фахівців, лікарів, власне пацієнтів не задовольняє ефективність діагностики і лікування (в тому числі й мініінвазивного) дифузних захворювань печінки [3, 4]. Клінічна ситуація, перебіг захворювання та його наслідки суттєво ускладнюються в разі наявності портальної гіпертензії у вказаного контингенту хворих. Зростаючі показники захворюваності пацієнтів з ЦП мають наступні суб'єктивні з точки зору клініцистів, пояснення: 1) незадовільні результати лікування субклінічної форми гострого гепатиту, наслідком чого є розвиток ЦП та портальна гіпертензія; 2) зростання захворюваності на гострий вірусний гепатит, особливо за рахунок вірусних гепатитів типів В, С та D, внаслідок чого відзначається хронізація запально-деструктивного процесу в па-

ренхімі печінки з формуванням ЦП та низки ускладнень [5, 6]; 3) оточуючі несприятливі екологічні чинники та порушення харчової поведінки — контакт або вживання з гепатотоксичних сполук, отрут, алкоголізм та наркоманія; 4) формування імунопатологічних реакцій в організмі хворих на різних стадіях захворювання, що вважається патофізіологічним підґрунтям прогресування захворювання, розвитку певних ускладнень, розвитку поліорганної недостатності в таких хворих, а також їх гибелі [7].

Для осмислення невтішних результатів в галузі хірургічної гастроентерології в аспекті лікування хворих з ЦП ми провели критичний аналіз патофізіологічних механізмів цієї патології. Безперечним вважаємо системний характер запального процесу, який розвивається внаслідок гострого ураження паренхіми печінки аліментарної, фізичної, екологічної, вірусної та ін. етіології. Враховувати слід також єдність функціональної активності органів гастро-дуодено-гепатобілярної системи, зважаючи на її провідну

ролі в підтриманні та регуляції гомеостазу та існуючі потужні регуляторні (або) компенсаторні механізми [8, 9]. Слід прийняти до уваги також те, що запальний процес в організмі, який розвивається при ураженні паренхіми печінки, індукує порушення перфузії внутрішніх органів, що в свою чергу є провідним чинником до розвитку їх ушкодження та перспективної дисфункцій. Останнє: одним із типових патологічних процесів, який «запускає» злам регуляторних механізмів в організмі хворих та спричиняє порушення функціонування печінки, є патологія імунної системи. З точки зору провідних патофізіологів, патологічна дизрегуляція органів та систем характерна при розвитку вираженої дисфункції окремих органів, що, за нашою думкою, присутнє саме при формуванні в організмі хворих на ЦП ускладнень у вигляді судинних порушень (портальна гіпертензія), змін реологічних властивостей крові (ризик тромбоутворення), підвищення судинного тону (ризик варикозного ураження судин, які постачають кров до травної системи), порушень функціонування нирок (олігоурія), імунних дисфункцій та інші.

Зважаючи на провідне значення імунної регуляції функцій органів та систем в організмі та всього організму в цілому, цікавим постає з'ясування ступеня вираженості імунних порушень у хворих на ЦП. При отриманні окремих результатів вони мають слугувати підставою для корекції індивідуальної тактики лікування відзначеного контингенту хворих протягом доопераційного та післяопераційного періодів.

**Мета роботи** — дослідження імуннологічних показників у хворих на ЦП з портальної гіпертензією для визначення тактики та термінів їх хірургічного лікування.

#### **Матеріал і методи**

Клініко-лабораторні дослідження проводили на базі хірургічного відділення МКЛ №11 м. Одеси. З 2010 р. по 2016

р. були проліковані 262 хворих із ЦП від 36 до 69 років. Жінок було 164 (62.6 %), чоловіків — 98 (37.4 %) особи. Вік 67 пацієнтів (25.6 %) перевищував 40 років, вік 97 хворих (37.0 %) перевищував 50 років, вік 56 хворих (21.4 %) був понад 60 років. Діагноз ЦП ставили на підставі клінічного обстеження хворих, біохімічного аналізу крові, виконання УЗД органів гепатопанкреатодуоденальної ділянки, комп'ютерної томографії, ендоскопічної ретроградної панкреатохолангіографії, тощо.

За результатами проведеного комплексного діагностичного обстеження і наступного лікування всі хворі були ретроспективно розділені на 4 групи: 1-а група — хворі з ЦП в стадії компенсації ( $n = 33$ , 12.6 %), 2-а група — хворі з ЦП в стадії субкомпенсації ( $n = 152$ , 58.0 %), 3-а група — хворі з ЦП в стадії декомпенсації ( $n = 61$ , 23.3 %) і 4-а група — хворі з ЦП в критичній термінальній стадії ( $n = 16$ , 6.1.0 %). Контрольну групу становили 19 здорових осіб, без захворювань печінки, які проходили професійний медичний огляд. Нам відома класифікація тяжкості печінкової дисфункції за Child-Pugh [10], проте ми першу стадію захворювання за Child-Pugh розділили ще на 2 стадії, визначивши стадії субкомпенсації та компенсації патологічного процесу.

Для аналізу стану імуннологічної системи хворих використовували оцінку В-ланки лімфоцитарної реакції- реакція розеткоутворення з еритроцитами мишей (М-РУК), а також рівень імуноглобулінів (М, G, A) в сироватці крові та асцитичній рідині (АР). Т-ланку імуннологічного контролю оцінювали по реакції розеткоутворення з еритроцитами барана (Е-РОК), а також реакції бластної трансформації лімфоцитів (РБТЛ) з фітогемаглютинином (ФГА) (використовували радіометричний варіант цієї реакції) та розраховували індекс стимуляції [11].

Отримані результати обробляли статистично. Відмінності вважалися статистично вірогідними при  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення**

У хворих з ЦП, портальною гіпертензією та супутнім асцитом вираженою є імунна дисфункція, яка проявляється дисімуноглобулінемією (таблиця 1). У хворих з 1-ю стадією перебігу патологічного процесу в паренхімі печінки при відсутності активного деструктивного (альтеруючого) процесу характерною є відносна компенсація її функції, що супроводжується зменшенням вмісту IgG в крові на 31.1 % ( $p < 0,05$ ). Вміст IgA та IgM в крові не відрізняється суттєво від таких показників в контрольних вимірюваннях ( $p > 0,05$ ). Виявлені тенденції щодо порушення вмісту досліджуваних імуноглобулінів в АР обстежених хворих.

У хворих на ЦП в стадії субкомпенсації характерною є помірна активація функцій печінки з розвитком хронічної інтоксикації. За таких умов вміст IgG та IgA в крові обстежених хворих був вдвічі ( $p < 0,01$ ) та навпіл ( $p < 0,05$ ) менше порівняно з відповідними контрольними

показниками (таблиця 1). Вміст IgM в крові був вдвічі більшим відповідно контролю ( $p < 0,01$ ). Аналогічну динаміку вмісту досліджуваних імуноглобулінів реєстрували в АР обстежених хворих.

У 61 хворого з ЦП в стадії декомпенсації чітко характерними були глибокі порушення функції печінки. Відзначали виражене, в 5.5 разів при порівнянні з контролем, зменшення вмісту IgG ( $p < 0,001$ ), а також суттєве, в 5.8 разів, зростання вмісту IgA ( $p < 0,001$ ). Вміст IgM А на 27 % перевищував відповідний контрольний показник ( $p > 0,05$ ). В АР хворих на ЦП були виявлені споріднені зміни концентрацій досліджуваних імуноглобулінів.

У 16 хворих в термінальній стадії захворювання були виявлені такі ж самі зміни вмісту імуноглобулінів в крові та АР, як і в III стадії захворювання.

Решта досліджуваних показників — РБТЛ, індекс стимуляції, Е-РОК та М-РОК — мали статистично виражену залежність від стадії захворювання (таблиця 2).

Таблиця 1

Вміст імуноглобулінів різних класів в сироватці крові та асцитичній рідині у хворих на цироз печінки

Стадія вираженості ЦП	Місце визначення	IgG (г/л)	IgA (г/л)	IgM (г/л)
Контрольні показники (плазма крові), n=19		9.11±0.56	1.71±0.12	1.04±0.08
I стадія, n=33	Плазма крові	6.28±0.43*	1.54±0.14	1.12±0.08
	АР	3.02±0.23	1.08±0.09	0.87±0.07
II стадія, n=152	Плазма крові	4.62±0.21**	1.11±0.08*	2.13±0.11**
	АР	1.96±0.11	0.47±0.05	1.21±0.08
III стадія, n=61	Плазма крові	1.66±0.12***	9.88±0.79***	1.33±0.07
	АР	1.08±0.08	3.01±0.18	0.89±0.08
IV стадія, n= 16	Плазма крові	0.69±0.04***	7.79±0.57***	0.76±0.06
	АР	0.12±0.02	2.49±0.16	0.52±0.07

Примітки: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$  – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими в контролі

Резюмуючи отримані дані при дослідженні імунного статусу у хворих на ЦП, ускладнений портальною гіпертензією та асцитом, слід вказати на те, що в динаміці запального ушкодження паренхіми печінки в крові та асцитичній рідині відбуваються виражені зміни імунологічної реактивності, які торкаються ланок гуморального та клітинного захисту. При цьому відзначимо формування імуноглобулінового дисбалансу у декомпенсованих хворих, який

Таблиця 2

Імунологічні зміни в крові у хворих на цироз печінки

Стадія вираженості ЦП	РБТЛ (імп/ хв)	Індекс стимуляції	Е-РОК, %	М-РОК, %
Контроль	208.6±22.9	47.5±3.8	55.0±3.7	17.4±0.9
I стадія, n=33	122.1±13.1*	27.5±4.4*	30.7±2.8*	14.8±0.8
II стадія, n=152	77.3±5.6***	24.9±2.2**	23.3±1.7**	12.7±0.7*
III стадія, n=61	54.2±4.9***	16.3±1.6***	15.6±1.5***	9.8±0.7**
IV стадія, n= 16	48.6±4.2***	12.7±1.3***	11.2±1.1***	7.9±0.5**

Примітки: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$  – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з такими в контролі

проявлявся суттєвим зростанням вмісту IgA і зниженням IgG, що свідчить про наростання вираженості аутоімунних процесів в організмі. В AP зміни співвідношення імуноглобулінів відповідають змінам в крові зі зниженням їх абсолютної кількості в 1,5-2 рази. У хворих на ЦП в стадії субкомпенсації виявлялося зниження показників гуморального та клітинного імунітету. Характерним було зниження вмісту IgA та IgG і підвищення IgM, в AP ці показники мали таку ж саму пропорційну динаміку. Відзначено пригнічення клітинного імунітету за рахунок Т-систем. Відзначимо також формування супресорної недостатності зі зниженням показників фагоцитарної активності.

Отримані результати певним чином узгоджуються з раніше показаними даними стосовно порушення функції нирок [12], порушення білкового і ліпідного метаболізму та розвитком ендотоксикозу [13, 14] у хворих на ЦП і загалом свідчать про розвиток патологічної дизрегуляції органів і систем за умов досліджуваної патології. Вважаємо, що вказані вище параметри порушення гомеостазу організму, а також виявлені імунні дисфункції у хворих з ЦП, ускладненим портальною гіпертензією та асцитом, мають бути враховані при розробці тактики хірургічного лікування таких хворих.

#### Висновки

1. В динаміці запального ушкодження паренхіми печінки в крові та асцитичній рідині хворих з ЦП, ускладненим портальною гіпертензією та асцитом, відбуваються виражені зміни імунологічної реактивності, які торкаються ланок гуморального та клітинного захисту.
2. Формування імунного дисбалансу в обстеженого контингенту хворих проявляється суттєвим зростанням вмісту IgA і зниженням IgG, що додатково свідчить про наростання вираженості аутоімунних процесів.
3. Імунна дисфункція у хворих з ЦП, ус-

кладненим портальною гіпертензією та асцитом, є проявом патологічної дизрегуляції органів і систем.

4. Імунні порушення слід враховувати при виборі індивідуальної тактики ведення подібного контингенту хворих.

#### Література

1. Cook N.A A pilot evaluation of a computer-based psychometric test battery designed to detect impairment in patients with cirrhosis / N.A Cook, J.U. Kim, Y. Pasha [et al.] // *Int. J. Gen. Med.* — 2017. — Vol. 10. — P. 281-289.
2. Grgurevic I. Non-invasive diagnosis of portal hypertension in cirrhosis using ultrasound based elastography / I. Grgurevic, T. Bokun, T. Bozin [et al.] // *Med. Ultrason.* — 2017. — Vol. 19. — P. 310-317.
3. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. — М.: М-Вести, 2005. — С. 476–478
4. Алексеева О. П. Цирроз печени и его осложнения / О.П. Алексеева, М.А. Курышева. — Н. Новгород: Изд-во Нижегород. гос. акад., 2004. — 96 с.
5. Жданов К.В. Вирусные гепатиты / К.В. Жданов, Ю.В. Лобзин, Д.А. Гусев, К.В. Козлов. — СПб: Фолиант, 2011. — 304 с.
6. Чесноков Е.В. Хронические гепатиты и циррозы печени вирусной этиологии / Е.В. Чесноков, Э.А. Кашуба. — Тюмень, 2000. — 286 с.
7. Печень и иммунологическая реактивность / И.Н. Алексеева, Т.М. Брызгина, С.И. Павлович, А.Б. Ильевич. — К: Наукова думка, 1991. — 168 с.
8. Ибадильдин А.С. Полисиндромность цирроза печени / А.С. Ибадильдин, Г.Н. Андреев, А.Е. Борисов. — Великий Новгород, 1999. — 196 с.
9. Ebrahimi H. New Concepts on Pathogenesis and Diagnosis of Liver Fibrosis / H. Ebrahimi, M. Naderian, AA Sohrabpour // *Middle East J. Dig. Dis.* — 2016. — Vol. 8, N 3. — P. 166-178.
10. Reddy S.S. From Child-Pugh to Model for End-Stage Liver Disease / S.S. Reddy, J.M. Civan // *Medical Clinics of North America* — 2016. — Vol. 100, Issue 3. — P. 449–464.
11. Чернушенко Е.Ф. Иммунология и иммунопатология заболеваний легких / Е.Ф. Чернушенко, Л.С. Когосова. — К.: Здоров'я, 1981. — 208 с.



12. Дзигал О.Ф. Формування полісиндромної недостатності у хворих на цироз печінки з портальною гіпертензією / О.Ф. Дзигал // Вісник наукових досліджень. — 2017. — №2. — С. 88-92
13. Дзигал О.Ф. Розвиток системних дисфункцій органів та регуляторних механізмів у хворих на цироз печінки із супутнім асцитом / О.Ф. Дзигал, Ю.В. Грубнік // Одеський медичний журнал. — 2017. — №1. — С. 45-50
14. Дзигал О.Ф. Патофізіологічний підхід до вибору індивідуальної тактики хірургічного лікування хворих з приводу цирозу печінки з супутнім асцитом / О.Ф. Дзигал, Ю.В. Грубнік, Р.С. Вастьянов // Клінічна хірургія. — 2017. — № 6. — С. 14-16.

### References

1. Cook NA, Kim JU., Pasha Y. et al. 2017 A pilot evaluation of a computer-based psychometric test battery designed to detect impairment in patients with cirrhosis, *Int. J. Gen. Med.*, Vol 10, pp. 281-289.
2. Grgurevic I., Bokun T., Bozin T. et al. 2017 Non-invasive diagnosis of portal hypertension in cirrhosis using ultrasound based elastography, *Med. Ultrason.*, Vol. 19, pp 310-317.
3. Ivashkin VT., 2005. Diseases of the liver and biliary tract: A guide for doctors, Moscow: M-Vesti, pp. 476–478 [Rus].
4. Alekseeva OP., Kuryshva MA., 2004 Cirrhosis and its complications, N. Novgorod: N. Novgorod State Academy Publishing House, 96 p. [Rus].
5. Zhdanov KV., Lobzin YuV., Gusev DA, Kozlov KV., 2011 Viral Hepatitis, SPb: Foliant, 304 p. [Rus].
6. Chesnokov YeV., Kashuba EA, 2000 Chronic hepatitis and cirrhosis of the viral etiology, Tyumen, 286 p. [Rus].
7. Alekseeva IN., Bryzgina TM., Pavlovich Sl., Ilchevich AB., 1991 Liver and immunological reactivity, Kiev: Naukova dumka, 168 p. [Rus].
8. Ibadildin AS., Andreev GN., Borisov Aye., 1999 Polysyndromicity of liver cirrhosis, N. Novgorod, 196 p. [Rus].
9. Ebrahimi H., Naderian M., Sohrabpour AA., 2016 New Concepts on Pathogenesis and Diagnosis of Liver Fibrosis, *Middle East J. Dig. Dis.*, Vol 8, No 3, pp 166-178.
10. Reddy S.S., Civan J.M., 2016 From Child-Pugh to Model for End-Stage Liver Disease,

- Medical Clinics of North America*, Vol 100, Is 3, pp 449–464.
11. Chernushenko YeF., Kogosova LS., 1981 Immunology and immunopathology of lung diseases, Kiev: Zdorov'ya, 208 p. [Rus].
  12. Dzygal OF., 2017 Formation of polysyndromic insufficiency in patients with liver cirrhosis with portal hypertension, *Visnyk Sci Invest*, No 2, pp 88-92 [Ukr].
  13. Dzygal OF., Grubnik YuV., 2017 Development of systemic dysfunctions of organs and regulatory mechanisms in patients with cirrhosis of the liver with concomitant ascites, *Odessa Med J*, No 1, pp 45-50 [Ukr].
  14. Dzygal OF., Grubnik YuV., Vastyanov RS., 2017 Pathophysiological approach to the choice of individual tactics of surgical treatment of patients with liver cirrhosis with concomitant ascites, *Clin Surg*, No 6, pp 14-16 [Ukr].

### Резюме

#### ИММУННЫЕ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ С ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

*Дзыгал А.Ф., Вастьянов Р.С.*

У 262 обследованных и пролеченных больных с циррозом печени (ЦП), осложненным портальной гипертензией и асцитом, которые были разделены на 4 группы в зависимости от степени тяжести заболевания, в плазме крови и асцитической жидкости (АЖ) определяли концентрацию иммуноглобулинов разных классов и активность гуморального и клинического звеньев иммунитета. Установлено, что в динамике воспалительного повреждения паренхимы печени в крови и АЖ происходят выраженные изменения иммунологической реактивности, которые касаются звеньев гуморальной и клеточной защиты. В состоянии декомпенсации у больных ЦП формируется иммуноглобулиновый дисбаланс, который проявляется существенным ростом концентрации IgA и снижением концентрации IgG, что свидетельствует о нарастании выраженности аутоиммунных процессов в организме. Авторы делают вывод, что у больных с ЦП, осложненным портальной гипертензией и асцитом, развивается иммунная дис-

функция, которая является проявлением патологической дисрегуляции органов и систем. Иммунные нарушения следует учитывать при выборе индивидуальной тактики ведения подобного контингента больных.

**Ключевые слова:** цирроз печени, иммунная дисфункция, иммуноглобулины, гуморальный иммунитет, клеточный иммунитет, дисрегуляция органов и систем

### Summary

#### IMMUNE DYSFUNCTIONS IN PATIENTS WITH LIVER CYRROSIS WITH PORTAL HYPERTENSION

*Dzygal O.F., Vastyanov R.S.*

262 examined and treated patients with cirrhosis of the liver complicated by portal hypertension and ascites, which were divided into 4 groups depending on the degree of severity of the disease, the concentration of immunoglobulins of different classes and the activity of humoral and clinical links of immunity. It has been established that in the dynamics of inflammatory damage of the liver

parenchyma in the blood and the AS, pronounced changes in immunological reactivity occur, which concern the links of humoral and cellular defense. In the state of decompensation in patients with CP, an immunoglobulin imbalance is formed, which is manifested by a significant increase in IgA concentration and a decrease in IgG concentration, which indicates an increase in the expression of autoimmune processes in the body. The authors conclude that in patients with CP, complicated by portal hypertension and ascites, immune dysfunction develops, which is a manifestation of abnormal disregulation of organs and systems. Immune disorders should be considered when choosing individual tactics for conducting such a contingent of patients.

**Key words:** liver cirrhosis, ascetic liquid, organs and systems disregulation, kidney dysfunction, pathogenetic treatment

*Впервые поступила в редакцию 26.07.2017 г.  
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК: 616.36-002.2: 616.61]-085.225

### ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ ІНГІБІТОРА АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ В КОРЕКЦІЇ РЕНАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ

**Квасницька О.Б.**

*ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»  
olgakvas@rambler.ru*

Результати дослідження показали, що у хворих на хронічний гепатит з мінімальною активністю відбувається порушення функціонального стану нирок за рахунок порушення клубочкової фільтрації і, в меншій мірі, процесів реабсорбції в проксимальних канальцях, що чітко проявляється при проведенні водного навантаження. Використання малих доз ІАПФ лізиноприлу (2,5 мг) в комплексній терапії хронічного гепатиту може сприяти профілактиці прогресування ренальної дисфункції за рахунок зменшення активності внутрішньониркової РАС.

**Ключові слова:** хронічний гепатит, ренальна дисфункція, лізиноприл

### Вступ

При ряді захворювань печінки в патологічний процес втягаються нирки. Ураження нирок може передувати роз-

горнутій клінічній картині хронічних захворювань печінки, а у частини хворих може стати провідним, що визначає необхідність корекції цих порушень [1,2].

Необхідно відмітити, що гепаторенальна дисфункція може виявлятися вже при хронічному гепатиті (ХГ) з мінімальною активністю [3]. По мірі прогресування фібротичних процесів в печінці та розвитку цирозу печінки (ЦП) у 18-20 % пацієнтів може розвинути гепаторенальний синдром (ГРС), в основі якого лежать гемодинамічні порушення при незначних морфологічних змінах в нирках або повній її відсутності [1,4]. Відомо, що у виникненні гемодинамічних порушень та розвитку ГРС відіграє значну роль активація ренін-ангіотензинової системи (РАС) [4,5,6]. РАС є провідним регулятором судинного тону, гомеостазу натрію та води, а також відповіді організму на пошкодження тканин. Саме на ефекті блокади тканинної РАС базується позитивний нефропротекторний ефект інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) при різних захворюваннях [5]. Одним з ефективних препаратів цієї групи є лізиноприл, який в зв'язку з особливостями його фармакокінетики є безпечним при захворюваннях печінки. Він володіє нефропротекторною активністю, яка, по крайній мірі частково, не залежить від його антигіпертензивного ефекту [7].

**Мета дослідження:** вивчити ефективність ІАПФ тривалої дії лізиноприлу в корекції ниркової дисфункції у хворих на ХГ.

#### Матеріал та методи

Обстежено 28 хворих на ХГ токсичного генезу віком від 32 до 58 років з тривалістю захворювання від 2 до 7 років. Діагноз встановлювали на підставі Наказу МОЗ України за №271 від 13.06.2005 (Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на хронічні гепатити) за загальноприйнятими клінічними, лабораторними, біохімічними, інструментальними методами дослідження. Ступінь активності захворювання визначали на підставі клінічних даних та за активністю АлАТ, яка не перевищувала норму більше ніж в 3 рази. АТ у середньому був  $128,10 \pm 2,11/79,75 \pm 1,48$

мм.рт.ст. Функціональний стан нирок вивчали з використанням кліренс-методу за умов 12-годинного спонтанного нічного та індукованого 2-годинного діурезу. Уніфікація умов дослідження при навантаженні стандартизує вплив на водно-сольовий гомеостаз організму та дозволяє досить точно вивчити функціональний стан нирок, виключаючи зовнішні впливи [3]. У дослідження не включались пацієнти з органічними ураженнями нирок в анамнезі та за наявності виражених змін у загальному аналізі сечі. Контрольну групу склали 18 практично здорових осіб, відповідного віку. Дослідження проведено у відповідності до Гельсінської декларації 1975 р. і її переглянутого варіанта 1983 р.

Для статистичного аналізу отриманих результатів використовували пакет програм Statistica for Windows 6.0 (Stat Soft inc., США). Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали за 0,05.

#### Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження функціонального стану нирок за умов спонтанного 12-годинного нічного діурезу показали незначні відхилення в їх функціонуванні. На фоні майже не зміненого стандартизованого діурезу відмічалось вірогідне зменшення питомої ваги сечі, що вказує на порушення концентраційної функції нирок. Поряд з цим, вірогідно зростає концентрація креатиніну плазми крові на 40 % внаслідок зниження в 1,33 рази швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) (норма  $132,7 \pm 13,44$  мл/хв). Стабільність діурезу на фоні падіння ШКФ була обумовлена зменшенням реабсорбції води. При близьких до норми концентраціях білка в сечі дещо зростала його екскреція ( $p > 0,05$ ). Зміни іонорегулюючої функції нирок проявлялись в тенденції до зниження концентрації натрію в сечі при вірогідному зниженні концентрації калію та його екскреції в 2,2 рази. Встановлене при цьому зниження концентрації натрію в плазмі на 8 % ( $p < 0,05$ ) при тен-

денції до зниження концентрації калію може відбуватись за рахунок затримки іонів в міжклітинному просторі.

Проведення функціонального навантаження виявило наступні зміни.

У здорових осіб через дві години після проведення навантаження діурез при перерахунку на 1 годину збільшувався в 2 рази порівняно з 12 годинним та склав в середньому більше 80 % від величини водного навантаження. У хворих на ХГ у відповідь на навантаження як загальний, так і відносний діурез був знижений в 2,5 рази ( $p < 0,05$ ) і складав тільки 1/3 до об'єму навантаження. При цьому концентрація креатиніну в плазмі крові підвищилась на 42 % ( $p < 0,05$ ), а розрахована по кліренсу креатиніну ШКФ зменшувалась практично в 3 рази ( $p < 0,05$ ). Таким чином, ступінь падіння фільтрації перевищував зменшення діурезу, а останній був дещо підвищений у порівнянні із спонтанним тільки за рахунок деякого зниження реабсорбції води. Одночас, виявлялись і більш значні порушення з боку іонорегулюючої функції нирок. Концентрація в сечі калію та його екскреція вірогідно та різко знижується на фоні гіпокаліємії ( $p < 0,05$ ). Зменшення екскреції натрію ( $p < 0,05$ ) спостерігається за рахунок зменшення маси функціонуючої паренхіми нирок, при цьому фільтраційний заряд вірогідно знижується в 3,04 рази порівняно з нормою ( $11,53 \pm 1,28$  ммоль/хв) при дуже малих змінах відносної реабсорбції натрію.

Таким чином, за умов навантаження, виявляються досить чіткі, раніше скриті порушення функції нирок. При цьому зменшується виведення води та електролітів, що з одного боку свідчить про наявність порушення в системі регуляції іонного та об'ємного гомеостазу, а з іншого боку це відбувається за рахунок зменшення ШКФ. У меншій мірі змінюється функція каналцевого відділу нефрону, при цьому знижується здатність реабсорбувати воду та натрій, що може мати компенсуюче значення. Виникнення даних порушень у відповідь на наван-

таження вказують на функціональні зміни, що може бути наслідком внутрішньониркового спазму за рахунок активації внутрішньотканинної PAC.

При проведенні лікування всі пацієнти були поділені на дві групи: в одній призначалось стандартне лікування ХГ (14 чоловік, контрольна група), а в другій (14 чоловік, основна група) додатково — препарат Диротон (лізиноприл) в дозі 2,5 мг 1 раз на добу протягом 21 дня. Ефективність лікування оцінювали за наступними критеріями: самопочуття та загальний стан хворого, дані клініко-лабораторних та інструментальних обстежень. У порівнянні зі стандартним лікуванням пацієнти основної групи відмічали більш раннє покращення самопочуття, зменшення здуття живота та відчуття переповнення в епігастральній ділянці, нормалізацію показників прямого білірубіну, АЛАТ, зниження АсАТ та сечовини в крові в порівнянні з показниками до лікування ( $p < 0,05$ ). Включення в комплексну терапію лізиноприлу здійснювало суттєвий позитивний ефект на функціональний стан нирок в порівнянні з контрольною групою. Якщо величина діурезу суттєво не відрізнялась в двох групах, то показник креатиніну крові знижувався на фоні прийому лізиноприлу, хоча і не достовірно. Дані зміни можуть бути результатом збільшення ШКФ. Якщо в контрольній групі фільтрація залишалась без змін, то в основній групі величина ШКФ мала тенденцію до збільшення. Призначення лізиноприлу збільшувало виділення калію в порівнянні з показниками до лікування, поряд з цим в крові вірогідно зростала концентрація калію, досягаючи величин контролю. Мала тенденцію до зростання відносна реабсорбція натрію, збільшувався фільтраційний заряд натрію та абсолютна реабсорбція натрію (табл. 1).

Таким чином, використання лізиноприлу дещо збільшувало ШКФ та позитивно впливало на стан каналцевих процесів транспорту натрію та води. Враховуючи, що найбільш значущі порушення функції нирок проявляються у хворих



Таблиця 1

Характеристика змін деяких показників функції нирок у хворих на хронічний гепатит токсичного генезу в умовах спонтанного діурезу в динаміці лікування ( $M \pm m$ )

Показники, що вивчались	Практично здорові особи	Хворі			
		Контрольна група		Основна група	
Діурез, мл за 12 год	627,92 ± 85,41	607,59 ± 70,30	621,78 ± 88,51	730,05 ± 81,09	631,02 ± 58,90
Швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв	132,71 ± 13,44	108,75 ± 3,2 $p < 0,05$	112,63 ± 8,6	98,81 ± 4,6 $p < 0,05$	116,08 ± 9,42
Екскреція білка, мг / 100 мл клубочкового фільтрату	0,370 ± 0,159	0,576 ± 0,211	0,432 ± 0,094	0,586 ± 0,122	0,316 ± 0,174
Екскреція натрію, ммоль/12год	1,29 ± 0,35	0,98 ± 0,13	0,85 ± 0,15	0,94 ± 0,26	0,86 ± 0,23
Екскреція калію ммоль/12 год	0,33 ± 0,04	0,26 ± 0,02	0,25 ± 0,05	0,15 ± 0,03 $p < 0,05$	0,24 ± 0,05
Концентрація калію в плазмі крові, ммоль/л	4,42 ± 0,36	3,69 ± 0,21 $p < 0,05$	3,75 ± 0,23	3,68 ± 0,13 $p < 0,05$	4,81 ± 0,16 $p_1 < 0,05$
Концентрація натрію в плазмі крові, ммоль/л	144,36 ± 1,26	132,70 ± 2,84 $p < 0,05$	135,52 ± 2,61 $p < 0,05$	135,51 ± 2,07 $p < 0,01$	142,5 ± 6,58

Примітки:  $p$  - вірогідність відмінностей у порівнянні з групою здорових осіб;  
 $p_1$  - вірогідність відмінностей показників до і після лікування у хворих однієї групи.

впливу на рівень каліємії це не здійснювало. Зміни виділення натрію відбувались переважно за рахунок зменшення відносної реабсорбції ( $p < 0,05$ ) на фоні одночасного зростання фільтраційного заряду та абсолютної реабсорбції.

Таким чином, включення до комплексної терапії лізиноприлу в дозі 2,5 мг на добу позитивно впливає як на клінічні прояви захворювання, так і на виявлені зміни з боку ниркових процесів (ШКФ

та каналцеву реабсорбцію) та відкриває певні перспективи в профілактиці та лікуванні ниркової дисфункції при даній патології.

### Висновки

1. Включення в комплексну терапію лізиноприлу здійснювало позитивний ефект як на клінічні прояви захворювання (покращення загального стану, зменшення цитолітичного синдрому), так і на функціональний стан нирок переважно за рахунок впливу на процеси фільтрації.
2. Позитивний вплив лізиноприлу на функцію нирок у хворих на ХГ токсичного генезу виявляється як за умов спонтанного діурезу, так і за умов водного навантаження, що вказує на підвищення адаптивної функції нирок при включенні в лікування ІАПФ.
3. Використання малих доз ІАПФ лізиноприлу (2,5 мг) в комплексній терапії ХГ токсичної етіології може сприяти профілактиці прогресування ниркової дисфункції за рахунок зменшення активності внутрішньониркової РАС.

на ХГ за умов навантажень, нами була вивчена функція нирок при водному навантаженні на фоні прийому лізиноприлу. Призначення ІАПФ призводило до збільшення величин діурезу за 2 години, як стандартизованого, так і відносного більше ніж в 2 рази і навіть перевищувало норму ( $p < 0,05$ ). Це відбувалось переважно за рахунок зниження каналцевої реабсорбції, виходячи зі зменшення питомої ваги сечі. Вірогідно знижувався рівень креатиніну плазми, досягаючи норми, за рахунок підвищення ШКФ майже в 3 рази ( $p < 0,05$ ). Таким чином зростання діурезу відбувалось як за рахунок збільшення ШКФ, так і за рахунок помірного зменшення реабсорбції води. На зменшення ураження нефронів вказує зменшення концентрації білка в сечі та її екскреції, особливо діючими нефронами ( $p < 0,05$ ). Зміни з боку іонорегулюючої функції нирок проявлялись тенденцією до зниження концентрації натрію та калію в сечі, при цьому екскреція натрію та виділення натрію діючими нефронами вірогідно збільшувалась. Вірогідно підвищувалась екскреція калію, але суттєвого

**Література**

1. Hartleb M. Kidneys in chronic liver diseases / M. Hartleb, K. Gutkowski // World J Gastroenterol. 2012. — Vol.18 (24). — P. 3035 — 3049.
2. Bile Acid-Induced Cholemic Nephropathy / E. Krones, M. Wagner, K. Eller [et al.] // Dig Dis. - 2015. — Vol.33.- P. 367 — 375.
3. Квасницька О.Б. Роль ренальної дисфункції в розвитку порушень водно-електролітного балансу у хворих на хронічний гепатит / О.Б. Квасницька, А.І. Гоженко / Актуальні проблеми транспортної медицини. — 2007. — № 3 (9). — С. 94-98
4. Angelo Zambam de Mattos. Hepatorenal syndrome: current concepts related to diagnosis and management / Angelo Alves de Mattos, Nahum Mendez-Sanchez // Annals of Hepatolog. — 2016. — Vol.15 (4). — P. 474 — 481.
5. Ruilope L.M. Renin-angiotensin-aldosterone system blockade and renal protection: angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers? / L.M. Ruilope // Acta Diabetol. — 2005 — Vol.42. — P. 33 — 41.
6. Pipili C. Renal dysfunction in patients with cirrhosis: Where do we stand? / C. Pipili, E. Cholongitas // World J Gastrointest Pharmacol Ther. — 2014. — August 6; 5 (3). — P. 156 — 168.
7. Беловол А.Н. Нефропротекция при артериальной гипертензии / А.Н. Беловол, И.И. Князькова // Рациональная фармакотерапия. — 2014. — №3 (32). — С. 10 — 16.
6. Ruilope L.M. 2005, "Renin-angiotensin-aldosterone system blockade and renal protection: angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers?", Acta Diabetol, Vol 42, pp. 33-41.
7. Belovol A.N., Knyazkova I.I. 2014, «Nephroprotection with arterial hypertension», Rational pharmacotherapy, No. 3 (32), pp. 10 — 16 (in Russian)..
8. Pipili C., Cholongitas E. 2014. «Renal dysfunction in patients with cirrhosis: Where do we stand?», World J Gastrointest Pharmacol Ther., Vol. 6; No 5 (3), pp. 156 — 168.

**Резюме**

**ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНГИБИТОРА АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА В КОРРЕКЦИИ РЕНАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ**

*Квасницькая О.Б.*

Результаты исследования показали, что у больных с хроническим гепатитом с минимальной активностью наблюдается нарушение функционального состояния почек за счет нарушения фильтрации и, в меньшей мере, процессов реабсорбции в проксимальных канальцах, что четко проявляется при проведении водной нагрузки. Использование маленьких доз ИАПФ лизиноприла (2,5) в комплексной терапии хронического гепатита может способствовать профилактике развития ренальной дисфункции за счет уменьшения активности внутрипочечной РАС.

**Ключевые слова:** хронический гепатит, ренальная дисфункция, лизиноприл

**Summary**

**EXPERIENCE OF USING THE INHIBITOR OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME IN CORRECTION OF RENAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS**

*Kvasnytska O. B*

Results of our research have demonstrated the impairment of renal functional condition in patients with chronic hepatitis with minimal activity mostly caused

**References**

1. Hartleb M., Gutkowski K. 2012, «Kidneys in chronic liver diseases», World J Gastroenterol, Vol.18 (24), pp. 3035 — 3049.
2. Krones E., Wagner M., Eller K. et al. 2015, «Bile Acid-Induced Cholemic Nephropathy», Dig Dis, Vol.33, pp. 367 — 375.
3. Kvasnytska O.B., Gozhenko A.I. 2007, "The role of the renal dysfunction in development of breach of water electrolytic balance in patients with chronic hepatites", Actual problems of transport medicine, No 3 (9), pp.94 — 98 (in Ukrainian).
5. Angelo Alves de Mattos, Nahum Mendez-Sanchez 2016, «Hepatorenal syndrome: current concepts related to diagnosis and management», Annals of Hepatolog, Vol. 15 (4), pp. 474 — 481.

by glomerular filtration changes and to minor extend by modification of tubular reabsorbtion in proximal renal tubules. It is clearly manifested after water loading. The use of small doses of ACE inhibitor lisinopril (2.5 mg) in the treatment of chronic hepatitis with minimal activity may contribute to the prevention of hepatorenal

syndrome by reducing the activity of the kidney renin-angiotensin system

**Key words:** *cronic hepatitis, renal dysfunction, lisinopril*

*Впервые поступила в редакцию 11.07.2017 г.  
Рекомендована к печати на заседании  
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 617-001.45-08: 001.76

## НОВІ НАПРЯМКИ В ЛІКУВАННІ ВОГНЕПАЛЬНИХ РАН

**Каштальян М.А.<sup>1,2</sup>, Герасименко О.С.<sup>1,2</sup>, Тертишний С.В.<sup>1</sup>, Єнін Р.В.<sup>1</sup>,  
Дауаді Ф.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Військово-медичний клінічний центр Південного регіону, Одеса, Україна;

<sup>2</sup>Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Проведено аналіз лікування 1530 пацієнтів з вогнепальними пораненнями різної тяжкості і локалізації. Разом із проведенням первинної, повторної і вторинної хірургічної обробки вогнепальних ран, застосовували сучасні методи обробки і лікування ран: 211 пораненим проводили ультразвукову кавітацію ран; 187 пораненим застосували V.A.C.-терапію; 32 пораненим — обробку ран повітряно-плазмовим апаратом «Плазон»; 43 пораненим — стовбурові клітини і плазму, збагачену тромбоцитами (у вигляді внутрішньовенного і внутрішньо артеріального введень, а також місцево — у вигляді аплікацій і обколювання ран), 14 — гемосорбцію, 27 — плазмаферез, 114 — гіпербаричну оксигенацію. Ускладнення дорівнювали 3,2 %, померло 2 пацієнта з важкими поєднаними пораненнями, несумісними з життям.

**Ключові слова:** вогнепальна рана, хірургічна обробка, ультразвукова кавітація

### Актуальність теми

З початком ведення бойових дій на сході України військова та цивільна медицина зустрілися з низкою проблем, пов'язаних з особливостями хірургічної тактики при різних вогнепальних пораненнях. На початку військового конфлікту нерідко допускалися тактичні і організаційні помилки, які спричиняли ускладнення подальшого етапного лікування поранених. У зв'язку з цим ми визнали за необхідне поділитися досвідом лікування вогнепальних поранень у Військово-медичному клінічному центрі Південного регіону (ВМКЦ ПР).

Актуальність проблеми обумовлена збільшенням кількості вогнепальних поранень, складністю діагностики і лікування, більшою кількістю ускладнень і високим ступенем інвалідизації. Вогнепальні

поранення під час військових конфліктів в 47,5 % випадків є причиною смерті на полі бою і в 52 % — на етапах медичної евакуації [1-3]. Тому питання лікування вогнепальних поранень займають центральне місце в військово-польовій хірургії.

Вогнепальна рана має низку принципів особливостей, від яких залежить подальший перебіг ранового процесу [4-6]. Через високу кінетичну енергію та особливостей ранової балістики сучасні кулі при дотику з тканинами різної щільності мають тенденцію відхилятися від траєкторії польоту, викликаючи при цьому значні ушкодження. Особливий вид вогнепального поранення — це мінно-вибухова травма, при якій відбуваються множинні і поєднані ураження декількох анатомічних ділянок з відривом і

розтрощенням сегментів кінцівок та їх переломами, що супроводжується загальним комоційно-контузійним синдромом і шоком [5, 7].

**Метою** нашого клінічного спостереження було покращення результатів лікування вогнепальних ран на основі застосування нових хірургічних технологій.

### Матеріал і методи

Проведено аналіз лікування 1530 поранених з вогнепальними ушкодженнями різного ступеня важкості та локалізації, які перебували на лікуванні у ВМКЦ ПР. У структурі ушкоджень переважали осколкові поранення (рис. 1).

Поранення мали поєднаний характер з переважним ураженням кінцівок, що нерідко ускладнювалося розвитком травматичної хвороби з тривалими термінами стаціонарного лікування (табл. 1).

□ Осколкові    ■ Вибухова травма    ▨ Опіки    ■ Кульові

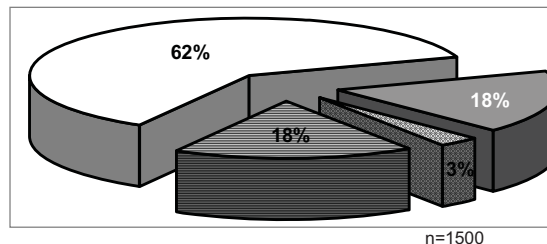


Рис. 1. Структура поранень за видами снаряду

Основним видом оперативного втручання при вогнепальній травмі була первинна хірургічна обробка вогнепальної рани. Залежно від термінів виконання первинної хірургічної обробки (ПХО) проводили первинну, вторинну і повторну хірургічну обробку ран. Вторинна хірургічна обробка виконувалася з приводу інфекційних ускладнень вогнепальних поранень.

Локалізація поранень у хворих, які надійшли до ВМКЦ ПР

Локалізація	Кількість	
	Абсолютні показники	Відносні показники
Голова	426	24,8
Череп і головний мозок	86	5,0
Орган зору	88	5,1
Лицевий скелет	94	5,5
ЛОР-органи	158	9,2
Шия	14	0,8
Хребет	14	0,8
Грудна клітина	80	4,6
Живіт	72	4,3
Таз	36	2,1
Верхні кінцівки	360	21,0
Нижні кінцівки	658	38,3
Термічні ураження	38	2,2
Судини	20	0,1
<b>ВСЬОГО:</b>	<b>1718</b>	<b>100</b>

Таблиця 1

Структура виконаних оперативних втручань хворим, які надійшли до ВМКЦ ПР

Назва оперативного втручання	Кількість, абсолютні дані
Первинна хірургічна обробка	52*
Повторна хірургічна обробка	938
Вторинна хірургічна обробка	112
Видалення чужерідних тіл (із застосуванням приладу ЕОП)	212
Остеосинтез АВФ	276
Погружний остеосинтез	134
Пластичне закриття дефектів м'яких тканин	128

Примітка: \* - решті пораненим ПХО було виконано на попередніх етапах

Таблиця 2

При проведенні ПХО вогнепальних ран ми дотримувалися наступних заходів:

- інтенсивна інфузійно-трансфузійна протишокова терапія протягом гострого і підгострого періодів травматичної хвороби;
- повноцінне знеболювання, якого досягали проведенням наркозу сумісно з провідниковою, рідше — місцевою інфільтраційною анестезією;
- економна хірургічна обробка м'якотканинної рани, в основному вихідного отвори, з видаленням лише остаточно зруйнованих тканин;
- збереження всіх



кісткових уламків, пов'язаних з тканинами, рясне промивання рани антисептичними розчинами;

- декомпресія фасціальних футлярів шляхом фасціотомії крізь рану і підшкірно;
- первинний або первинно-відстрочений стабільно-функціональний остеосинтез апаратами зовнішньої фіксації.

Характеристика виконаних оперативних втручань наведена в таблиці 2.

Показання до термінової ампутації, на наш погляд, є наступними:

- 1) значне пошкодження м'яких тканин

більше половини окружності кінцівки, перелом кістки, пошкодження магістральних судин;

- 2) ішемічний некроз (м'язова контрактура, повна відсутність чутливості, при діагностичному розтині шкіри м'язи темні або знебарвлені, при надсіченні не скорочуються і не кровоточать);
- 3) гангрена кінцівки.

При сумніві в нежиттєздатності кінцівки відносним показанням до термінової ампутації слугувало наростання ендотоксикозу та олігоанурії.

### Результати та їх обговорення

Разом із проведеним первинною, повторною і вторинною хірургічною обробкою вогнепальних ран, застосовували сучасні методи обробки і лікування ран.

Ультразвукову кавітацію ран провели 211 пораненим (рис. 2). У 187 поранених застосували V.A.C.-терапію (Рис. 3). У 32 поранених обробку ран здійснювали за допомогою повітряно-плазмовим приладом «Плазон» (Рис. 4); 43 пораненим вводили стовбурові клітини і плазму, збагачену тромбоцитами (у вигляді внутрішньовенного і внутрішньо артеріального введення, а так само місцево — у вигляді аппликацій і обколювання ран), 14 — гемосорбцію, 27 — плазмаферез і

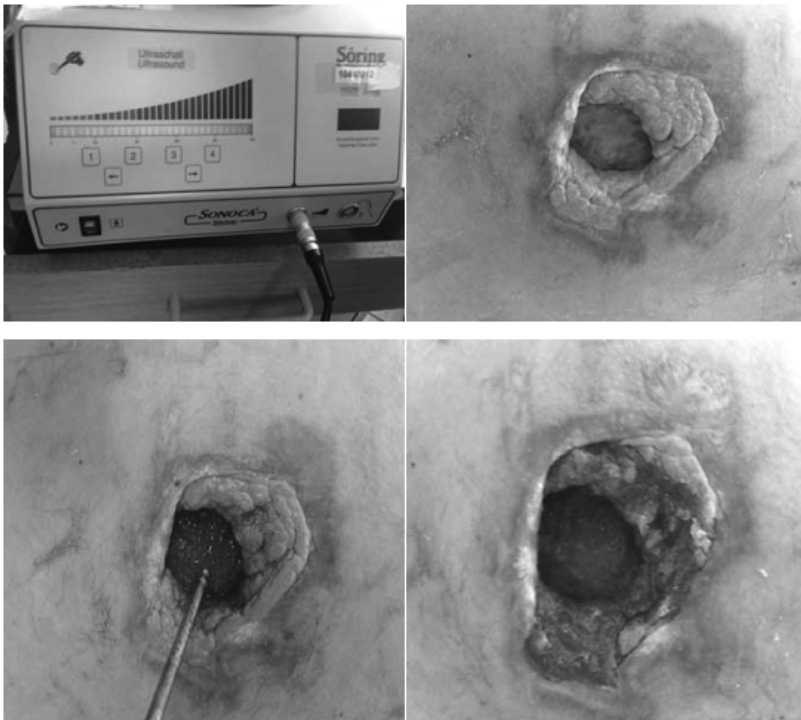


Рис. 2. Ультразвукова кавітація вогнепальної рани

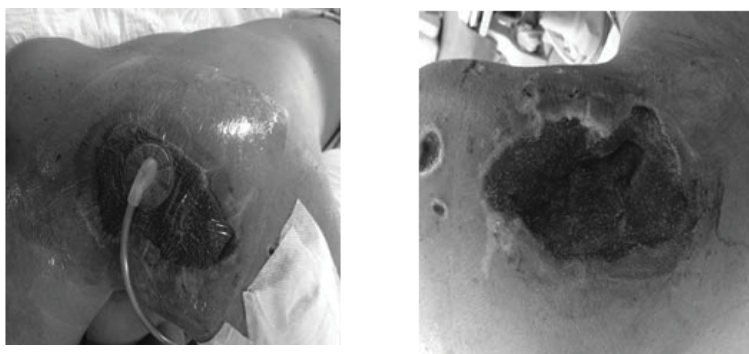


Рис. 3. V.A.C.-терапія вогнепальної рани



Рис.4. Прилад «Плазон»

114 — гіпербаричну оксигенацію.

Для лікування вогнепальних ран ми використовували збагачену тромбоцитами плазму (концентрація тромбоцитів  $10^6$ /мкл). Спосіб введення — внутрішньовенно або внутрішньоартеріальна, а також у вигляді аплікацій і обколювання ран. В основу механізму дії покладено здатність поліпептидної молекули випускати біохімічні сигнали, які сприймаються рецепторами, розташованими на поверхнях ушкоджених клітин. Рецептори, які отримали сигнал, стимулюють ділення і зростання цих клітин, що спричиняє прискорення регенерації пошкоджених тканин.

Для закриття великих дефектів м'яких тканин у 47,2 % поранених застосували невідільні методи шкірної пластики, у 45,4 % — вільні методи і 7,4 % — комбіновані методи шкіропластичних операцій.

Ускладнення становили 3,2 %, померли 2 пацієнта з важкими поєднаними пораненнями, несумісними з життям.

#### Висновки

1. Первинна хірургічна обробка залишається основним методом лікування вогнепальної рани.
2. Застосування ультразвукової кавітації, V.A.C.-терапії, обробки ран повітряно-плазмовим апаратом «Плазон», введення стовбурових клітин і

плазми, збагаченої тромбоцитами, гемосорбції, плазмаферезу, гіпербаричної оксигенації дозволяє зменшити кількість ускладнень і покращити результати лікування вогнепальних ран.

3. Застосування сучасних антибактеріальних препаратів, відносно короткі трати часу на евакуацію по Україні, наближення елементів спеціалізованої хірургічної допомоги до поля бою, скорочення кількості етапів медичної евакуації дозволяє віддавати перевагу органозберігаючим методикам лікування поранених з вогнепальними ушкодженнями кінцівок.

#### Література

1. Кабанов Н.Я. Открытый метод хирургического лечения гнойных ран / Н.Я. Кабанов, Е.Ю. Осинцев // Хирургия. — 1991. — № 7. — С. 32-35.
2. Оболенский В.Н. Принципы лечения открытых раневых дефектов / В.Н. Оболенский // Российский медицинский журнал. — 2011. — № 6. — С. 39.
3. Указания по военно-полевой хирургии / В.Н. Балин, Л.Н. Бисенков, П.Г. Брюсов [и др.]. — Москва, 2000. — С. 124-139.
4. Брюсов П.Г. Современные аспекты раневого сепсиса при боевой хирургической травме / П.Г. Брюсов, В.Н. Французов, А.А. Новожилов // Хирургия. — 1999. — № 10. — С. 35-41.
5. Указания по военно-полевой хирургии / Я.Л. Заруцкий, А.А. Шудрак [и др.]. — Киев, 2015. — С. 351-373.
6. Vacuum-assisted wound closure / С.Т. Chua Patel, G.C. Kinsey, K.J. Koperski-Moen, L.D. Bungum // Am. J. Nurs. — 2000. — Vol. 100. — P. 45-48
7. Блатун Л.А. Местное медикаментозное лечение ран. Проблемы и новые возможности их решения / Л.А. Блатун // Consilium Medicum. — 2007. — Vol. 9, N 1. — P. 9—16.

#### References

1. Kabanov NYa, Osintsev NYu. 1991 Open method of surgical treatment of purulent wounds, Surgery, No 7, pp 32-35 [Rus].
2. Obolensky VN. 2011 Principles of treatment of open wound defects, Rus Med J, No 6, pp 39 [Rus].

3. Balin VN., Bisenkov LN., Bryusov PG. et al. 2000 Manual on military field surgery, Moscow, pp 124-139 [Rus].
4. Bryusov PG., Frantsuzov VN., Novozhilov AA 1999 Modern aspects of wound sepsis in surgical trauma, Surgery, No 10, pp 35-41 [Rus].
5. Zarutsky YaL., Shudrak AA et al. 2015 Instructions on military field surgery, Kiev, pp 351-373 [Rus].
6. Chua Patel CT., Kinsey GC., Koperski-Moen K.J., Bungum LD. 2000 Vacuum-assisted wound closure, Am. J. Nurs, Vol 100, pp 45-48.
7. Blatun LA 2007 Local medical treatment of wounds. Problems and new opportunities for their solution, Consilium Medicum, Vol 9, No 1, pp 9-16 [Rus].

### Резюме

#### НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ОГНЕСТРЕЛЬНЫХ РАН

*Каштальян М.А., Герасименко О.С., Тертышный С.В., Енин Р.В., Дауади Ф.*

Проведен анализ лечения 1530 пациентов с огнестрельными ранениями различной тяжести и локализации. Наряду с проведением первичной, повторной и вторичной хирургической обработки огнестрельных ран, применялись современные методы обработки и лечения ран: 211 раненым — ультразвуковую кавитацию ран; 187 раненым применили V.A.C.-терапию; 32 — обработку ран воздушно-плазменным аппаратом «Плазон»; 43 — стволовые клетки и плазму, обогащенную тромбоцитами (в виде внутривенного и внутриартериального введения, а так же местно — в виде аппликаций и обкалывания ран), 14 — гемосорбцию, 27 — плазмаферез, 114 — гипер-

баричекую оксигенацию. Осложнения составили 3,2 %, умерло 2 пациента с тяжелыми сочетанными ранениями, несовместимыми с жизнью.

**Ключевые слова:** *огнестрельная рана, хирургическая обработка, ультразвуковая кавитация*

### Summary

#### NEW TRENDS IN GUNSHOT WOUNDS TREATMENT

*Kashtalyan M.A., Gerasimenko O.S., Tertyshnyi S.V., Enin R.V., Dhaouadi F.*

The analysis of the treatment of 1530 wounded with gunshot wounds of varying severity and localization. Along with the primary, secondary and repeated surgical treatment of gunshot wounds, applied modern methods of processing and treatment of wounds: 211 wounded — ultrasonic cavitation wounds; 187 wounded applied V.A.C.-therapy; 32 — treatment of wounds air-plasma apparatus «Plazon»; 43 — stem cells and plasma rich in platelets (as intravenous and intraarterial administration, as well as locally — as applications wound and chipping); 14 — hemosorption, 27 — plasmapheresis, 114 — hyperbaric oxygenation. Complications were accounted for 3.2 %, 2 patients died from severe concomitant injuries incompatible with life.

**Key words:** *gunshot wound, surgical treatment, ultrasonic cavitation*

*Впервые поступила в редакцию 20.04.2017 г.  
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК.616-092.11

## РАЗВИТИЕ СИНДРОМА ХРОНИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ У СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ ПАРАФАРМАЦЕВТИКОМ «ВИН-ВИТА»

*Савицкий И.В., Якимчук Н.В., Кузьменко И.А., Мясковская И.В.,  
Савицкий В.И.*

*Одесский национальный медицинский университет*

В современном мире диагноз СХУ — это проблема цивилизованных стран и городов с большим количеством населения. Под воздействием длительного психо-эмоционального напряжения, ненормированного питания, пассивного образа жизни возрастает количество людей болеющих хроническими заболеваниями. Целью нашего исследования было изучение влияния парафармацевтика «Вин-Вита», как антиоксиданта и адаптогена, в современных условиях хронического стресса на студентов-медиков (18 исследуемых в возрасте от 19 до 21 года). После проведенного анализа результатов исследования можно с уверенностью утверждать, что применение парафармацевтика «Вин-Вита» повышает адаптационные возможности организма, позволяет остановить усугубление симптомов СХУ и в значительной мере улучшить течение хронически протекающих заболеваний и качество жизни участников эксперимента.

**Ключевые слова:** синдром хронической усталости, «Вин-Вита», гормоны стресса, биофлавоноиды, тест Бойко, САН.

### Актуальность

Синдром хронической усталости (СХУ) — патология современной жизни, болезнь цивилизованных стран, связанная с особенностями жизнедеятельности населения больших городов, нервно-психическими перенапряжениями и общей экологической ситуацией [3]. По статистическим данным, распространенность СХУ колеблется в пределах от 0,01 до 2,8 % заболеваний в мире [1,2].

Диагноз «Синдром хронической усталости» не имеет единой версии своего происхождения. К его симптомам относят постоянную усталость, снижение работоспособности при отсутствии других причин, вызывающих слабость (заболевания/дефицитные состояния) на протяжении не менее 6 месяцев. Примечательным является то, что при СХУ отсутствует тенденция к полному выздоровлению после продолжительного отдыха [1,9]. Синдром хронической усталости часто сравнивают с синдромом психического выгорания ( «эмоционального выгорания» или «профессионального вы-

горания») [10,11]. По современным данным, синдром (или крайняя степень) эмоционального выгорания выявляется у 13,1 % врачей первичного звена, а в зоне высокого риска (или высокая степень эмоционального выгорания) находятся приблизительно 49,7 % врачей [13].

Из всех биофлавоноидов, именно антоцианов больше всего (60-70 %) содержит в своем составе парафармацевтик «Вин-Вита». Биофлавоноиды кожицы и косточек темных европейских сортов винограда *Vitis vinifera* L. типа Каберне являются в 50 раз более сильными антиоксидантами, чем витамин Е. В комплексе с другими компонентами «Вин-Вита» обладает адаптогенным, противовоспалительным, стимулирующим, мочегонным, бактерицидным, противоаллергическим, седативным, антигипоксическим, капилляроукрепляющим, кардио-, гепато-, радиозащитным действием [12].

В связи с актуальностью возникновения СХУ среди медицинских работников, анализируя полученные на сегодня



данные, задачей нашего исследования было обосновать целесообразность применения в качестве антиоксидантного средства препарат «Вин-Вита» при синдроме хронической усталости для оказания помощи у студентов медицинского вуза.

### Контингенты

В эксперименте приняли участие 18 студентов 3-го курса ОНМедУ в возрасте 19-22 лет, у которых был выявлен синдром эмоционального выгорания. Все участники прошли обследование у терапевта, проведена оценка состояния сердечно-сосудистой системы методом снятия ЭКГ.

### Объекты

Для оценки психического состояния исследуемых была выбрана батарея из 4 тестов: опросники В.В. Бойко, А. Белова, «самочувствие-активность-настроение» — САН (прохождения теста в начале и по окончании недели на протяжении месяца), тест цветовых выборов М. Люшера.

### Методы

Исследование было поделено на три этапа: во время первого студенты проходили медицинское обследование и вышеуказанный блок из 4 тестов для оценки психологического состояния, во время второго — участников попросили принимать парафармацевтик «Вин-Вита» на протяжении месяца по 1-й столовой ложке на полстакана чая, воды, сока, компота или другого напитка 2 — 3 раза в день для получения максимального оздоровительного эффекта (рекомендованная доза производителя), в третьем — участники повторили блок исследований из первого этапа.

Участникам эксперимента был так же определен уровень гормонов стресса в крови до и после приема препарата «Вин-Вита».

### Результаты и обсуждение.

Среди обследованных студентов со СХУ в первом этапе исследования у 17 % наблюдается первая фаза напряже-

ния, у 28 % — вторая фаза резистентности, и у 56 % — фаза истощения, что является достаточно неблагоприятным соотношением. После проведенной коррекции парафармацевтиком «Вин-Витой» на третьем этапе тестирование по Бойко показало такие результаты: из 18 исследуемых у 16 все еще наблюдался синдром эмоционального выгорания. Кроме того, изменилось и соотношение между фазами (первая фаза составила 38 % от общего количества исследуемых, вторая — 25 % и третья — 37 %).

В результате тестирования обследуемых по понедельникам и пятницам в течение четырех недель, после применения однофакторного дисперсионного анализа были получены следующие результаты зависимости самооценки состояний от фазы эмоционального выгорания:

Уровни самочувствия и активности во всех этапах исследования у испытуемых с фазами резистентности и истощения (второй и третьей) значимо ниже, чем у испытуемых с фазой напряжения (первой), в то время, как различия между уровнями самочувствия и активности не так отличаются у испытуемых с фазами резистентности и истощения. При этом уровень настроения в меньшей степени связан с фактором фазы эмоционального выгорания. После проведенного анализа данных третьего этапа вышеуказанная тенденция сохранилась, но показатели активности и самочувствия у студентов повысились. Увеличился процент положительных ответов со средними и высокими оценками на предложенные вопросы (Таблица 1.).

В результате обследований у терапевта и кардиолога лишь у одного испытуемого не было выявлено ни одного диагноза; один диагноз — у одного испытуемого, два диагноза — у семерых испытуемых, три диагноза — у шестерых, четыре — у двоих, и пять — у одного. Таким образом, относительно установленных диагнозов соматических заболеваний обнаруживается тревожная

Таблица 1

Зависимость самооценки от фазы эмоционального выгорания

Фаза эмоционального выгорания	I Напряжение	II Резистентность	III Истощение	p – Значимость различий по ANOVA
Самочувствие	4,65 ± 0,18	4,09 ± 0,14	3,82 ± 0,10	0,00058
Активность	4,70 ± 0,14	3,70 ± 0,14	3,73 ± 0,10	0,0002
Настроение	4,69 ± 0,21	4,56 ± 0,17	4,32 ± 0,12	0,23

тенденция: у половины обследованных наблюдается 3 и более диагнозов, и лишь у одного испытуемого не было выявлено ни одного диагноза.

Между полуколичественным значением теста Бойко (фаза и стадия) и количеством установленных диагнозов наблюдается умеренная положительная корреляционная связь (0,34 по Спирмену). С учетом того, что многие из диагнозов отражают хронические и длительно протекающие заболевания, можно предположить, что наличие заболеваний, в том числе, хронических, различных систем организма, является фактором, провоцирующим утяжеление эмоционального выгорания. После применения парафармацевтика «Вин-Вита» достоверного уменьшения общей заболеваемости среди испытуемых мы не отметили, но были выявлены улучшение показателей, характеризующих то либо иное заболевание.

Не выявляется статистически значимых связей между темпераментом, фазой эмоционального выгорания, а так же с уровнями самочувствия, активности и настроения.

Негативная связь фазы эмоционального выгорания с уровнями самочувствия и активности, формирует своего рода порочный круг, способствуя дальнейшей соматизации негативных психических проявлений СХУ. Использование в комплексе лечения парафармацевтика «Вин-Вита» позволяет разорвать этот круг и остановить усугубление симптомов синдрома хронической усталости.

Важную роль при возникновении СХУ играет нарушение процессов адаптации [4].

При синдроме хронической усталости развивается дисфункция практически всех гормональных систем, но особое внимание уделяется изучению изменений

функций гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы (ГГАКС), как ответственной за формирование фенотипической адаптации организма к дестабилизирующим воздействиям, в том числе стресс-индуцированным. Изменение функций ГГАКС проявляется изменением уровня циркулирующего кортизола в крови, слюне и моче пациентов с синдромом хронической усталости [4].

Во время первого этапа исследования из всех проведенных анализов крови на уровень гормонов мы отметили повышение концентрации кортизола у 22 % студентов, адреналина — 66 %, тиреотропного гормона — 22 %, трийодтиронина — 72 %. Показатели концентрации мелатонина и тетраiodтиронина находились в пределах допустимой нормы и не были показательны для определения уровня стресса. После месячного курса употребления «Вин-Вита», как и в случае с опросником по Бойко, показатели изменились: кортизол повысился лишь у 18 % студентов, адреналин — 52 %, ТТГ — 16 %, Т3 — 68 %. Кроме того, уровни этих гормонов снизились в сравнении с показателями первого этапа исследования. Большинство результатов находились в пределах превышающих лишь верхнюю границу нормы каждого из гормонов, что является дополнительным подтверждением улучшения течения СХУ в испытуемых за счет уменьшения клинической симптоматики.

### Выводы

1. Антиоксидантное действие биофлавоноидов, содержащихся в препарате «Вин-Вита», позволяет скорректировать оксидантный стресс, вызванный постоянными психологическими перенапряжениями и ненормирован-

ным питанием, улучшить общее состояние и активность, повысить стойкость к неблагоприятным воздействиям внешней среды.

2. Использование в комплексном лечении «Вин-Вита» позволяет разорвать порочный круг негативной связи фазы эмоционального выгорания с уровнями самочувствия и активности и остановить усугубление симптомов СХУ.
3. Препарат «Вин-Вита» повышает адаптационные возможности организма, стабилизируя изменения функции ГГКС, за счет чего происходит угасание клинической симптоматики СХУ.

#### Литература

1. О.В. Назар., А.И. Тихомир. Синдром хронической усталости—болезнь цивилизации (современный взгляд на проблему) // Семейна медицина 2005р.-№3-С.91-93.
2. Бурчинский С. Г. Нейрофармакологические подходы к терапии синдрома хронической усталости //Журнал практичного лікаря: спеціалізоване інформаційне видання. — 2005. — №1. — С.48-51.
3. А.А. Подколзин «Патофизиологические механизмы синдрома хронической усталости», изд. «Биоинформсервис» 2000 — С 48-64.
4. В.А.Самойлович., Н.В Гутарева. Значення фізичних чинників в підвищенні резистентності організму студентів з синдромом хронічної втоми // Проблемы медицины. — 2002. — № 1/2. — С. 13-15
5. Дороженок И. Синдром хронической усталости //Врач.—Москва.—2001.— №7.—С.7-8.
6. Самойлович В. А., Гутарева Н. В., Тондй Л. Д., др. Вплив фізичних факторів на біоелектричні властивості клітинних ядер букального епітелію у студентів із синдромом хронічної втоми // Лікарська справа.-2005.-N5/6.-С.60-64.
7. Вернер О.М., Мурашко Н.К. Епідеміологія, діагностика і лікування наслідків нейроінфекцій: Синдром хронічної втомилюваності. // Лікарська справа 2012. — № 6.— С. 78-81.
8. Дидковский Н.А. «Синдром хронической усталости»//Эфферентная терапия

2000.-том 6.,№3.- С.25-31.

9. В.Д.Мишиев., Т.Н. Пушкарева., Ю.А. Кушнир., Ю.А.Блажевич., Е.А. Ершова., Г.А. Осадчая. Депрессивные расстройства в структуре синдрома хронической усталости у женщин репродуктивного возраста: клиника и принципы терапии // Здоровье женщины. — 2011. — № 7. — С.90-92.
10. Платонов Ю.П. Психология конфликтного поведения.—СПб.: Речь, 2009.—544 с.
11. Матяш А.А. Синдром эмоционального выгорания — синдром менеджера. // [Электронный ресурс]. — Режим доступа.-URL: www.matyash.info/sindromemocionalnogo-vygoraniija-sindrommenedzhera.htm.
12. Е.А.Орлова, О.А.Лазарчук «Влияние парафармацевтика «Вин-Вита» на уровень метаболитов оксида азота в тканях органов молодых и взрослых крыс» КЛМ: Український журнал клінічної та лабораторної медицини, 2010. — С. 99-103.

#### References

1. O.V. Nazar, A.I. Tikhomir. The syndrome of chronic fatigue is a disease of civilization (modern view of the problem) // Family medicine 2005r.-No.3-C.91-93. (in Russian)
2. Burchinsky SG Neuropharmacological approaches to the treatment of chronic fatigue syndrome // Journal of practical lykarya: spetsializovane neformatsiye vidannya — 2005. — №1. — P.48-51. (in Russian)
3. A.A. Podkolzin “Pathophysiological Mechanisms of the Syndrome of Chronic Fatigue”, ed. “Bioinformservice” 2000 — From 48-64. (in Russian)
4. V.A.Samoylovych., NV Hutareva. The value of physical factors in increasing the resistance of the organism of students with chronic fatigue syndrome // Problems medicine. — 2002. — № 1/2. — S. 13-15 (in Ukrainian)
5. Dorozhenok I. Sindrom of chronic fatigue / /Vrach.- Moscow.-2001.-№7.-S.7-8. (in Russian)
6. Samoylovich VA Hutaryeva NV, Tondo LD, etc.. Vplyvfizychnyhfaktoriv on bioelectric properties of the cell nuclei of buccal epithelium studentiviz syndrome hronichnoyivtomy // Medical sprava.-2005.-N5 / 6.-C. 60-64. (in Ukrainian)
7. Werner AN, Murashko NK Epidemiology, diagnosis and treatment neuroinfections

- effects: chronic fatigue syndrome. // Doctoring 2012. — № 6.- S. 78-81. (in Ukrainian)
8. Didkovskiy N.A. "Syndrome of chronic fatigue" // Efferent therapy 2000.-Volume 6., №3.- P.25-31. (in Russian)
  9. VD Mishiev., TN. Pushkarev., Yu.A Kushnir., Yu.A Blazhevich., E.A Ershova., G.A Osadchaya Depressive disorders in the structure of the syndrome of chronic fatigue in women of reproductive age: the clinic and the principles of therapy // Women's Health. — 2011. — No. 7. — С.90-92. (in Russian)
  10. Platonov Y.P. Psychology of Conflict Behavior.-SPb.: Speech, 2009.-544 p.
  11. Matyash AA Syndrome of emotional burnout — a syndrome of the manager. / [Electronic resource]. — Access mode.- URL: www.matyash.info/sindromemotionalnogo-vygoranija-sindrommedzhera.htm. (in Russian)
  12. EA Orlova, OA Lazarchuk "Influence of the parapharmaceutical" Vin-Vita "on the level of metabolites of nitric oxide in the tissues of young and adult rats" KLM: Ukrainian Journal of Clinical and Laboratory Medicine, 2010. — 103. (in Russian)

**Резюме.**

**РОЗВИТОК СИНДРОМУ ХРОНІЧНОЇ  
ВТОМИ У СТУДЕНТІВ-МЕДИКІВ ТА  
ЙОГО КОРЕКЦІЯ  
ПАРАФАРМАЦЕВТИКОМ «ВІН-ВІТА»**

*Савицький І.В., Якимчук Н.В.,  
Кузьменко І.А., М'ястківська І.В.,  
Савицький В.І.*

У сучасному світі діагноз СХВ — це проблема цивілізованих країн і міст з великою кількістю населення. Під впливом тривалого психоемоційного напруження, ненормованого харчування, пасивного способу життя зростає кількість людей, що страждають хронічними захворюваннями. Метою нашого дослідження було вивчення впливу парафармацевтика «Він-Віта», як антиоксидант і адаптоген, в сучасних умовах хронічного стресу на студентах-медиках (18 досліджуваних у віці від 19 до 21 року). Після проведеного аналізу результатів дослід-

ження можна з упевненістю стверджувати, що застосування парафармацевтика «Він-Віта» підвищує адаптаційні можливості організму, дозволяє зупинити посилення симптомів СХВ і в значній мірі поліпшити перебіг хронічних захворювань та якість життя учасників експерименту.

**Ключові слова:** синдром хронічної втоми, «Він-Віта», гормони стресу, біофлавоноїди, тест Бойко, САН.

**Summary**

**DEVELOPMENT CHRONIC FATIGUE  
SYNDROME IN MEDICAL STUDENTS AND  
ITS CORRECTION BY  
PARAPHARMACEUTICALS "VIN-VITA"**

*Savitskiy I.V., Yakymchuk N.V.,  
Kuzmenko I.A., M'yastkivska I.V.,  
Savitskiy V.I.*

In the modern world, the diagnosis of CFS is a problem of civilized countries and cities with a large population. Under the influence of prolonged psycho-emotional tension, unregulated nutrition, passive lifestyle, the number of people with chronic diseases increases. The aim of our research was to study the influence of the parapharmaceutical "Vin-Vita", as an antioxidant and adaptogen, in modern conditions of chronic stress on medical students (18 subjects aged 19 to 21). After the analysis of the results of the study, it can be confidently asserted that the use of the parapharmaceutical "Vin-Vita" increases the adaptive capabilities of the organism, allows stopping the aggravation of symptoms of CFS, and significantly improving the course of chronically occurring diseases and the quality of life of the participants in the experiment.

**Keywords:** chronic fatigue syndrome, "Vin-Vita", stress hormones, bioflavonoids, test Boyko, HAM.

*Впервые поступила в редакцию 07.08.2017 г.  
Рекомендована к печати на заседании  
редакционной коллегии после рецензирования*



УДК: 616.127-074: 577.12+616.12-008.64-036.1+616.12-008.313: 615.849

## ВЛИЯНИЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ НА УРОВЕНЬ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-9

Гоженко<sup>1</sup> А.И., Карпенко<sup>2</sup> Ю.И., Левченко<sup>2</sup> Е.М., Горячий<sup>2</sup> А.В.,  
Кушниренко<sup>2</sup> В.И.

<sup>1</sup>Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта,

<sup>2</sup>Одесская Областная клиническая больница

**Цели:** Исследовать уровень матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) и оценить ее значение и роль на различных этапах развития идиопатической фибрилляции предсердий (ФП).

**Методы:** В исследование вошли пациенты с идиопатической формой ФП. В соответствии со степенью прогрессирования заболевания пациенты были разделены на 3 группы: пароксизмальная, персистирующая и хроническая ФП. Контрольную группу составили практически здоровые пациенты. Для определения сывороточного уровня ММП-9 использовали иммуноферментный анализ двойными антителами с ферментной меткой.

**Результаты:** Каждая исследуемая группа включала 20 пациентов; контрольная группа составила 40 пациентов. Уровень ММП-9 в исследуемых группах значительно отличался от контрольной и составил:  $170,62 \pm 24,65$ ,  $202,33 \pm 29,18$ ,  $252,3 \pm 21,87$  нг/мл для пароксизмальной, персистирующей и хронической формы ФП и  $75,78 \pm 14,7$  нг/мл в контрольной группе соответственно. По мере прогрессирования заболевания уровень ММП-9 повышался ( $P < 0,05$ ).

**Выводы:** Повышение уровня ММП-9 по всей видимости ассоциируется с развитием и прогрессированием идиопатической ФП.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, внеклеточный матрикс, матриксная металлопротеиназа-9, патологические механизмы.

Фибрилляция предсердий (ФП) одно из наиболее часто встречающихся заболеваний в клинической практике. Экспериментальные и клинические исследования показали, наличие взаимосвязи между ФП и изменениями предсердных электрических свойств (1). Несмотря на это, патогенетические механизмы ФП все еще до конца не изучены. Предсердный интерстициальный фиброз является важным механизмом ФП (2, 3), приводящим к увеличению размеров левого предсердия (ЛП), утолщению стенок таким образом приводя к полному ремоделированию ЛП (4). В процесс ремоделирования предсердного матрикса вовлечены эндогенные энзимы, одним из которых являются матриксные металлопротеиназы (ММП),

субстрат которых является одним из видов коллагена; в следствии этого, сывороточный уровень ММП-9 считается маркером внеклеточной деградации коллагена (5). Многочисленные исследования показали вовлечение ММП в развитие миокардиального фиброза. К примеру, уровень ММП-9 является важным индексом для миокардиального фиброза (6,7), а также имеет тесную связь с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями (8, 9). В данном поставлена цель изучить уровень ММП-9 у пациентов с идиопатической ФП на различных этапах прогрессирования заболевания и практически здоровых пациентов, и оценить отношение между уровнем ММП-9 и прогрессированием идиопатической

формы ФП.

### Материалы и методы исследования

В исследование включены пациенты с идиопатической ФП получавшие как амбулаторную так и стационарную помощь на базе Одесской областной клинической больницы в периоды 2015-2017 гг. Пациенты набирались последовательно и были разделены на три группы в зависимости от формы идиопатической ФП (пароксизмальная, персистирующая, хроническая ФП), в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов 2016 по лечению пациентов с ФП (10). Критерии исключения: органические сердечно-сосудистые заболевания, гипертиреозидизм, беременность, инфекционные заболевания, не подвергались хирургическим вмешательствам 2 месяца до исследования, наличие тромботических масс в ушке левого предсердия, наличие в анамнезе электрической или медикаментозной кардиоверсии как минимум за 2 месяца до включения в исследование, прием ингибиторов АПФ, кортикостероидов или статинов в ближайшее время, наличие структурных заболеваний сердца.

Контрольную группу составили пациенты, посещавшие клинику для планового медицинского осмотра с отсутствием какого либо дискомфорта во время исследований, нарушений в биохимическом анализе крови, электрокардиограммы, эхокардиограммы, ультразвукового исследования брюшной полости, рентгеновском исследовании грудной клетки.

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Одесской областной клинической больницы. Все участники подписали информированное согласие на участие в исследовании.

После включения, утром натощак, всем пациентам набиралось 4-мл венозной крови. После добавления 100 г/л цитрата натрия как антикоагулянта и центрифугирования (4-16K, Sigma-Aldrich, Germany) при 1360 об. в течении 10 минут при температуре 4 С, сыворотка рас-

пределялась по пробиркам (MCT-150-C, Axugen, USA) и сохранялась при температуре -80 С до анализа. Образцы анализировались каждые 3 месяца. Сывороточная концентрация ММП-9 определялась используя набор для иммуноферментного анализа (Human MMP-9 ELISA — Bender MedSystems, Австрия), в соответствии с инструкциями производителя.

Дополнительно оценивались: индекс массы тела, диаметр ЛП, фракция выброса левого желудочка (ЛЖ), систолическое и диастолическое кровяное давление, сывороточная концентрация  $Na^+$ ,  $K^+$ .

Полученные результаты обрабатывали статистически с помощью компьютерной программы Statistica 6.1. Количественные признаки с нормальным распределением представлены как  $M \pm y$  (среднее  $\pm$  стандартное отклонение), с ненормальным распределением — в виде медианы и интерквартильного размаха (Me). Для выявления существующих различий по порядковым признакам использовали непараметрические критерии Манна—Уитни. Корреляционный анализ проводили с использованием критерия R Спирмена для количественных значений. При  $p < 0,05$  различия считали статистически значимыми. Дизайн исследования представлен открытым контролируемым исследованием.

### Результаты

В данное исследование вошло 60 пациентов с ФП: по 20 пациентов для каждой формы (пароксизмальной, персистирующей, хронической ФП) и 40 пациентов составили контрольную группу. В исследуемых группах не было существенных отличий: пола, возраста, индекса массы тела, диаметр ЛП, фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), кровяного давления или сывороточной концентрации  $Na^+$ ,  $K^+$  (Таблица 1).

Данные представлены как среднее  $\pm$ SD или n, ИМТ — индекс массы тела,

ФВЛЖ — фракция выброса ЛЖ, статистических различий не наблюдалось ( $P \leq 0.05$ )

Уровень ММП-9 во всех исследуемых группах был существенно выше в сравнении с контрольной группой ( $P < 0.01$ ). Было отмечено существенное повышение уровня ММП от пароксизмальной к постоянной форме ФП ( $P < 0.05$ ) (Таблица 2).

### Обсуждение

В физиологичном состоянии, внеклеточный матрикс постоянно продуцируется и деградирует, находясь таким образом в состоянии гомеостаза. Нарушение состояния гомеостаза тесно связано с возникновением сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). ММП в свою очередь могут разрушать многие протеины внеклеточного матрикса, такие как коллаген, ламинин, фибронектин, протеогликаны и эластин (11, 12). Повышение образования и активности ММПз наблюдается в развитии многих ССЗ. Селективно, ММП-9 вовлечена в процесс образования миокардиального фиброза. Было показано что, ММП-9 индуцирует и генерирует фрагментацию коллагенового матрикса, такого как эндостатин и

ангиостатин у пациентов подвергшихся аортокоронарному шунтированию (13). В исследовании на животных, было обнаружено влияние ММП-9 на структурное ремоделирование сердечной ткани у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ): потеря активности ММП-9 с помощью прицельного удаления ММП-9 привело к значительному уменьшению депонирования коллагена в области поражения. Также у животных с пораженной ММП-9 наблюдалось снижение воспалительной инфильтрации. Таким образом было выдвинуто предположение, что ММП-9 играет активную роль в сердечном ремоделировании (14). В данном исследовании нами было изучено соотношение между уровнем ММП-9 и возникновением и прогрессированием ФП.

Нами были отобраны пациенты с идиопатической ФП для исключения возможности влияния органических заболеваний сердца на уровень ММП-9. О тесной связи уровня ММП-9 и ФП было сообщено (15). Пациенты с хроническими ревматическими заболеваниями и ФП показывали повышенный уровень ММП-1 и ММП-9 то ассоциировалось с высокочастотным нарушением ритма (16). На

Таблица 1

Характеристика пациентов с ФП

Параметры	Парокс. ФП, n = 20	Персист. ФП, n = 20	Хрон. ФП n = 20	Контрольная n = 40
Возраст, лет	57,2 ± 16,2	56,6 ± 15,4	60,1 ± 16,1	55,7 ± 14,9
Пол, м/ж	15/5	14/6	14/6	32/8
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26 ± 3,8	28 ± 4,3	28 ± 4,9	27 ± 5,1
Диаметр ЛП, мм	27,7 ± 6,2	28,3 ± 5,9	27,1 ± 7,2	27,2 ± 5,9
ФВЛЖ, %	60 ± 12	63 ± 11	61 ± 13	65 ± 9
Сист. АД, мм,рт,ст	125,2 ± 13,2	126,2 ± 10,5	121,2 ± 12,3	119,8 ± 11,8
Диаст АД, мм,рт,ст	78,2 ± 11,2	80,7 ± 9,2	77,2 ± 11,9	77,2 ± 13,4
Сыворот Na ± , ммоль/л	143,2 ± 6,9	142,6 ± 7,4	140,8 ± 7,1	143,2 ± 7,7
Сыворот K ± , ммоль/л	4,1 ± 0,6	4,3 ± 0,5	4,2 ± 0,8	4,3 ± 0,6

Таблица 2

Сравнение уровня ММП-9

Параметры	Парокс. ФП n = 20	Персист. ФП n = 20	Хрон. ФП n = 20	Контрольная n = 40
ММП-9 (нг/мл)	170,62 ± 24,65 <sup>a,b</sup>	202,33 ± 29,18 <sup>a,b</sup>	252,3 ± 21,87 <sup>a,b</sup>	75,78 ± 14,7

Примечание: Данные представлены как среднее ± SD или n, статистических различий не наблюдалось:  $P^a < 0,05$  — в группах сравнения,  $P^b < 0,01$  — по сравнению с контрольной группой.

животных моделях с сердечной недостаточностью вызванной высокочастотной предсердной стимуляцией было показано увеличение активности ММП-9 на 50 % по сравнению с животными находящимися на синусовом ритме. Тогда как уровень специфических тканевых ингибиторов снизился на 50 % (17). В другом исследовании было показано влияние ингибиторов ММП на

уменьшение ЛЖ дилатации и утоньшение стенки ЛЖ у пациентов с тахиаиндуцируемой СН (18). Однако, не было данных о наличии связи уровня ММП-9 с развитием и прогрессированием ФП у человека.

Нами было обнаружено, что уровень ММП-9 в исследуемой группе был существенно выше по сравнению с контрольной группой, что в свою очередь указывает на возможную причастность ММП-9 к возникновению и поддержанию ФП. ММП-9 могут быть вовлечены в процесс деградации и реконструкции внеклеточного матрикса под влиянием ионов цинка: фрагментирование матрикса, регуляция клеточной адгезии, влияние на внеклеточные компоненты или компоненты других белков, активация белков, непосредственно или опосредованно влиять на ремоделирование и заживление ткани (19). Когда уровень ММП-9 повышен, все вышеупомянутые функции повышены, что является результатом. Когда уровни ММП-9 усиливаются, что приводит бы к чрезмерной деградации внеклеточного матрикса, увеличению ремоделирования ткани и фиброза миокарда, и может внести свой вклад в формирование микро-риентри и в конечном итоге привести к ФП (20).

В данном исследовании также обнаружено постепенное повышение уровня ММП-9 от пароксизмальной, персистирующей к хронической форме ФП. Было отмечено существенное отличие между тремя исследуемыми группами. В другом исследовании было показано, что ФП характеризуется само поддержанием и постепенным прогрессированием, в большинстве случаев пароксизмальная ФП в конечном счете переходит в персистирующую и даже в хроническую форму (21). Хотя данный механизм до конца не изучен. Другие исследования сфокусировали свое внимание на электрическом ремоделировании ФП, веря что основной причиной прогрессирования ФП является ремоделирование ионных каналов (22).

Ограничением данного исследования можно назвать его масштаб. Для более детального изучения необходимо проведение более обширного исследования. Принимая во внимание, что ФП является многофакторным заболеванием с неясной этиологией, необходимо и других факторов связанных с ММП-9.

В заключении, нами было отмечено: повышение уровня ММП-9 у пациентов с ФП по сравнению с контрольной группой, связь ММП-9 с развитием и прогрессированием ФП. Однако необходимо проведение дальнейших исследований.

### Література/References

1. Miyazaki S1, Kuwahara T, Kobori A, Takahashi Y, Takei A, Sato A, Isobe M, Takahashi A Prevalence, electrophysiological properties, and clinical implications of dissociated pulmonary vein activity following pulmonary vein antrum isolation. *Am J Cardiol.* 2011 Oct 15; 108 (8): 1147-54. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.06.015. Epub 2011 Jul 24.
2. Z. Hijazi, J. Oldgren, A Siegbahn, and L. Wallentin Application of Biomarkers for Risk Stratification in Patients with Atrial Fibrillation *Clinical Chemistry* 63: 1 152–164 (2017)
3. Liu C, Fu H, Li J, et al. Hyperglycemia aggravates atrial interstitial fibrosis, ionic remodeling and vulnerability to atrial fibrillation in diabetic rabbits. *Anadolu Kardiyol Derg* 2012; 12: 543–550.
4. Martin Aguilar, Xiao Yan Qi, Hai Huang, Philippe Comtois, Stanley Nattel Fibroblast Electrical Remodeling in Heart Failure and Potential Effects on Atrial Fibrillation *Biophysical Journal* Volume 107 November 2014 2444–2455
5. Kostin S, Klein G, Szalay Z, et al. Structural correlate of atrial fibrillation in human patients. *Cardiovasc Res* 2002; 54: 361–379.
6. Veidal SS, Nielsen MJ, Leeming DJ, et al. Phosphodiesterase inhibition mediates matrix metalloproteinase activity and the level of collagen degradation fragments in a liver fibrosis ex vivo rat model. *BMC Res Notes* 2012; 5: 686.
7. Fan D, Takawale A, Lee J, et al. Cardiac fibroblasts, fibrosis and extracellular matrix remodeling in heart disease. *Fibrogenesis*



- Tissue Repair 2012; 5: 15.
8. Georgescu SP, Aronovitz MJ, Iovanna JL, et al. Decreased metalloprotease 9 induction, cardiac fibrosis, and higher autophagy after pressure overload in mice lacking the transcriptional regulator p8. *Am J Physiol Cell Physiol* 2011; 301: C1046–C1056.
  9. Spinale FG, Coker ML, Heung LJ, et al. A matrix metalloproteinase induction/activation system exists in the human left ventricular myocardium and is upregulated in heart failure. *Circulation* 2000; 102: 1944–1949.
  10. El-Aziz TA, Mohamed RH. Matrix metalloproteinase -9 polymorphism and outcome after acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2017 Jan 15; 227: 524-528.
  11. Fuster V, Ryde m n LE, Cannon DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2006; 114: 700–752.
  12. Vilen ST, Salo T, Sorsa T, et al. Fluctuating roles of matrix metalloproteinase-9 in oral squamous cell carcinoma. *Sci World J* 2013; 2013: 1–11.
  13. Iyer RP, de Castro Br6s LE, Patterson NL, Bhowmick M, Flynn ER, Asher M, Cannon PL, Deleon-Pennell KY, Fields GB, Lindsey ML. Early matrix metalloproteinase-9 inhibition post-myocardial infarction worsens cardiac dysfunction by delaying inflammation resolution. *J Mol Cell Cardiol.* 2016 Nov; 100: 109-117.
  14. Sodha NR, Clements RT, Boodhwani M, ( et al. Endostatin and angiostatin are increased in diabetic patients with coronary artery disease and associated with impaired coronary collateral formation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009; 296: H428–H434. (
  15. Ducharme A, Frantz S, Aikawa M, et al. Targeted deletion of matrix metalloproteinase-9 attenuates left ventricular enlargement and collagen accumulation after experimental myocardial infarction. *J Clin Invest* 2000; 106: 55–62. (
  16. Wang W, Wu PS and Yang XL. [Role of matrix metalloproteinase and tissue inhibitor of metalloproteinase in atrial structural remodeling in patients with atrial fibrillation]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2010; 30: 1160–1162.
  17. Kato K, Fujimaki T, Yoshida T, et al. Impact of matrix metalloproteinase-2 levels on long-term outcome following pharmacological or electrical cardioversion in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2009; 11: 332–337.
  18. Dorian P and Mangat I. Quality of life variables in the selection of rate versus rhythm control in patients with atrial fibrillation: observations from the Canadian Trial of Atrial Fibrillation. *Card Electrophysiol Rev* 2003; 7: 276–279.
  19. Santos MC, de Souza AP, Gerlach RF, et al. Inhibition of human pulpal gelatinases (MMP-2 and MMP-9) by zinc oxide cements. *J Oral Rehabil* 2004; 31: 660–664.
  20. Anne m W, Willems R, Roskams T, et al. Matrix metalloproteinases and atrial remodeling in patients with mitral valve disease and atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2005; 67: 655–666.
  21. Chiang CE, Naditch-Bru€ le m L, Murin J, et al. Distribution and risk profile of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation in routine clinical practice: insight from the real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation international registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5: 632–639.
  22. Morishima M, Iwata E, Nakada C, Tsukamoto Y, Takanari H, Miyamoto S, Moriyama M, Ono K. Atrial Fibrillation-Mediated Upregulation of miR-30d Regulates Myocardial Electrical Remodeling of the G-Protein-Gated K (+) Channel, IK.ACh. *Circ J.* 2016 May 25; 80 (6): 1346-55. doi: 10.1253/circj.CJ-15-1276.

### Резюме

#### ВПЛИВ ПРОГРЕСУВАННЯ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ НА РІВЕНЬ МАТРИКСНОЇ МЕТАЛЛОПРОТЕІНАЗИ-9

*Гоженко А.І., Карпенко Ю.І.,  
Левченко Е.М., Гарячий А.В.,  
Кушніренко В.І.*

**Цілі:** Дослідити рівень матриксної металлопротеїнази-9 (ММП-9) та оцінити її значення і роль на різних етапах розвитку ідіопатичної фібриляції передсердь (ФП).

**Методи:** У дослідження увійшли пацієнти з ідіопатичною формою ФП. Відповідно до ступеня прогресування захворювання пацієнти були розділені на 3 групи: пароксизмальна, персистуюча та хронічна ФП. Контрольну групу склали практично здорові пацієнти. Для визна-

чення сироваткового рівня ММП-9 використовували імуноферментний аналіз подвійними з антитілами та ферментною міткою.

**Результати:** Кожна досліджувана група включала 20 пацієнтів, контрольна група складала 40 пацієнтів. Рівень ММП-9 в досліджуваних групах значно відрізнявся від контрольної і склав:  $170,62 \pm 24,65$ ,  $202,33 \pm 29,18$ ,  $252,3 \pm 21,87$  нг/мл для пароксизмальної, персистуючої та хронічної форми ФП і  $75,78 \pm 14,7$  нг/мл в контрольній групі відповідно. У міру прогресування захворювання рівень ММП-9 підвищувався ( $P < 0,05$ ).

**Висновки:** Підвищення рівня ММП-9 вірогідно асоціюється з розвитком і прогресуванням ідіопатичної ФП.

**Ключові слова:** фібриляція передсердь, позаклітинний матрикс, матриксна металлопротеїназа-9, патологічні механізми.

#### Summary

INFLUENCE OF ATRIAL FIBRILLATION PROGRESSING ON THE LEVEL OF MATRIX METAL PROTEINASE-9

Gozhenko A.I., Karpenko Yu.I.,  
Levchenko E.M., Goryachy A.V.,  
Kushnirenko V.I.

**Objectives:** To investigate the levels of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and to evaluate its significance and role in the

various stages of the development of idiopathic atrial fibrillation (AF).

**Methods:** The study included patients with idiopathic AF. In accordance with the degree of disease progression, patients were divided into 3 groups: paroxysmal, persistent and chronic AF. The control group consisted of practically healthy patients. To determine the serum levels of MMP-9 used the double-antibody immunoassay with the enzyme label.

**Results:** Each study group consisted of 20 patients; The control group consisted of 40 patients. The level of MMP-9 in the treatment groups was significantly different from the control and amounted to:  $170,62 \pm 24,65$ ,  $202,33 \pm 29,18$ ,  $252,3 \pm 21,87$  ng/ml for paroxysmal, persistent and chronic forms of AF and  $75,78 \pm 14,7$  ng/ml in the control group, respectively. As the disease progresses the level of MMP-9 increased ( $P < 0,05$ ).

**Conclusions:** Increased levels of MMP-9 is likely associated with the development and progression of idiopathic AF.

**Key words:** atrial fibrillation, extracellular matrix, matrix metalloproteinase-9, pathological mechanisms.

*Впервые поступила в редакцию 20.04.2017 г.  
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616.8.

## АНАЛІЗ ДАНИХ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ПРАЦІВНИКІВ ЛОКОМОТИВНИХ БРИГАД В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СТАЖУ РОБОТИ

**Ткачишина Н.Ю.**

ПАТ «УЗ» філії «ЦОЗ» Київська клінічна лікарня на залізничному транспорті №2

Проведено аналіз варіабельності серцевого ритму у 398 працівників локомотивних бригад (РЛБ) і 116 інженерно-технічних працівників Укрзалізниці (УЗ). Результати дослідження показали, що у РЛБ мають місце компенсаторно-адаптаційні процеси, які в міру збільшення стажу роботи визначають напругу функціонування захисних регуляторних систем організму, що проявляються активацією симпатoadреналової системи.

При проведенні функціональних проб при аналізі змін показника VLF у РЛБ визначається специфічна його динаміка: в ПГ1 реакція аналогічна такій в контрольній групі, в ПГ2 реєструється гіперадаптаційний стан, в ПГ3 — тенденція до зниження резервів адаптації, а в ПГ4 — незначний енергодефіцит. Подібні зміни у РЛБ пов'язані з умовами роботи.

**Ключові слова:** локомотивні бригади, умови праці, варіабельність серцевого ритму.

### Актуальність

На сучасному етапі на залізниці існує ряд професій, діяльність яких пов'язана з ризиком для життя і здоров'я значних контингентів осіб. Одною з таких професій є робота працівників локомотивних бригад (ПЛБ). Перевезення великих контингентів людей на пасажирських потягах, різноманітних небезпечних для навколишнього середовища та для людини вантажів на вантажних потягах, різні нестандартні ситуації під час рейсу — всі ці фактори вимагають від машиністів постійної уваги, зосередженості і психоемоційної напруги. При цьому провідну роль грає зміна реактивності організму під впливом нервово-емоційних та стресових факторів. Крім зазначеного, на організм даної категорії працівників постійно впливають ряд негативних виробничих факторів, зокрема: вібрація, шум, несприятливий мікроклімат, неіонізуюче випромінювання і вимушена робоча поза.

Тому вивчення стану здоров'я, попередження, рання діагностика і своєчасне лікування загальносоматичних захворювань у працівників локомотивних бригад (ПЛБ) завжди лишається актуальною задачею транспортної медицини [1]. У зв'язку з цим великого значення набувають періодичні медичні огляди ПЛБ [2,3].

Визначення патологічних процесів у ПЛБ на ранніх етапах призведе до запобігання виникнення нозологій, що несумісні з виконанням професійних обов'язків означеної категорії. Особливого значення набувають серцево-судинні захворювання (ССЗ) та предиктори виникнення їх і розвитку [4]. Варіабельність серцевого ритму — метод, що оцінює стан механізмів регуляції фізіологічних

функцій людини, а саме — загальної активності регуляторних механізмів, нейрогуморальної регуляції серця, а також співвідношення між симпатичним та парасимпатичним відділами вегетативної нервової системи [5,6,7].

**Метою** проведених нами досліджень є аналіз даних варіабельності серцевого ритму у ПЛБ в залежності від стажу роботи.

### Матеріали і методи

Всього було обстежено 398 ПЛБ, які мали стаж роботи не менше 1 року та вік від 19 р. до 61 р., середній вік становить  $39,47 \pm 2,78$ . Дані особи склали основну групу.

У якості контрольної групи, рандомізованої за своїми основними параметрами (стать, вік, стаж роботи), було взято інженерно-технічних працівників Укрзалізниці (ІТП) у кількості 116 осіб. Дана категорія осіб, на відміну від ПЛБ, не зазнає впливу комплексу негативних виробничих факторів, що пов'язані зі специфікою роботи на локомотиві.

Під час проведення досліджень враховували стаж роботи ПЛБ та ІТП. Були сформовані підгрупи (ПГ): ПГ1 — зі стажем роботи < 10 років, ПГ2 — зі стажем роботи 11-20 років, ПГ3 — зі стажем роботи 21-30 років, ПГ4 — зі стажем роботи > 30 років.

Дослідження варіабельності ритму серця проводилися за допомогою комплексу діагностичного автоматизованого «Кардіо+» МНДИ 944150.001 виробництва НПП «МЕТЕКОЛ» м.Ніжин.

Було проведено 5-хвилинні записи ВСР у проміжку часу з 9.00 до 14.00. Для отримання коректних даних дотримувалися необхідних умов проведення корот-

котривалих записів ВСР.

Оцінювалися показники статистичні: SDNN — стандартне відхилення (SD) величин нормальних R-R інтервалів (NN), RMSSD — квадратний корінь із середнього значення суми квадратів різниць між сусідніми R-R інтервалами, рNN50 % — відсоток послідовних інтервалів NN, різниця між якими перевищує 50 мс, показники аналізу ВСР за Р.М. Баєвським: АМо (амплітуда моди) — число кардіоінтервалів у %, що відповідають діапазону моди, де Мо (мода) — значення R-R, що найбільш часто зустрічається, ІН (індекс напруження регуляторних систем)  $ІН = АМо / (2ВРЧМо)$  відображає ступінь централізації управління серцевим ритмом, де ВР різниця між максимальним та мінімальним значеннями R-R, триангулярний індекс — вираховується як відношення загальної кількості R-R інтервалів до висоти гістограми всіх R-R інтервалів (побудованої за дискретною шкалою з кроком 1/128 с) та відображає загальну ВСР і є прямо пропорційним парасимпатичній активності, а також спектральні показники: HF — високочастотні коливання, LF — низькочастотні коливання, VLF — дуже низькочастотні коливання, LF/HF — симпато-парасимпатичний індекс, HFn — потужність в діапазоні високих частот, виражена в нормалізованих одиницях, LFn — потужність в діапазоні низьких частот, виражена в нормалізованих одиницях.

Для виявлення прихованого дисбалансу при проведенні обстеження ВСР була також застосована схема оцінки станів з використанням серії функціональних проб (рахунок у розумі й гіпервентиляція) з визначенням показників VLF.

### Результати та обговорення

За результатами обстеження складено таблиці 1 та 2.

При аналізі коротких записів зростання SDNN вказує на посилення автономної регуляції, тобто ріст впливу вдиху на ритм серця, на більший вплив автономного контуру регуляції на стан серця. У ІТП цей показник більший  $82,11 \pm 26,21$  мс, ніж у ПЛБ  $78,15 \pm 21,32$  мс. Таким чином у ПЛБ відмічається посилення симпатичної регуляції, що пригнічує автономний контур.

Показник RMSSD, що показує активність автономного контуру регуляції (чим вище значення, тим активніше ланка парасимпатичної регуляції), також вищий у ІТП —  $33,58 \pm 14,21$  мс, ніж у ПЛБ —  $37,51 \pm 10,68$  мс.

Аналогічну інформацію можна одержати по показнику рNN50 (виражає в % число пар послідовних інтервалів NN, що різняться більше, ніж на 50 мс) з показниками  $8,57 \pm 2,15$  % у ІТП і  $7,71 \pm 3,23$  % у ПЛБ та по показнику триангулярного індекса, який відображає сумарну ВСР та є прямопропорційним тону парасимпатичної ланки і становить: у ІТП

Таблиця 1  $12,05 \pm 2,94$  та у ПЛБ  $11,19 \pm 3,46$ .

Статистичні показники ВСР ПЛБ та ІТП

Групи	SDNN мс	RMSSD мс	рNN50 %	АМо %	ІН %/сек <sup>2</sup>	Триангулярний індекс
ПЛБ	$78,15 \pm 21,32$	$33,58 \pm 14,21$	$7,71 \pm 3,23$	$10,82 \pm 2,45$	$114,51 \pm 31,37$	$11,19 \pm 3,46$
ІТП	$82,11 \pm 26,21$	$37,51 \pm 10,68$	$8,57 \pm 2,15$	$8,91 \pm 1,97$	$98,50 \pm 28,75$	$12,05 \pm 2,94$

Таблиця 2

Спектральні показники ВСР ПЛБ та ІТП

Групи	VLF мс <sup>2</sup>	LF мс <sup>2</sup>	LFn %	HF мс <sup>2</sup>	HFn %	LF/HF
ПЛБ	$13131,12 \pm 2413,45$	$1561,33 \pm 153,12$	$69,37 \pm 9,87$	$440,11 \pm 54,42$	$30,13 \pm 6,87$	$3,61 \pm 0,45$
ІТП	$11250,10 \pm 2807,76$	$1354,31 \pm 178,98$	$61,22 \pm 7,12$	$475,78 \pm 49,35$	$38,88 \pm 5,12$	$2,78 \pm 0,31$

Що стосується показників, які характеризують симпатичний тонус, а саме: АМо та ІН, то їх значення для ПЛБ становлять  $10,82 \pm 2,45$  % та  $114,51 \pm 31,37$  %/сек<sup>2</sup> відповідно та є більшими, ніж в контрольній групі: АМо =  $8,91 \pm 1,97$  % та ІН =



98,50 ± 28,75 %/сек<sup>2</sup>. Отже, аналізуючи таблицю 5.1.1 в цілому, маємо висновок про переважання тонузу симпатичної ланки вегетативної нервової системи над парасимпатичною у ПЛБ при порівнянні з ІТП, проте різниця між показниками ПЛБ та ІТП не є достовірною.

Аналіз спектральних показників показав відносну перевагу симпатичного тонузу над парасимпатичним у ПЛБ у порівнянні з ІТП при співставленні показника LF: у ПЛБ 1561,33 ± 153,12 мс<sup>2</sup>, а у ІТП — 1354,31 ± 178,98 мс<sup>2</sup>, показника HF: у ПЛБ 440,11 ± 54,42 мс<sup>2</sup>, а у ІТП — 475,78 ± 49,35 мс<sup>2</sup> та LF/HF: у ПЛБ 3,61 ± 0,45, а у ІТП — 2,78 ± 0,31.

Отже при аналізі показників обох таблиць отримуємо висновок про переважання симпатичного тонузу у ПЛБ у

порівнянні з ІТП. Адже при оптимальному регулюванні управління ритмом серця відбувається за мінімальною участю вищих рівнів управління з мінімальною централізацією. Стимуляція симпатичної активності з пригніченням автономного контуру регуляції — прямий механізм підвищення ЧСС. Таким чином, хронічна симпатична активація у ПЛБ, на яку вказує аналіз ВСР, приводить до перенапруження життєвих процесів з формуванням адаптаційного синдрому, де найбільш слабкою ланкою є ССС.

Для більш глибокого дослідження ВСР в залежності від стажу був проведений аналіз по групах стажу в основній та контрольній групах за тими ж показниками. Результати представлені в таблицях 3 та 4.

Таблиця 3

Статистичні показники ВСР у ПЛБ (n = 398) та ІТП (n = 116) в залежності від стажу роботи

Статистичні показники M ± m	Стаж роботи							
	ПГ1		ПГ2		ПГ3		ПГ4	
	ПЛБ n = 109	ІТП n = 29	ПЛБ n = 84	ІТП n = 26	ПЛБ n = 123	ІТП n = 35	ПЛБ n = 82	ІТП n = 26
SDNN мс	95,92 ± 22,15	85,21 ± 20,23	85,92 ± 20,12	83,21 ± 19,76	68,29 ± 17,87	78,25 ± 18,01	65,18 ± 17,66	74,42 ± 18,75
RMSSD мс	47,31 ± 9,06	41,34 ± 10,12	38,63 ± 8,32	39,54 ± 9,25	27,61 ± 6,18	35,88 ± 10,21	21,32 ± 7,98	33,98 ± 9,77
pNN50 %	12,84 ± 2,65	10,47 ± 2,44	9,45 ± 2,18	9,11 ± 2,29	5,53 ± 1,42	7,95 ± 2,01	3,26 ± 1,11	6,85 ± 1,31
AMo %	8,32 ± 2,08	8,51 ± 1,26	9,36 ± 2,02	8,82 ± 1,33	11,45 ± 2,98	9,16 ± 1,75	14,12 ± 3,12	9,53 ± 1,88
ІН %/сек <sup>2</sup>	78,95 ± 19,11	87,22 ± 21,16	94,18 ± 21,77	90,71 ± 20,65	125,84 ± 23,11	103,42 ± 20,19	157,84 ± 34,88	112,77 ± 22,21
Триангулярний індекс	14,13 ± 2,12	13,22 ± 2,08	12,41 ± 2,10	12,67 ± 2,34	9,65 ± 1,77	10,98 ± 1,98	8,74 ± 1,57	10,21 ± 2,16

Таблиця 4

Спектральні показники ВСР у ПЛБ (n = 398) та ІТП (n = 116) в залежності від стажу роботи

Спектральні показники M ± m	Стаж роботи							
	ПГ1		ПГ2		ПГ3		ПГ4	
	ПЛБ n = 109	ІТП n = 29	ПЛБ n = 84	ІТП n = 26	ПЛБ n = 123	ІТП n = 35	ПЛБ n = 82	ІТП n = 26
VLF мс <sup>2</sup>	10851,22 ± 2012,54	10124,15 ± 2632,09	11564,35 ± 2132,10	10987,42 ± 1987,98	14911,17 ± 2438,77	11543,64 ± 2247,51	15187,74 ± 3109,17	12802,1 ± 2557,8
LF мс <sup>2</sup>	1256,11 ± 175,44	1210,38 ± 143,16	1448,32 ± 184,99	1328,65 ± 149,18	1632,56 ± 181,98*	1390,87 ± 137,93	1901,10 ± 198,43*	1505,49 ± 138,12
LFn %	56,21 ± 9,33	59,24 ± 8,29	68,65 ± 9,29	62,15 ± 8,99	74,96 ± 10,06	65,73 ± 9,03	80,29 ± 10,37*	69,15 ± 9,54
HF мс <sup>2</sup>	528,85 ± 47,98	492,37 ± 43,16	442,72 ± 42,86	481,93 ± 43,03	407,38 ± 40,42	469,39 ± 42,18	385,14 ± 39,04*	452,9 ± 40,9
HFn %	43,15 ± 6,93	40,75 ± 6,54	31,32 ± 5,37	37,25 ± 6,09	25,10 ± 4,29*	34,1 ± 5,37	19,16 ± 3,87*	31,9 ± 4,9
LF/ HF	2,42 ± 0,21	2,48 ± 0,24	3,35 ± 0,29	2,78 ± 0,25	4,14 ± 0,34	2,95 ± 0,28	4,98 ± 0,39*	3,11 ± 0,29

Примітка: \* — різниця достовірна між аналогічними показниками обстежених груп (p < 0,05).

При аналізі таблиці 3 показники, які визначають переважання симпатичного тону (АМо та ІН), вказують на динаміку їх зростання по мірі збільшення стажу у ПЛБ: для АМо — від  $8,32 \pm 2,08$  % в ПГ1 до  $14,12 \pm 3,12$  % в ПГ4 (в 1,7 разів — різниця достовірна ( $p < 0,05$ )), для ІН — відповідно від  $78,95 \pm 19,11$  %/сек<sup>2</sup> до  $157,84 \pm 34,88$  %/сек<sup>2</sup> (в 2 рази — різниця достовірна ( $p < 0,05$ )). В контрольній групі ці ж показники змінюються недостовірно: для АМо — від  $8,51 \pm 1,26$  % в ПГ1 до  $9,53 \pm 1,88$  % в ПГ4 та для ІН — відповідно від  $87,22 \pm 21,16$  %/сек<sup>2</sup> до  $112,77 \pm 22,21$  %/сек<sup>2</sup>. Динаміку ІН демонструє рис. 1.

Відповідно показники, що характеризують парасимпатичний тонус (RMSSD, рNN50) та відображають сумарну ВСР, але є прямопропорційні парасимпатичній активності (SDNN та триангулярний індекс) у ПЛБ зменшуються по мірі зростання стажу. Так RMSSD у ПЛБ в ПГ1 становить  $47,31 \pm 9,06$  мс, а у ПЛБ в ПГ4 вдвічі зменшується і становить

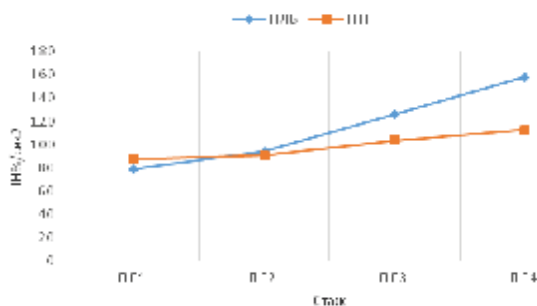


Рис. 1. Динаміка ІН у ПЛБ та ІТП в залежності від стажу роботи.

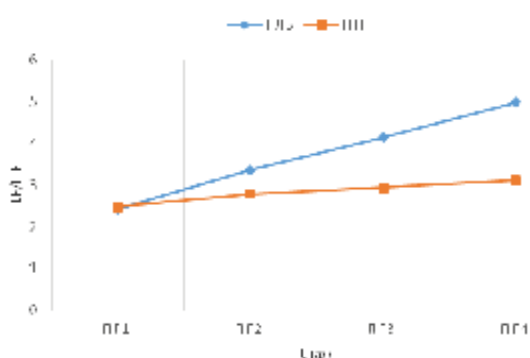


Рис. 2. Динаміка LF/ HF у ПЛБ та ІТП в залежності від стажу.

$21,32 \pm 7,98$  мс (різниця достовірна ( $p < 0,05$ )) в той час, як в контрольній групі цей показник також відповідно зменшується з  $41,34 \pm 10,12$  мс до  $33,98 \pm 9,77$  мс, але недостовірно. Це ж стосується і показника рNN50: у ПЛБ по відповідних групах стажу йде зменшення майже в 4 рази від  $12,84 \pm 2,65$  % до  $3,26 \pm 1,11$  % (різниця достовірна ( $p < 0,01$ )), а у ІТП — зменшення від  $10,47 \pm 2,44$  % до  $6,85 \pm 1,31$  %. Подібна динаміка має місце і при порівнянні показників SDNN та триангулярного індексу.

Застосування спектрального аналізу дозволяє кількісно оцінити частотні складові коливань ритму серця та наочно продемонструвати співвідношення різних компонентів регуляції серцевого ритму, що відображають активність різних ланок регуляторного механізму. При аналізі спектральних показників таблиці 5.1.4, що характеризують симпатикотонію: LF, LFn та LF/ HF маємо наступну картину. У ПЛБ: LF збільшується в 1,5 разів (різниця достовірна ( $p < 0,05$ )) від  $1256,11 \pm 175,44$  мс<sup>2</sup> в ПГ1 до  $1901,10 \pm 198,43$  мс<sup>2</sup> в ПГ4, LFn достовірно ( $p < 0,05$ ) збільшується в 1,43 рази від  $56,21 \pm 9,33$  % до  $80,29 \pm 10,37$  % по групах стажу відповідно, LF/ HF достовірно ( $p < 0,05$ ) збільшується в 2 рази від  $2,42 \pm 0,21$  до  $4,98 \pm 0,39$  по групах стажу відповідно. В контрольній групі також спостерігається збільшення цих показників при порівнянні групи ПГ1 із ПГ4, але з недостовірною різницею: LF з  $1210,38 \pm 143,16$  мс<sup>2</sup> до  $1505,49 \pm 138,12$  мс<sup>2</sup>, LFn з  $59,24 \pm 8,29$  % до  $69,15 \pm 9,54$  %, LF/ HF з  $2,48 \pm 0,24$  до  $3,11 \pm 0,29$ . Динаміку LF/ HF у ПЛБ та ІТП в залежності від стажу демонструє рис. 2.

Відповідно даним таблиці спостерігаються зміни показників, що характеризують парасимпатичний тонус, а саме: показник HF у ПЛБ достовірно ( $p < 0,05$ ) зменшується в 1,37 разів з  $528,85 \pm$

47,98 мс<sup>2</sup> в ПГ1 до 385,14 ± 39,04 мс<sup>2</sup> в ПГ4, а показник HFn достовірно ( $p < 0,05$ ) зменшується в 2 рази з 43,15 ± 3,87 % до 19,16 ± 6,93 % по групах стажу відповідно. В контрольній групі також спостерігається зменшення, але недостовірно: HF зменшується з 492,37 ± 43,16 мс<sup>2</sup> до 452,86 ± 40,99 мс<sup>2</sup> відповідно, а HFn зменшується з 40,75 ± 6,54 % до 31,98 ± 4,99 % відповідно.

Отже показники, що свідчать про парасимпатичну активність (RMSSD, pNN50, триангулярний індекс, HF, HFn,), статистично значуще знижуються, а показники, що свідчать про симптоадреналову активність (AMo, IH, LF, LFn) статистично значуще збільшуються зі стажем роботи ПЛБ. Причому така динаміка спостерігається в ПГ2 у ПЛБ на відміну від зазначеної у літературі стабілізації показників ВСР після підліткового віку до кінця другого періоду зрілого віку.

Порівнюючи отримані за допомогою ВСР дані у ПЛБ та ІТП маємо наступне твердження: зі зростанням стажу в основній та контрольній групах відбувається підвищення симпатичного тону, але в контрольній групі цей процес відбувається повільно без різких змін, а в групі ПЛБ зростання різке, причому при аналізі тенденцій найбільший «ривок» приходить на ПГ3, коли відбувається залучення активації більш високих рівней управління, що проявляється у вигляді змін спектрального складу хвиль ритму серця. Симпатична гіперактивація означає зниження порогу електричної нестабільності серця, ризик виникнення аритмій, виникнення та розвиток ГХ, ІХС. Хронічний дістрес на фоні симпатикотону є фактором зниження якості життя та зі збільшенням стажу роботи формує підґрунтя для структурних змін ССС.

Відповідно більш низький тонус симпатичного відділу викликає менше напруження ресурсів організму при навантаженні.

Для виявлення прихованого дисбалансу при проведенні обстеження ВСР була також застосована схема оцінки станів з використанням серії функціональних проб (рахунок у розумі й гіпервентиляція) з визначенням показників VLF.

VLF характеризує вплив вищих вегетативних центрів на серцево-судинний підкірковий центр, відображує стан нейрогуморального й метаболічного рівнів регуляції, більш складні впливи з боку надсегментарного рівня регуляції, оскільки амплітуда VLF тісно пов'язана із психоемоційною й функціональною напругою. VLF може використатися як надійний маркер ступеню зв'язку автономних (сегментарних) рівнів регуляції кровообігу з надсегментарними, у тому числі з гіпофізарно-гіпоталамічним і корковим рівнем.

Зміни VLF при функціональній пробі по групах за стажем роботи ПЛБ вказані в таблиці 5.

При аналізі даних таблиці 5 бачимо, що у ПЛБ та ІТП в ПГ1 має місце однакова реакція на функціональну пробу з адекватним зростанням показника VLF: у ПЛБ — в 1,58 рази, а у ІТП — в 1,73, що вказує на стан оптимальної напруги ре-

Таблиця 5

Зміни VLF при функціональній пробі у ПЛБ та ІТП

Стаж роботи	ПЛБ		ІТП	
	VLF мс <sup>2</sup>	VLF мс <sup>2</sup> при функціональній пробі	VLF мс <sup>2</sup>	VLF мс <sup>2</sup> при функціональній пробі
ПГ1	10851,22 ± 2012,54	17194,41 ± 2067,11	10124,15 ± 2632,09	17558,84 ± 2134,13
ПГ2	11564,35 ± 2132,10	28187,65 ± 6436,97	10987,42 ± 1987,98	16183,63 ± 3112,41
ПГ3	14911,17 ± 2438,77	24773,90 ± 4892,75	11543,64 ± 2247,51	16234,72 ± 3091,11
ПГ4	15187,74 ± 3109,17	13121,86 ± 1865,95	12802,12 ± 2557,85	15109,68 ± 3107,84

гуляторних систем, що необхідно для підтримки активної рівноваги організму із середовищем.

У ПЛБ в ПГ2 відбувається різке зростання показника VLF майже в 2,5 рази з  $11564,35 \pm 2132,10 \text{ мс}^2$  до  $28187,65 \pm 6436,97 \text{ мс}^2$ , що може вказувати на стан вираженої напруги регуляторних систем, коли для адаптації до умов з використанням означених функціональних проб організму потрібні додаткові функціональні резерви. В контрольній групі з тим же стажем показник VLF виріс з  $10987,42 \pm 1987,98 \text{ мс}^2$  до  $16183,63 \pm 3112,41 \text{ мс}^2$ , то ж коефіцієнт зростання незначно знизився і склав 1,47.

В ПГ3 ПЛБ у відповідь на функціональні проби знов-таки мають зростання показника VLF, але менш виражене: з  $14911,17 \pm 2438,77 \text{ мс}^2$  до  $24773,90 \pm 4892,75 \text{ мс}^2$ , що складає різницю в 1,66 разів та вказує на зниження резервів адаптації у порівнянні з ПГ2. В контрольній групі з аналогічним стажем різниця складає в 1,41 рази при зміні показника VLF з  $11543,64 \pm 2247,51 \text{ мс}^2$  до  $16234,72 \pm 3091,11 \text{ мс}^2$ . Отже в обох групах — в основній та контрольній — в ПГ3 відбувається зменшення приросту показника VLF у порівнянні з відповідними ПГ2, але у ПЛБ це зменшення значно виразніше: з коефіцієнта в 2,5 рази до коефіцієнта 1,66, а в контрольній групі з коефіцієнта 1,47 до 1,41. А вже при аналізі ПГ4 в основній групі відмічається навіть зниження показника VLF в 1,16 разів після навантаження з  $15187,74 \pm 3109,17 \text{ мс}^2$  до  $13121,86 \pm 1865,95 \text{ мс}^2$ , що вказує на незначний енергодефіцит, а в ПГ4 в контрольній групі — збільшення показника при навантаженні залишається та змінюється з  $12802,12 \pm 2557,85 \text{ мс}^2$  до  $15109,68 \pm 3107,84 \text{ мс}^2$ , але коефіцієнт зростання стає ще

меншим і складає 1,18. Зміни при функціональній пробі в залежності від стажу демонструє рисунок 3.

Для порівняння динаміки змін VLF при функціональній пробі у порівнянні зі спокоєм в залежності від стажу ПЛБ та ІТП було складено таблицю 6.

Отже в контрольній групі має місце процес звичайних вікових змін з незначним зменшенням приросту на функціональній пробі, в той час як у ПЛБ спочатку різко зростає VLF на фоні гіперадаптаційних процесів, а потім настає етап виснаження резервів адаптації і, нарешті, приходить стадія енергодефіциту. То ж подібна інтерпретація змін VLF при функціональних пробах у ПЛБ з різним стажем роботи визначає стан, пов'язаний з порушенням метаболічних й енергетичних процесів в організмі на фоні стресу та пов'язаний з умовами їх роботи.

Отже, з розвитком донозологічних і преморбідних станів збільшується ступінь електрофізіологічних змін в серцевому м'язі. Про те, що зміни в міокарді можуть бути результатом недостатності регуляторних механізмів, свідчить зрос-



Рис. 3. Зміни VLF при функціональній пробі у порівнянні зі спокоєм в залежності від стажу у ПЛБ та ІТП.

Таблиця 6

Динаміка VLF при функціональній пробі у порівнянні зі спокоєм в залежності від стажу ПЛБ та ІТП

Стаж роботи років	ПЛБ	ІТП
ПГ1	>в 1,58 разів	>в 1,73 разів
ПГ2	>в 2,5 рази	>в 1,47 разів
ПГ3	>в 1,66 разів	>в 1,41 разів
ПГ4	<в 1,16 разів	>в 1,18 разів



тання симпатичної активності, включення в процеси адаптації вищих рівней управління та збільшення централізації управління фізіологічними функціями. Оцінювання ВСР у працівників локомотивних бригад ПЛБ спрямована на діагностику функціональних станів в залежності від стажу роботи. Аналіз ВСР є методом неспецифічної діагностики. Однак, оцінка сукупності показників ВСР дозволяє направити діагностичний пошук у належному напрямку й допомагає уточненню функціонального й прогностичного компонентів щодо стану здоров'я ПЛБ.

#### Висновки:

1. Статистичні показники у ПЛБ, що характеризують парасимпатичний тонус: SDNN, RMSSD, рNN50, триангулярний індекс — зменшені у порівнянні з контрольною групою, що вказує на пригнічення автономності контура регуляції та превалювання центральної регуляції, а показники симпатичного тонусу: АМо та ІН більші за аналогічні в контрольній групі.
2. Отримані дані спектрального аналізу підтверджують превалювання симпатикотонусу у ПЛБ у порівнянні з ІТП.
3. Динаміка статистичних та спектральних показників у ПЛБ свідчить, що зі зростанням стажу відбуваються певні компенсаторно-адаптаційні процеси, які забезпечують напруження функціонування захисних регуляторних систем організму, що проявляється активацією симпатoadреналової системи.
4. При проведенні функціональних проб при аналізі даних зміни показника VLF у ПЛБ відбувається специфічна його динаміка: в ПГ1 наявна ідентична з контрольною групою реакція, в ПГ2 виникає гіперадаптивний стан, а в ПГ3 має місце тенденція до зниження резервів адаптації, а в ПГ4 — виникає незначний енергодефіцит. Подібні зміни VLF у ПЛБ пов'язані з умовами роботи.

#### Література

1. Железнодорожная медицина. Медицинское обследование безопасности движения поездов: Руководство/Под ред. В.М.Сибилева, Ю.Н.Коршунова, А.З.Цфасмана. — М.,1990.
2. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 21 травня 2007 року № 246 «Про затвердження Порядку проведення медичних оглядів працівників певних категорій».
3. Наказ Міністерства транспорту та зв'язку України від 29 квітня 2010 року № 240 «Про затвердження Порядку проведення медичних оглядів працівників певних категорій залізничного транспорту, метрополітенів та підприємств міжгалузевого промислового залізничного транспорту України».
4. Піх Б.П., Думський В.П. Надійність людського чинника як основа безпеки руху// Медицина залізничного транспорту України. — 2004. —№3. —С.60-61.
5. Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование/Л.М.Макаров.- 2-ое изд.-М.: Медпрактика, 2003. — 340 с.
6. Рябыкина Г.В. Анализ variability ритма сердца/ Г.В.Рябыкина, А.В.Соболев//Кардиология.-1996. — №10.- С.87-97.
7. Алейникова Т.В. Variability сердечного ритма (обзор литературы) // Проблемы здоровья и экологии.- 2012. — №1 (31). — С.17-23.

#### References

1. Railway medicine. Medical Examination of Traffic Safety: Manual / Ed. VM Sibileva, Yu.N. Korshunov, A.Z. Tsfasman. — M., 1990.
2. The order of the Ministry of Health of Ukraine for 21 traumas in 2007 № 246 "About the solidification Order of medical examinations of praces of the first categories".
3. The order of the Ministry of Transport and Communications of Ukraine on 29 June 2010 No. 240 "About the solidification of the order of the medical examinations of the first halls of the hall of transport, metropolitenov and pidpnyemstv mizhgaluzevyh promislovogo hallway transport of Ukraine."
4. Pih B.P., Dumsky V.P. Reliability of the human factor as a basis for the safety of traffic // Medicine of railway transport of

- Ukraine. — 2004, No. 3 -С.60-61.
5. Makarov L.M. Holter monitoring / L.M. Makarov.- 2nd ed.-M.: Medpraktika, 2003. — 340 p.
  6. Ryabykina G.V. Analysis of heart rate variability / G.V. Ryabykina, A.V. Sobolev // Cardiology.-1996. — №10.- P.87-97.
  7. Aleynikova TV Heart rate variability (literature review) // Problems of health and ecology.- 2012. — №1 (31). — FROM

### Резюме

#### АНАЛИЗ ДАННЫХ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У РАБОТНИКОВ ЛОКОМОТИВНЫХ БРИГАД В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАЖА РАБОТЫ

*Ткачишина Н.Ю.*

Проведен анализ variability сердечного ритма у 398 работников локомотивных бригад (РЛБ) и 116 инженерно-технических работников УЗ.

Результаты исследования показали, что у РЛБ имеют место компенсаторно-адаптационные процессы, которые по мере увеличения стажа работы определяют напряжение функционирования защитных регуляторных систем организма, проявляющихся активацией симпатoadrenalовой системы.

При проведении функциональных проб при анализе изменений показателя VLF у РЛБ определяется специфическая его динамика: в ПГ1 реакция аналогична таковой в контрольной группе, в ПГ2 регистрируется гиперадаптационное состояние, в ПГ3 — тенденция к снижению резервов адаптации, а в ПГ4 — незначительный энергодефицит. Подобные изменения у РЛБ связаны с условиями работы.

**Ключевые слова:** локомотивные бригады, стаж работы, variability сердечного ритма.

### Summary

#### ANALYSIS OF VARIABILITY DATA OF HEART RHYTHM IN THE WORKERS OF LOCOMOTIVE BRIGADS DEPENDING ON THE EXPERIENCE OF THE WORK

*Tkachyshyna N.Yu.*

The analysis of heart rate variability in 398 workers of locomotive crews (WLC) and 116 engineers and technicians was carried out. The results of the research showed that the WLC has compensatory-adaptation processes, which, as the work period increases, determine the protective function of the body's protective regulatory systems, which are manifested by the activation of the sympathoadrenal system. When carrying out functional tests in the analysis of changes in the VLF index in WLC, its specific dynamics is determined: in SG1, the reaction is analogous to that in the control group; in SG2, the hyper-adaptive state is recorded, in SG3 — the tendency to reduce the adaptation reserves, and in SG4 — a slight energy deficit. Similar changes in the WLC are related to the working conditions.

**Key words:** locomotive teams, work experience, heart rate variability.

*Впервые поступила в редакцию 09.8.2017 г.  
Рекомендована к печати на заседании  
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 615.28:616-006

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГИПЕРТЕРМИЧЕСКОЙ ИЗОЛИРОВАННОЙ ХИМИОПЕРФУЗИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ НЕОПЕРАБЕЛЬНОЙ САРКОМЫ НИЖНЕЙ КОНЕЧНОСТИ

**Чехлов М.В., Максимовский В.Е., Рябоконт А.М., Пыхтеева Е.Д.,  
Босенко К.В., Худякова Н.М., Вододюк В.Ю.**

*Центр реконструктивной и восстановительной медицины ОНМедУ, Одесса*

**Цель работы** – решение клинической задачи перевода в операбельное состояние массивной саркомы мягких тканей с применением гипертермической изолированной химиооперфузии конечности (HILP) мелфаланом (Алкераном) в качестве химиопрепарата с последующим удалением опухоли в процессе органосохраняющей операции. HILP проведена с применением современного оборудования (Performer HT (RAND, Italy), позволяющего проводить гипертермическую химиооперфузию органов брюшной полости, малого таза, грудной клетки и конечностей.

**Результаты:** На первом этапе была проведена гипертермическая изолированная химиооперфузия конечности с неоперабельной саркомой мягких тканей, что привело к значительному уменьшению первоначального размера опухоли. На втором этапе (через 2 месяца) была выполнена циторедукция. Двухэтапная операция позволила избежать ампутации и сохранить опорную функцию конечности.

**Вывод:** Описанный случай успешного применения HILP в Университетской клинике ОНМедУ позволяет рекомендовать метод изолированной гипертермической химиооперфузии для лечения первично неоперабельных сарком конечностей без ампутации.

**Ключевые слова:** саркома мягких тканей конечности, гипертермическая изолированная химиооперфузия, органосберегающая операция

### Введение

Саркомы относятся к наиболее агрессивным и рецидивирующим опухолям, которые часто поражают лиц трудоспособного молодого возраста. Они образуются из разных типов соединительной ткани и отличаются прогрессивным, очень быстрым ростом, частыми рецидивами и неблагоприятным прогнозом, особенно у молодых пациентов, что объясняется ускоренным развитием соединительной и мышечной тканей [1]. Всего известно около 100 разных нозологических вариантов сарком, до 75% которых располагаются в области нижних конечностей. По частоте смертельных исходов саркомы стоят на втором месте после рака. Наиболее распространенным методом лечения сарком мягких тканей и меланомы конечностей является хирургический [2]. В 5-10 % случаев

сарком нельзя достигнуть отрицательного края резекции, и такие пациенты становятся кандидатами на ампутацию, что, однако, не гарантирует увеличение продолжительности жизни [3].

Гипертермическая изолированная химиооперфузия конечности (HILP - hypertermic isolated limb perfusion) - это хирургическая технология, которая за счет отключения конечности от системного кровотока позволяет добиться максимальной концентрации цитостатика в опухоли и субклинических метастазах с минимальной системной токсичностью, что во многих случаях позволяет избежать ампутации, снижая скорость опухолевого роста в 70%, и приводя к полному некрозу опухоли в 30% случаев [4]. HILP с использованием цитостатических агентов в последние годы во многих

странах является стандартом лечения местно-распространённых и нерезектабельных опухолей конечностей, что позволяет сохранить конечность путём перевода опухоли в операбельное состояние, увеличить период до прогрессирования заболевания, облегчить неблагоприятные симптомы со стороны опухоли (изъязвление, кровотечение) [5]. HILP может применяться как в нео- так и в адьювантном режиме [6].

Эффективность HILP определяется возможностью достижения более высоких локальных концентраций цитостатика при его воздействии в условиях локальной гипертермии. Химиотерапевтическим препаратом в лечении сарком мягких тканей с использованием HILP чаще всего является мелфолан [7].

**Цель работы** – решение клинической задачи перевода в операбельное состояние массивной саркомы мягких тканей с применением HILP мелфаланом (Алкраном) в качестве химиопрепарата с последующим удалением опухоли в процессе органосохраняющей операции (т.е. без ампутации конечности). В Украине такие операции ранее не проводились.

**Объекты и методы исследования:**

**Социальная часть:** Пациент С., мужчина 46 лет обратился в клинику с жалобами на увеличение левой голени в в/3 и с/3, боли в левой голени, нарушение опорной функции левой ноги, наличие незаживающих язв в с/3 левой голени после биопсии. В анамнезе занятия борьбой, курение. Масса тела 70 кг, рост 163см.

Со слов пациента образование появилось около 5 лет назад, со временем увеличивалось. За последний год (с мая 2016 г) образование резко увеличилось в размере, за медицинской помощью не обращался. Самостоятельно пациент выполнил МРТ нижних конечностей. На МРТ левой голени от 17.11.16: МР картина объемных образований верхней и средней трети левой голени (гемангиома, ангиосаркома) с вовлечением в процесс малоберцовой кости (рис.1).

Пациент обратился в 11 ГКБ, где была выполнена эксцизионная биопсия опухоли мягких тканей левой голени. ЗГИ №11656-63 от 2.12.16: злокачественная опухоль, однофазная синовиальная саркома. Для уточнения диагноза было рекомендовано проведение иммуногистохимического исследования. ИГХ №10587 от 13.12.2016 г: низкодифференцированная монофазная синовиальная саркома, индекс пролиферативной активности 10%. После биопсии опухоли появились свищевые ходы из которых выделяется серозно-гноенное отделяемое. При осмотре было обнаружено увеличение паховых лимфоузлов слева, пациенту была вы-

муногистохимического исследования. ИГХ №10587 от 13.12.2016 г: низкодифференцированная монофазная синовиальная саркома, индекс пролиферативной активности 10%. После биопсии опухоли появились свищевые ходы из которых выделяется серозно-гноенное отделяемое. При осмотре было обнаружено увеличение паховых лимфоузлов слева, пациенту была вы-



Рис. 1. МР картина объемных образований верхней и средней трети левой голени (гемангиома, ангиосаркома) с вовлечением в процесс малоберцовой кости



полнена КТ ОМТ: КТ-картина левосторонней паховой и наружной подвздошной лимфаденопатии. Парааортальные и паракавальные лимфоузлы не увеличены. Была выполнена пункционная биопсия лимфоузлов: ЗЦИ пунктата л/у паховой области слева – гиперплазия лимфоидной ткани.

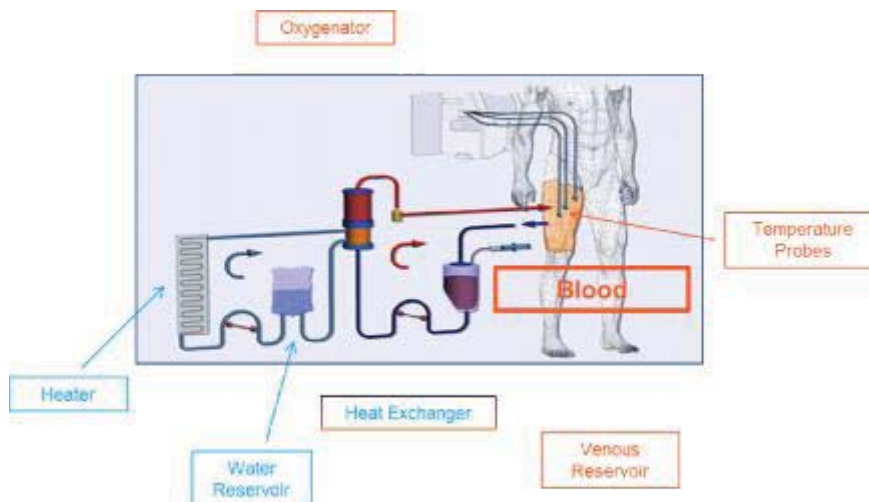


Рис.2. Схема проведения HILP нижней конечности при саркоме мягких тканей

В 11 ГКБ опухоль была признана неоперабельной из-за большого размера, вовлеченности магистральных сосудов, расположения и гистологического строения, в связи с чем пациенту было предложено проведение ампутации конечности, от которой пациент категорически отказался. При консультации в областной больнице диагноз был подтвержден и повторно была предложена ампутация.

Пациент обратился за консультацией в Университетскую клинику Одесского национального медицинского университета. При осмотре было обнаружено увеличение левой голени в объеме за счет плотного опухолевого образования, в с\3 голени были свищевые ходы, из которых выделялось серозно-гнойное отделяемое.

Пациенту было предложено проведение гипертермической изолированной перфузии конечности (HILP) для достижения регрессии опухоли и перевода ее в операбельное состояние.

Пациент был проконсультирован химиотерапевтом, онкологом, сосудистым хирургом, анестезиологом, была выполнена гемостазиограмма. Пациент был предупрежден о возможных рисках (тромбоз, эмболия, кровотечение, почечная недостаточность, апластическая ане-

мия) и проинформирован о возможной ампутации нижней конечности в случае возникновения осложнений.

Перфузия выполнялась при помощи аппарата Performer HT (RAND, Italy).

Схема проведения HILP представлена на рис. 2.

После стандартной предоперационной подготовки пациенту была выполнена гипертермическая изолированная химиоперфузия с Алкераном (130 мг). Расчет дозы химиопрепарата проводился из расчета 13 мг/л объема конечности по данным ПЭТ-КТ.

Для проведения перфузии был приглашен перфузиолог компании RAND (Италия).

Процедура включает в себя ряд последовательных этапов:

1. Выделение магистральных артерии и вены.
2. Канюлирование артерии и вены.
3. Сбор аппарата Performer HT.
4. Расчет дозы Мелфолана (Алкерана).
5. Введение препарата в систему циркуляции Performer HT.
6. Введение гепарина в систему циркуляции.
7. Проведение гипертермической перфузии
8. Промывание конечности от химиоп-

репарата.

9. Деканюлизиация артерии и вены.
10. Ушивание артерии и вены.

Во время всей процедуры, для предотвращения возможных тромбозов, пациенту вводится гепарин в несколько приемов: на разрез и в систему циркуляции аппарата. Процедура проводилась в течение 60 мин при температуре перфузата 43°C, температура в опухоли составляла 39°C.

#### Результаты и их обсуждение

После операции пациент был переведен в ОАРИТ под наблюдение дежурного персонала.

В раннем послеоперационном периоде пациент получал антибиотикотерапию (Цефтриаксон 1 г в/в струйно 2 р/д), десенсебилизирующую терапию (Дексаметазон 4 мг в/в струйно 3 р/д), антиэметическую терапию (Осетрон 8 мг при тошноте, рвоте) и антикоагулянтную терапию (Ксарелто 10 мг 1 р/д), противовоспалительную и анальгезирующую терапию (Инфулган 100 мл 2 р/д, Анальгин 2,0 мл в/в струйно при боли).

В позднем послеоперационном периоде пациент обратился жалобами на отечность конечности, наличие пигментации и отсутствие роста волос на конечности. Для опровержения возможности тромбоза, пациенту была выполнена УЗДГ вен нижних конечностей, сосуды проходимы, отмечался лимфостаз. Пациенту был назначен Дексаметазон 4 мг х 3 р/д, продолжен прием Ксарелто 10 мг 1 р/д.

На фоне проведенного лечения отечность умень-

шилась, но пигментация сохранилась.

Через 2 месяца после проведенной процедуры у пациента отмечалось уменьшение голени в объеме, свищевые ходы значительно уменьшились в размере, прекратилось выделение серозно-гнойного отделяемого.

Пациент выполнил КТ нижних конечностей: На КТ от 10.03.2017 г. - опухоль мягких тканей левой голени значительно уменьшилась в размерах (рис. 3)

Пациент был повторно осмотрен онкохирургом, сосудистым хирургом, травматологом. Было принято решение о выполнении максимально возможной циторедукции.

Пациент был подготовлен к операции. Предупрежден о возможной ампутации, риске кровотечения, взято согласие на анестезию и операцию, было заготовлено по одному гемокону свежезамороженной плазмы и эритроцитарной массы.

Операция выполнялась под общей анестезией по принципам абластики и антибластики. При ревизии было обнаружено: сосуды частично склерозированы, ткани рубцово изменены, по латеральной поверхности голени определяется опухолевидное образование до



Рис.3. Изменение размеров опухоли мягких тканей левой голени по данным КТ через 2 месяца после HILP.

9,3x3,4x3,7 см расположенное между малоберцовой и большеберцовой костями, по передней поверхности голени определяется аналогичное образование до 3x3,5x9 см, желтоватого цвета, аморфное, без четких границ. Было выполнено иссечение свищевых ходов, удаление саркомы мягких тканей левой голени с максимальным сохранением сосудов, был пересечен малоберцовый нерв, который был вовлечен в опухоль, резекция малоберцовой кости.

Рана послойно ушита. Из-за высокого натяжения кожи в области передней поверхности голени, было принято решение о частичном неушивании раны латеральной поверхности голени, для ослабления натяжения кожи.

После операции пациент был переведен в ОАРИТ. Ранний послеоперационный период прошел без осложнений. Пациент получал антибактериальную, противовоспалительную и антикоагулянтную терапию. Конечность отечна, функционирует. Для предотвращения контрактур коленного сустава с пациентом проводит занятия физиотерапевт. Кожный дефект гранулирует, для улучшения заживления используются мазевые повязки и сетка Branolind.

В настоящий момент состояние пациента удовлетворительное, рана заживает вторичным натяжением, жалоб не предъявляет.

### Вывод

Применением NILP на первом этапе позволило значительно уменьшить первоначальные размеры опухоли и перевести саркому в операбельное состояние, после чего была выполнена циторедукция. Проведенная двухэтапная операция позволила избежать ампутации и сохранить опорную функцию конечности. Описанный случай успешного применения NILP в Университетской клинике ОНМедУ позволяет рекомендовать метод изолированной гипертермической химиоперфузии для лечения первично неоперабельных сарком конечностей без

ампутации.

### Литература

1. Shukla N.K., Deo S.V.S. (2011) Soft tissue sarcoma — review of experience at a Tertiary Care Cancer Centre. *Indian J. Surg. Oncol.*, 2 (4): 309–312.
2. Остафійчук В.В., Коровін С.І., Палівець А.Ю. та інш. (2017) Саркоми м'яких тканин: діагностика та лікування. *Клінічна онкологія*; 1(25): 21–25
3. Stojadinovic A., Leung D.H., Hoos A., Jaques D.P., Lewis J.J., Brennan M.F. (2002) Analysis of the prognostic significance of microscopic margins in 2084 localized primary adult soft tissue sarcomas. *Ann Surg*;235: 424–434.
4. Rastrelli M., Tropea S., Basso U., Roma A., Maruzzo M., Rossi C.R. (2014) Soft tissue limb and trunk sarcomas: diagnosis, treatment and follow-up. *Anticancer Res*; 34: 5251–5262.
5. Гафтон Г.И., Пхакадзе Н.Р., Сенчик К.Ю., Гельфонд В.М. (2004) Перспективные методы терапии больных саркомы мягких тканей конечности (изолированная регионарная перфузия, локальная гипертермия). *Практическая онкология*; 5(4): 276–284.
6. DeLaney T.F., Spiro I.J., Suit HD et al. (2003) Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for large extremity soft-tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 56 (4): 1117–1127.
7. Тришкин В.А., Гафтон Г.И., Канаев С.В., Тришкина Е.В., Ильин Н.В., Ергян С.М. (2009) Оценка эффективности комбинированного лечения больных первичными саркомы мягких тканей конечностей, подвергшихся сберегательным операциям. *Вопросы онкологии*; 55 (6): 722–726.

### References

1. Shukla N.K., Deo S.V.S. (2011) Soft tissue sarcoma — review of experience at a Tertiary Care Cancer Centre. *Indian J. Surg. Oncol.*, 2 (4): 309–312.
2. Ostafiychuk VV, Korovin SI, Palivetz AYU. and so on. (2017) Soft tissue sarcoma: diagnosis and treatment. *Clinical Oncology*; 1 (25): 21–25
3. Stojadinovic A., Leung D.H., Hoos A., Jaques D.P., Lewis J.J., Brennan M.F. (2002) Analysis of the prognostic significance of microscopic margins in 2084 localized primary adult soft tissue sarcomas. *Ann Surg*;235: 424–434.

4. Rastrelli M., Tropea S., Basso U., Roma A., Maruzzo M., Rossi C.R. (2014) Soft tissue limb and trunk sarcomas: diagnosis, treatment and follow-up. *Anticancer Res*; 34: 5251–5262.
5. Gafton GI, Pkhakadze NR, Senchik K.Yu., Gelfond VM (2004) Perspective methods of therapy for patients with soft tissue sarcomas of the limb (isolated regional perfusion, local hyperthermia). *Practical oncology*; 5 (4): 276-284.
6. DeLaney T.F., Spiro I.J., Suit HD et al. (2003) Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for large extremity soft-tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 56 (4): 1117–1127.
7. Trishkin VA, Gafton GI, Kanaev SV, Trishkina EV, Ilyin NV, Ergnyan S.M. (2009) Evaluation of the effectiveness of combined treatment of patients with primary soft tissue sarcomas of extremities exposed to savings operations. *Oncology issues*; 55 (6): 722-726

#### Резюме

ВИКОРИСТАННЯ ГІПЕРТЕРМІЧНОЇ ІЗОЛЬОВАНОЇ ХІМІОПЕРФУЗІЇ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ НЕОПЕРАБЕЛЬНОЇ САРКОМИ НИЖНЬОЇ КІНЦІВКИ

*Чехлов М.В., Максимовський В.Є., Рябоконт А.М., Пихтєєва О.Д., Босенко К.В., Худякова Н.М., Вододюк В.Ю.*

**Мета роботи** - рішення клінічного завдання переведення в операбельний стан масивної саркоми м'яких тканин із застосуванням гіпертермічної ізольованої хіміоперфузії кінцівки (HILP) мелфаланом (Алкераном) з подальшим видаленням пухлини в процесі органозберігаючої операції.

**Результати:** була проведена двоетапна операція із застосуванням HILP (на першому етапі), що дозволило значно зменшити початкові розміри пухлини і перевести саркому в операбельний стан, після чого була виконана циторедукція. Двоетапна операція дозволила уникнути ампутації і зберегти опорну функцію кінцівки.

**Висновок:** Описаний випадок успішного застосування HILP в Університетській клініці ОНМедУ дозволяє реко-

мендувати метод ізольованої гіпертермічної хіміоперфузії для лікування первинно неоперабельних сарком кінцівок без ампутації.

**Ключові слова:** саркома м'яких тканин кінцівки, гіпертермічна ізольована хіміоперфузія, органозберігаюча операція

#### Summary

USING HYPERTERMIC ISOLATED LIMB PERFUSION IN SURGERY OF UNRESECTABLE SARCOMA OF LOWER LIMB

*Chekhlov M.V., Maksimovsky V.E., Ryabokon A.M., Pykhtieieva E.D., Bosenko K.V., Khudyakova N.M., Vodyodyuk V.Yu.*

The aim of the work is to solve the clinical problem of transferring into the resectable state of massive soft tissue sarcoma with the use of hyperthermic isolated limb chemo perfusion (HILP) by melphalan (Alkeran) as a chemotherapy with the subsequent removal of the tumor during the organ-saving operation. HILP was carried out using .

Results: a two-stage operation was performed with the use of HILP (in the first stage), which significantly reduced the initial tumor size and transferred the sarcoma to an operable state, after which cytoreduction was performed. Two-stage operation allowed avoiding amputation and maintaining the supporting function of the limb.

Conclusion: The described case of successful application of YILP in the University Clinic of medical university allows us to recommend a method of isolated hyperthermic chemo-perfusion for the treatment of primarily inoperable sarcomas of limbs without amputation.

**Key words:** soft tissue sarcoma of limb, hypertermic isolated limb perfusion, organosaving surgery

*Впервые поступила в редакцию 20.04.2017 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*



УДК 616-006-036.66-053.4-071: 4-071: 616-036.82: 615.838

## ПОРІВНЯЛЬНА КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІТЕЙ У РІЗНІ ПЕРІОДИ РЕМІСІЇ ОНКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ В УМОВАХ САНАТОРНО-КУРОРТНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ У СУПРОВОДІ БАТЬКІВ

**Шаповалова Г.А.**

*ДУ «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології МОЗ України», м. Одеса*

**Актуальність** роботи обумовлена необхідністю оцінки показників здоров'я дітей у стані ремісії онкологічних захворювань на етапах санаторно-курортної реабілітації.

**Методи дослідження:** загальне клінічне обстеження, інструментальні дослідження головного мозку.

**Результати.** У санаторії для дітей у супроводі батьків обстежено 384 дитини. Аналіз структури розподілу обстежених хворих дітей за віком та статтю показав перевагу хлопчиків над дівчатками (у 1,75 рази) та віку від 6-7 до 14-15 років (86,5 %). Домінуючою патологією серед обстежених дітей був гострий лімфобластний лейкоз: 53,1 % дітей (110 осіб) у ремісії ОЗ до 5 років та 42,9 % дітей (76 осіб) у ремісії після 5 років. В структурі супутніх захворювань у дітей в ремісії ОЗ до та після 5 років переважали захворювання органів травлення (53,1 та 63 % відповідно); верхніх дихальних шляхів (31,0 та 31,0 %), центральної та периферичної нервової системи (22,2 та 32,7 %), опорно-рухового апарату (21,7 та 30,5 %), кардіоваскулярної системи (19,9 та 33,9 %). Поліморфність скарг обстежених дітей полягала у різних проявах астено-невротичного, диспепсичного та больового синдромів, що обумовлює необхідність диференційного та індивідуального підходів до призначення санаторно-курортного лікування. У обстежених дітей виявлені виражені функціональні порушення нервової системи (лікворо-, гемодинаміки, електрогенезу головного мозку), що вимагає додаткової саногенетичної корекції. У зв'язку із цим, до базового комплексу реабілітації залежно від клінічних проявів захворювання та нейрофункціональних порушень слід вважати за необхідне диференційоване призначення водолікування (ванни, душі), електросонотерапії, магнітотерапії.

**Висновок.** Із збільшенням строку ремісії ОЗ відсоток супутніх захворювань у дітей зростає, що свідчить про необхідність диференційованого підходу до санаторно-курортної реабілітації з урахуванням ступеню обтяженості основного захворювання — онкологічної патології.

**Ключові слова:** діти, онкологічні захворювання, супутня патологія, санаторно-курортна реабілітація.

### Вступ

Однією з особливостей стану здоров'я дітей після радикального лікування онкологічних захворювань (ОЗ) є наявність супутньої патології, нерідко із хронічною течією процесу. Крім того, не слід виключати наявність хронічних вогнищ інфекції у більшості дітей. До особливостей загального самопочуття хворих відносяться зміни психоемоційного настрою, соціальна дезадаптація в дитячому колективі, обмеження фізичних нагру-

зок. В ряді наукових досліджень обґрунтована доцільність використання санаторно-курортної реабілітації онкохворих дітей [1-4].

### Мета дослідження.

Порівняльна клінічна характеристика дітей у різні періоди ремісії онкологічних захворювань в умовах санаторно-курортної реабілітації у супроводі батьків.

### Матеріали та методи

Фрагмент алгоритму обстеження

дітей з ОЗ на етапі реабілітації в умовах санаторію для дітей у супроводі батьків м. Одеса включав наступне:

- загальне клінічне обстеження (анамнез хвороби, наявність супутньої патології, скарги, клінічний огляд), оцінка неврологічного статусу;
- інструментальні дослідження: електроенцефалографія (ЕЕГ) — оцінка біоелектричної активності головного мозку; ехоенцефалографія (ЕхоЕГ) — оцінка ліквородинаміки; ультразвукова доплерографія (УЗДГ) — оцінка мозкового кровообігу [6].

### Результати та їх обговорення

На санаторно-курортному лікуванні (СКЛ) у санаторії для дітей у супроводі батьків ім. В.П. Чкалова (м. Одеса) знахо-

дились 384 дитини у супроводі батьків, серед яких 207 дитин (53,9 %) у стані ремісії ОЗ до 5 років, 177 дітей (46,1 %) у стані ремісії більше 5 років. Серед них 232 хлопчика (60,4 %) (125 і 107 відповідно) та 152 дівчинки (39,6 %) (82 та 70 відповідно), серед яких більшість дітей була віком від 6-7 до 14-15 років (табл. 1)

Серед 384 дітей 101 дитина знаходилась на повторних курсах СКЛ, серед яких 77 на другому, 16 на третьому, 8 на четвертому курсі СКЛ.

Клінічні діагнози ОЗ у дітей у різні періоди ремісії (до та після 5 років) представлені у табл. 2, 3.

Звертає увагу суттєве домінування гострого лімфобластного лейкозу: 53,1 % дітей (110 осіб) у ремісії ОЗ до 5 років (табл. 2) та 42,9 % дітей (76 осіб) у ремісії після 5 років.

Порівняльна характеристика супутніх захворювань у 384 дітей у різні періоди (до 5 років та більше 5 років) ремісії ОЗ представлена у табл. 4.

Як видно із представлених даних, переважали захворювання органів травлення (53,1 та 63 % відповідно); верхніх дихальних шляхів (31,0 та 31,0 %), центральної та периферичної нервової системи (22,2 та 32,7 %), опорно-рухового апарату (21,7 та 30,5 %), кардіо-васкулярної системи (19,9 та 33,9 %). Захворювання ендокринної та сечовивідної систем реєструвались відносно рідше.

Характеристика обстежених хворих дітей за віком та статтю

Осіб	Вік, роки							Стать	
	2-5	6-7	8-9	10-11	12-13	14-15	16-17	хлопчики	дівчатка
Абсолютна кількість	38	64	74	74	63	57	14	232	152
%	9,9	16,7	19,3	19,3	16,4	14,8	3,6	60,4	39,6

Таблиця 1

Клінічні діагнози у дітей у стані ремісії ОЗ до 5 років

Нозологічні форми захворювань	осіб	%
Гострий лімфобластний лейкоз	110	53,1
Лімфома Беркіта	11	5,3
Лімфогранулематоз	9	4,3
Гістіоцитоз клітин Лангерганса	2	1,0
Мієлоїдний лейкоз	1	0,5
Пухлина Вільмса	10	4,8
Нефробластома	16	7,7
Пухлини мозку	17	8,2
Нейробластоми різних локалізацій	10	4,8
Рабдоміосаркоми різних локалізацій	7	3,4
Дерматосаркома	1	0,5
Агресивний фіброматоз	1	0,5
Ретинобластома	3	1,4
Пухлина волосистої частини голови	1	0,5
Саркома Юінга	1	0,5
Карцинома щитовидної залози	1	0,5
Тератобластома крижово-куприкової зони	1	0,5
Аденоматозний поліп	1	0,5
Імуна тромбоцитопенія	1	0,5
Арохноїдальна кіста скроневої області	1	0,5
Вроджена нейтропенія	1	0,5
Набута гемолітична анемія Еванса-Фішера	1	0,5
Всього	207	100

Таблиця 2

Таблиця 3 червоний дермографізм у 18 %).

Клінічні діагнози дітей у стані ремісії у ремісії ОЗ більше 5 років

Нозологічні форми захворювань	осіб	%
Гострий лімфобластний лейкоз	76	42,9
Лімфома Беркіта	10	5,6
Гістіоцитоз клітин Лангерганса	12	6,8
Лімфогранулематоз	9	5,1
Пухлина Вільмса	3	1,7
Нефробластома	20	11,3
Ретінобластома	12	6,8
Пухлини головного мозку	7	3,9
Пухлини спинного мозку	6	3,4
Гангліонейробластоми різних локалізацій	5	2,8
Гепатоцелюлярний рак	2	1,1
Ангіофіброма шлунку	1	0,6
Саркоми м'яких тканин	3	1,7
Саркома Юінга	1	0,6
Карцинома шийки матки	1	0,6
Пухлина яєчника	3	1,7
Мезотеліома легенів	1	0,6
Хронічний лейкопроліферативний синдром	1	0,6
Нейрофіброматоз	1	0,6
Тератома крижово-куприкової кістки, середостіння	3	1,7
Всього	177	100

За даними ЕЕГ у 55,6 % дітей виявлені легко виражені порушення електрогенеза головного мозку, у 27,8 % — помірно виражені, а у 16,7 % — реєструвався нормальний електрогенез головного мозку. На фоні порушень електрогенезу зазначалося наявність дисфункції діенцефальних структур у 11,1 % обстежених, і, в рівній кількості випадків — мезенцефальних, нижньос-

товбурових і підкіркових структур головного мозку (5,6 % дітей). Функціональна активність кори у 33,3 % дітей була ослаблена, у 27,8 % — посилена, в межах норми — у 38,9 %. У 72,2 % дітей на ЕЕГ не відзначалося стійкої локальної патології, а у 27,9 % дітей реєструвалося подразнення в лобово-скронево-центральної області — 1 дитина, тим'яної області — 1 дитина, і в інших відділах головного мозку — 3 дитини. У 94,4 % дітей типова епіактивність не виявлялася, у 5,6 % дітей реєструвалося її наявність (індекс епіактивності — 5—25 %).

За даними ЕхоЕГ дислокації серединних структур мозку у жодного з обстежуваних дітей не виявлено. При оцінці параметрів шлуночкової системи розширення 3-го шлуночка реєструвалося лише у 1 дитини. Індекс пульсації був підвищений у 23,5 % дітей. Додаткові Ехо-сигнали візуалізувалися у 35,3 % дітей. Аналіз отриманих результатів показує, що приграничні з нормою показники ліквородинамики мали місце у 58,8 % дітей, легко-виражений гіпертензійно-нормоцефальний синдром — у 29,4 %, легко-виражений гіпертензійно-гідроце-

Аналіз отриманих даних показує, що із збільшенням строку ремісії відсоток супутніх захворювань не тільки не зменшується, а, навпаки, зростає.

Найчастішими скаргами на функціональний стан дітей були слабкість, швидка стомлюваність, поганий апетит, порушення уваги, тривожність, тахікардія, холодні та вологі лодоні, метеоризми, закрепи, біль у правому підбер'ї (табл. 4).

У дітей при неврологічному обстеженні виявляли скарги на головні болі локального та дифузного характеру, які виникали після перевтоми або зміни погоди, запаморочення, підвищену стомлюваність і дратівливість, порушення формули сну, пітливість кистей рук, боязнь темряви, заїкання, тики.

При оцінці неврологічного статусу з боку черепно-мозкових нервів патології не виявлялося, сухожильні і періостальні рефлекси жваві у 30 %, в позі Ромберга тремор вік у 42 %, дифузне похитування у 38,7 %, виражені вегетативні стигми у 72 % дітей (мармуровість шкірних покривів у 47 %, акрогідроз у 32 %, стійкий

Порівняльна характеристика супутніх захворювань у 384 дітей у різні періоди (до 5 років та більше 5 років) ремісії ОЗ

Нозологічні форми захворювань та патологічні прояви	Ремісія до 5 років, 198 дітей		Ремісія більше 5 років, 168 дітей	
	Абсолютна кількість дітей	%	Абсолютна кількість дітей	%
Захворювання органів травлення	110	53,1	107	60,3
Захворювання кардіо-васкулярної системи	41	19,9	60	33,9
Захворювання опорно-рухового апарату	45	21,7	54	30,5
Захворювання верхніх дихальних шляхів	62	31,0	55	31
Захворювання органів дихання	4	2,0	5	2,9
Захворювання шкіри	8	3,9	11	6,3
Захворювання центральної та периферичної нервової системи	46	22,2	58	32,7
Захворювання сечовивідної системи	9	4,5	11	6,3
Захворювання органів зору	5	2,5	3	1,8
Захворювання ендокринної системи	19	9,3	14	7,9
Вірусосоєство Ештейн Бара, цитомегаловірус	2	1	-	-

Таблиця 4

норми у 75 % дітей, без асиметрії сторін у 87,5 %, гіпоперфузія — у 12,5 %, гіперперфузія — також у 12,5 % дітей. Встановлено порушення гемодинаміки у вертебро-базиллярному басейні (ВББ) у вигляді гіперперфузії у 56,3 %; з вираженою асиметрією кровотоку у 50 % дітей, кровотік в межах вікової норми у 43,7 %. При проведенні ротаційних проб констатовано наступне: резерв кровотоку зліва достатній у 18,8 % дітей, знижений у 81,2 %; резерв кровотоку зправа достатній у 25 %, знижений у 68,8 %, підвищений у 6,2 %. Вилізієве коло не замкнуте у 87,5 %, замкнуте (при проведенні компресійних проб анатомо-функціональний стан сполучних артерій добрий) у 12,5 %. Церебральна ангіодістонія відзначена у 68,8 % дітей. Кровоток по церебральних артеріях в межах вікової норми у 31,3 %, гіперперфузія у 12,5 % і гіпоперфузія у 56,3 %. Переважає асиметрія кровотоку у 75,8 % дітей. Адаптаційні можливості апарату ауторегуляції мозкового кровотоку (реакція на гіпервентиляцію і затримку дихання) задовільні у 43,7 % дітей, знижені у 56,3 %. Венозна дісгемія відзначалася у 93,8 % дітей. Дисциркуляція по очним

Характер скарг у дітей у різні періоди ремісії онкологічних захворювань, які знаходились на реабілітації

Таблиця 5

Скарги	Онкогематологічні, n = 240		Солідні пухлини, n = 144		Загальна група, n = 384	
	осіб	%	осіб	%	осіб	%
Астеноневротичний синдром						
Слабкість, швидка стомлюваність	95	39,6	44	30,5	139	36,2
Тривожність	46	19,2	28	19,4	74	19,3
Лабільність настрою, пригніченість	40	16,7	22	15,2	62	16,1
Поганий апетит	88	36,7	20	13,8	108	28,1
Дратівливість	52	21,7	17	11,8	69	17,9
Порушення сну	20	8,3	15	10,4	35	9,1
Порушення уваги	43	17,9	25	17,4	68	17,7
Головні болі	36	15	21	14,6	47	12,2
Запаморочення, нестерпність транспорту, духоти	16	6,7	8	5,5	24	6,25
Холодні та вологі долоні	57	23,7	27	18,7	84	21,9
Короткочасні болі в області серця	24	10	8	5,5	32	8,3
Тахікардія	70	29,2	25	17,4	95	24,7
Диспепсичний синдром						
Нудота	26	10,8	16	11,1	42	10,9
Сухість та гіркота у роті	18	7,5	10	6,9	28	7,3
Відрижка	24	10	18	12,5	42	10,9
Метеоризм	43	17,9	26	18,0	69	17,9
Закрепи	47	19,5	21	14,6	68	17,7
Больовий синдром						
Болі в правому підбер'ї	46	19,2	23	15,9	69	17,9
Болі в епігастрію	37	15,4	12	8,3	49	12,8
Болі коло пупка	37	15,4	12	8,3	49	12,8
Болі в суглобах	18	7,5	10	6,9	28	7,3

фальний синдром — у 11,8 %.

За даними УЗДГ виявлено, що кровотік по сонних артеріях в межах вікової

норми задовільні у 43,7 % дітей, знижені у 56,3 %. Венозна дісгемія відзначалася у 93,8 % дітей. Дисциркуляція по очним



венам у 62,5 %, яремним у 81,3 %, прямому синусу у 93,8 %, по хребетному венозному сплетінню у 43,7 %. Венозний застій 1—2 ступеня реєструвався у 25 %, 2—3 ступеня — у 25 %, 3 ступеня у 12,5 %. Явища внутрішньочерепної гіпертензії, зумовлені порушенням венозного відтоку, відзначалися у 93,8 % дітей, в тому числі виражені у 33,3 % дітей.

Отримані дані певною мірою співпадають із результатами, наведеними у роботі [6]: у періоді ремісії онкологічних захворювань дітей, які знаходились на санаторно-курортному етапі реабілітації, за оцінкою клініко-функціональних показників визначено скарги астеноневротичного напрямку (58,3 %), зміщення вегетативного балансу (87 %), психоемоційну лабільність, прояви тривоги (63 %) та фобії (100 %), зниження якості життя за фізичною, психологічною та соціальною складовою.

#### Висновки

1. Аналіз структури розподілу обстежених хворих дітей за віком та статтю показав превалювання хлопчиків над дівчатками (у 1,75 рази) та віку від 6-7 до 14-15 років (86,5 %).
2. Домінуючою патологією серед обстежених дітей був гострий лімфобластний лейкоз 53,1 % дітей (110 осіб) у ремісії ОЗ до 5 років та 42,9 % дітей (76 осіб) у ремісії після 5 років.
3. В структурі супутніх захворювань у дітей в ремісії ОЗ до та після 5 років переважали захворювання органів травлення (53,1 та 63 % відповідно); верхніх дихальних шляхів (31,0 та 31,0 %), центральної та периферичної нервової системи (22,2 та 32,7 %), опорно-рухового апарату (21,7 та 30,5 %), кардіоваскулярної системи (19,9 та 33,9 %).
3. Поліморфність скарг обстежених дітей полягала у різних проявах астеноневротичного, диспепсичного та больового синдромів, що обумовлює необхідність диференційного та індивідуального підходів до призначення сантарно-курортного лікування.

4. У обстежених дітей виявлені виражені функціональні порушення нервової системи (лікворо-, гемодинаміки, електрогенезу головного мозку), що вимагає додаткової саногенетичної корекції. У зв'язку із цим, до базового комплексу реабілітації залежно від клінічних проявів захворювання та нейрофункціональних порушень слід вважати за необхідне диференційоване призначення водолікування (ванни, душі), електросонотерапії (частотний діапазон, тривалість впливу), магнітотерапії.
5. Аналіз отриманих даних свідчить про необхідність диференційного підходу до санаторно-курортної реабілітації з урахуванням наявності супутньої патології та ступеню обтяженості основного захворювання — онкологічної патології.

#### Література

1. Каладзе Н.Н. Особенности реабилитации детей с онкогематологической патологией / Н.Н. Каладзе, И.В. Кармазина, Е.М. Мельцева // Вестник физиотерапии и курортологии. — 2011. — №4. — С. 47 — 57.
2. Кузнецова Г.В. Реабилитация детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями в условиях санатория Приморья // Автореф. дисс. канд. мед. наук. — Владивосток. — 2005. — 24 с.
3. Лагунова Н.В. Патогенетичне обґрунтування санаторно-курортної реабілітації дітей з онкогематологічними захворюваннями // Автореф. дисс. докт. мед. наук. — С. — 2005. — 38 с.
4. Ткаченко И.В. Состояние здоровья детей и подростков, излеченных от онкогематологических заболеваний // Автореф. дисс. докт. мед. наук. — М. — 2009. — 57 с.
5. Реабілітація дітей із онкогематологічними захворюваннями в санаторно-курортних умовах. Посібник / За ред. К.Д. Бабова, В.О. Поберської // Одеса, Optimum. — 2010. — 160 с.
6. Санаторно-курортний комплекс реабілітації дітей з психовегетативними синдромами після завершення спеціального лікування онкологічних захворювань / Р.О. Моїсеєнко, К.Д. Бабов, В.О. По-

берська [та ін.] // Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія. — 2011. — №3. — С. 7 — 10.

### References

1. Kaladze NN. et al. Features of rehabilitation of the children with oncolohematological pathology // Herald for Physiotherapy and Balneology. — 2011. — №4. — P. 47 — 57 (Rus.).
2. Kuznetsova GV. Rehabilitation of children with oncological and hematological diseases at the conditions of sanatorium in Primorye // Synopsis of a candidate thesis on medicine. — Vladivostok. — 2005. — 24 p. (Rus.)
3. Lagunova NV. Pathogenic substantiation of sanatorium-and-resort rehabilitation of children with oncohematological pathology // Synopsis of a candidate thesis on medicine. — Simpheropol. — 2005. — 38 p. (Ukr.)
4. Tkachenko IV. State of health of children and teen-agers cured from oncohematological pathology // Synopsis of a doctorial thesis on medicine. — Moscow. — 2009. — 57 p. (Rus.)
5. Rehabilitation of children with oncohematological diseases at the conditions of sanatorium-and-resort. Manual / Ed. KD Babov, et al. — Odessa: Optimum, 2010. — 160 p. (Ukr.)
6. Sanatory-and-resort complex for rehabilitation of children with psychovegetative syndromes after special treatment of oncological diseases / P.O. Moiseyenko, K.D. Babov, et al. // Medical rehabiliatation, balneology and physiotherapy. — 2011. — №3. — p. 7 — 10 (Ukr.)

### Резюме

СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ  
ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ В  
РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ РЕМИССИИ  
ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В  
УСЛОВИЯХ САНАТОРНО-КУРОРТНОЙ  
РЕАБИЛИТАЦИИ В СОПРОВОЖДЕНИИ  
РОДИТЕЛЕЙ

*Шаповалова А.А.*

**Актуальность** работы обусловлена необходимостью оценки показателей здоровья детей в состоянии ремиссии онкологических заболеваний на этапах санаторно-курортной реабилитации.

**Методы исследования:** общее клиническое обследование, инструментальные исследования головного мозга.

**Результаты.** В санатории для детей в сопровождении родителей обследованы 384 ребенка. Анализ структуры распределения обследованных больных детей по возрасту и полу показал превалирование мальчиков над девочками (в 1,75 раза) и возраста от 6-7 до 14-15 лет (86,5 %). Доминирующей патологией среди обследованных детей был острый лимфобластный лейкоз: 53,1 % детей (110) в ремиссии ОЗ до 5 лет и 42,9 % детей (76) в ремиссии после 5 лет. В структуре сопутствующих заболеваний у детей в ремиссии ОЗ до и после 5 лет преобладали заболевание органов пищеварения (53,1 и 63 % соответственно); верхних дыхательных путей (31,0 и 31,0 %), центральной и периферической нервной системы (22,2 и 32,7 %), опорно-двигательного аппарата (21,7 и 30,5 %), сердечно-сосудистой системы (19,9 и 33,9 %). Полиморфность жалоб обследованных детей состояла в различных проявлениях астеноневротического, диспепсического и болевого синдромов, что обуславливает необходимость дифференцированного и индивидуального подходов к назначению сантарно-курортного лечения. У обследованных детей выявлены выраженные функциональные нарушения нервной системы (ликворо- и гемодинамики, электрогенеза головного мозга), что требует дополнительной саногенетической коррекции. В связи с этим, к базовому комплексу реабилитации в зависимости от клинических проявлений заболевания и нейрофункциональных нарушений следует считать необходимым дифференцированное назначение водолечения (ванны, души), электросонотерапии, магнитотерапии.

**Вывод.** С увеличением срока ремиссии ОЗ процент сопутствующих заболеваний у детей возрастает, что свидетельствует о необходимости дифференцированного подхода к санаторно-курортной реабилитации с учетом степени отягощения основного заболевания — онкологической патологии.

**Ключевые слова:** дети, онкологиче-

ческие заболевания, сопутствующая патология, санаторно-курортная реабилитация.

**Summary**

COMPARATIVE CLINICAL CHARACTERISTICS OF THE CHILDREN AT DIFFERENT PERIODS OF REMISSION OF ONCOLOGICAL DISEASES AT THE CONDITIONS OF RESORT REHABILITATION SUPPORTED BY THEIR PARENTS

*Shapovalova A.A.*

**The urgency of the work:** it is necessary to assess the health indicators of children in the state of remission of oncological diseases at the stages of sanatorium-and-spa rehabilitation.

**Methods of investigation:** general clinical examination, brains instrumental studies.

**Results.** 384 children were examined in the sanatorium for children accompanied by their parents. Analysis of the distribution pattern of the children under examination by age and sex showed the prevalence of boys over girls (1.75 times) and age from 6-7 to 14-15 y. o. (86.5 %). The dominant pathology among the examined children was acute lymphoblastic leukemia: 53.1 % of children (110) in remission of OD to 5 years and 42.9 % of children (76) in remission over 5 years. In the structure of concomitant diseases in the children with OD remission less and over 5 years, the disease of the digestive organs prevailed (53.1 % and 63 %, respectively). They were followed by upper respiratory tract

(31,0 and 31,0 %), central and peripheral nervous system (22,2 and 32,7 %), musculoskeletal system (21,7 and 30,5 %), cardiovascular system (19, 9 and 33.9 %) pathology. The polymorphism of the complaints of the children under examination consisted in various manifestations of asthenoneurotic, dyspeptic and pain syndromes, which necessitates differentiated and individual approaches to the appointment of sanatorium treatment. All the children showed pronounced functional disorders of the nervous system (liquor and hemodynamics, brain electrogenesis), which requires additional sanogenetic correction. In this regard, to the basic rehabilitation complex, depending on the clinical manifestations of the disease and neurofunctional disorders, it is necessary to consider the connection of differentially appointed water therapy (bath, shower), electrosleeptherapy, magnetotherapy.

**Conclusion.** With increasing duration of remission of OD, the percentage of concomitant diseases in children increases, which indicates the need for a differentiated approach to sanatorium-and-spa rehabilitation, taking into account the degree of the main disease, i.e. oncological pathology aggravation.

**Key words:** children, oncological disease, concomitant pathology, sanatorium rehabilitation.

*Впервые поступила в редакцию 23.07.2017 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 612.313(072)

**РОЛЬ РЕЦЕПТОРОВ ПОЛОСТИ РТА В РЕГУЛЯЦИИ ВОДНО-СОЛЕВОГО И КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО РАВНОВЕСИЯ ВНЕКЛЕТОЧНОЙ ЖИДКОСТИ**

**Гоженко А.И., Лебедева Т.Л., Заварина Е.А., Гриценюк М.С.**

*ГП Украинский НИИ медицины транспорта МЗ Украины*

В статье приведены результаты изучения влияния полоскания полости рта 0,5 молярным раствором лимонной кислоты на водо- и кислотовыделительную функцию почек добровольцев при 0,5 % водной нагрузке. Зарегистрированное достоверное снижение диуреза и рН мочи при раздражении рецепторов полости рта лимонной

кислотой подтверждают наличие превентивных механизмов регуляции водно-солевого и кислотно-основного равновесия внеклеточной жидкости.

**Ключевые слова:** рецепторы полости рта, лимонная кислота, водная нагрузка, водо- и кислотовыделительная функция почек, превентивные механизмы.

### Введение

Еще в 1995 году в экспериментах на наркотизированных крысах было показано, что воздействие на глотку и гортань 0,3 молярного раствора хлорида натрия вызывало увеличение электрической активности супраоптических вазопрессин-продуцирующих клеток в гипоталамусе [1]. В работе [2] показано, что 20-минутное полоскание полости рта гипертоническим раствором хлорида натрия приводит к увеличению концентрации вазопрессина в плазме крови, осмоляльности мочи и снижению диуреза у практически здоровых людей без изменения осмоляльности плазмы крови. В наших экспериментах на добровольцах было показано, что 5-минутное полоскание полости рта 3 % раствором хлорида натрия также вызывает достоверное увеличение концентрации вазопрессина в плазме крови, снижение в 2-2,5 раза диуреза и увеличение осмоляльности мочи без изменения осмоляльности и концентрации натрия в плазме крови [3]. Это позволило нам обосновать наличие, наряду с общепринятыми, превентивных механизмов осморегуляции [4-6]. Однако оставался открытым вопрос — системный ответ организма на полоскание полости рта раствором хлорида натрия является реакцией осморцепторов или натриевых рецепторов? В связи с этим нами были проведены эксперименты с использованием вместо раствора хлорида натрия раствора лимонной кислоты.

### Материалы и методы

Проведены эксперименты на 25 практически здоровых добровольцах в возрасте от 20 до 28 лет. В первый день испытуемым проводили водную нагрузку водопроводной водой в объеме 0,5 % от массы тела после полоскания полости рта в течение 5 минут водопроводной водой.

На следующий день этим же испытуемым проводили 0,5 % водную нагрузку после полоскания полости рта в течение 5 минут раствором лимонной кислоты с концентрацией 0,5 моль/дм<sup>3</sup>. За сутки до и во время проведения экспериментов испытуемых просили воздержаться от приема соленой пищи и алкоголя. Нагрузки проводили через 4-5 часов после последнего приема пищи.

Через час после проведения водной нагрузки у испытуемых собирали мочу, учитывали диурез и определяли в моче pH, титруемые кислоты и аммиак [7]. Уровень значимости различий (p) оценивали по критерию Стьюдента для связанных выборок [8].

### Результаты и их обсуждение

Полученные результаты показывают достоверное снижение диуреза после предварительного полоскания полости рта раствором лимонной кислоты (табл. 1).

Как видно из представленных в таблице данных предварительное полоскание полости рта раствором лимонной кислоты обусловило снижение диуреза и, соответственно, процента выведения нагрузки более чем в 2,5 раза. При этом диапазон снижения диуреза у испытуемых находился в пределах от 33,3 до 83,3 %. То есть реакция почек на водную нагрузку при полоскании полости рта 0,5 молярным раствором лимонной кислоты была аналогичной реакции на полоскание полости рта 0,5 молярным раствором хлорида натрия [3].

Несмотря на то, что в наших экспериментах в организм испытуемых поступала в одном и том же объеме вода одного и того же солевого состава, предварительное полоскание полости рта лимонной кислотой вызвало изменение кислотовыделительной функции почек (таблица 2).



Предварительное полоскание полости рта раствором лимонной кислоты приводило к достоверному снижению рН мочи. Как видно из представленных в таблице данных средние значения экскреции титруемых кислот и аммиака также снижались. Однако, если для аммиака это снижение было достоверным, то выведение титруемых кислот в ряде случаев снижалось, а в ряде случаев увеличивалось. Максимальное зарегистрированное снижение экскреции титруемых кислот с мочой у испытуемых составило 90,5 %, а максимальное увеличение — 80,0 %. Только у одного испытуемого наблюдалось увеличение на 20 % выведения аммиака, но именно у него зарегистрировано и максимальное увеличение выведения титруемых кислот. Такие различия в выведении титруемых кислот и аммиака, по-видимому, связаны с индивидуальными показателями кислотно-основного равновесия крови у испытуемых. Однако снижение рН мочи свидетельствует о реакции организма на раздражение в полости рта рецепторов кислого вкуса.

На основании данных литературы и собственных исследований можно предположить, что начальным этапом регуляции постоянства внутренней среды организма является полость рта. Первентивные механизмы возможного изменения состава внеклеточной жидкости включаются при раздражении рецепторов ротовой полости. При этом ведущая роль при-

надлежит осморецепторам, поскольку осмолярность внеклеточной жидкости является наиболее жестко контролируемым показателем. Возможное резкое снижение или увеличение осмолярности после всасывания и поступления во внеклеточную жидкость может привести к серьезным нарушениям водного баланса и, тем самым, к нарушению практически всех физиологических функций организма, в первую очередь — регуляции гомеостаза. Это подтверждается тем, что полоскание полости рта гипертоническими растворами хлорида натрия и маннита [2, 3] сопровождается снижением диуреза и увеличением осмолярности мочи без изменений показателей водно-солевого равновесия в плазме крови. В наших исследованиях осмолярность мочи не определялась, но можно предположить аналогичное ее увеличение.

С учетом изложенного выше вызывает опасение широкое применение в пищевой промышленности заменителей сладкого вкуса. Приведенный в работе [2] раствор маннита вызывал отсроченную реакцию на полоскание полости рта. Это может быть связано с тем, что физиологически адекватными веществами, имеющими сладкий вкус, являются природные сахара (сахароза, глюкоза, фруктоза и т.д.). Если учитывать данные об увеличении концентрации в крови вазопрессина при полоскании гипертоническими растворами, то раздражение в полости рта

рецепторов сладкого вкуса должно обусловить превентивные реакции, в первую очередь — выделение инсулина. При отсутствии поступления в кровь глюкозы логично предположить высокую вероятность влияния на формирование инсулинорезистентности и диабета 2 типа, что подтверждается данными лите-

Таблица 1

Выведение водной нагрузки почками испытуемых после полоскания полости рта водой и 0,5 молярным раствором лимонной кислоты

Показатели, единицы измерения	Вода	Раствор лимонной кислоты	p
Диурез, см <sup>3</sup>	147,8 ± 8,65	57,8 ± 3,50	< 0,001
Выведение нагрузки, %	47,4 ± 2,34	18,6 ± 0,91	< 0,001

Таблица 2

Кислотовыделительная функция почек испытуемых после полоскания полости рта водой и 0,5 молярным раствором лимонной кислоты

Показатели, единицы измерения	Вода	Раствор лимонной кислоты	p
рН мочи	7,40 ± 0,103	6,32 ± 0,086	< 0,001
Экскреция титруемых кислот, мкмоль/час	24,64 ± 4,000	18,48 ± 2,337	> 0,05
Экскреция аммиака, мкмоль/час	103,76 ± 9,912	64,36 ± 6,065	< 0,001

ратуры о наличии вероятной связи между применением сахарозаменителей и формированием толерантности к глюкозе с последующим развитием диабета 2 типа [9-11].

### Выводы

1. Проведенные исследования подтвердили наличие превентивных механизмов регуляции осмотического равновесия внутренней среды организма.
2. Рецепторы полости рта «включают» физиологические механизмы, направленные на поддержание постоянства внутренней среды организма.
3. Использование в пищевой промышленности заменителей вкуса должно проводиться с учетом превентивных реакций регуляции водно-солевого и кислотно-основного равновесия во избежание серьезных нарушений метаболизма организма.

### Литература

1. Akaishi T. Responses Evoked by the Pharyngolaryngeal Application of Saline in Vasopressinergic Cells / T. Akaishi, Sh. Homma // *Acta Medica et Biologica*. — 1995. — Vol. 43. — № 3. — P. 121-126.
2. Kuramochi G. Regulation of the Urine Concentration Mechanism by the Oropharyngeal Afferent Pathway in Man / G. Kuramochi, I. Kobayashi // *American Journal of Nephrology*. — 2000. — № 20. — P. 42-47.
3. Гоженко А.И. Превентивные механизмы регуляции водно-солевого обмена сквозь призму теории функциональных систем / А.И. Гоженко, М.С. Жигалина-Гриценюк // *Буковинський медичний вісник*. — 2012. — Т.16. — №3 (63). — Ч.2. — С. 80-83.
4. Гоженко А.И. Осморегуляция полости рта: феномен и физиологическое значение / А.И. Гоженко, М.С. Гриценюк, Т.Л. Лебедева, Н.С. Бадюк, Е.А. Заварина, Н.Ф. Квасневская // VI Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених, аспірантів і студентів «Вода в харчовій промисловості»: Збірник матеріалів VI Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених, аспірантів і студентів. — Одеса: ОНАХТ, 2015. — С. 13.
5. Лебедева Т.Л. Реакция вегетативной нервной системы на раздражение рецепто-

ров ротовой полости / Т.Л. Лебедева, М.С. Гриценюк // Бюллетень XIV чтений им. В.В. Подвысоцкого (27-28 мая 2015 г.). — Одесса: ПП «Феникс», 2015. — С. 124-125.

6. Гоженко А.И. Современные представления о механизмах регуляции водно-солевого гомеостаза / А.И. Гоженко, Т.Л. Лебедева, М.С. Гриценюк // IX международный симпозиум «Актуальные проблемы биофизической медицины»: Материалы международного симпозиума, 12-15 мая 2016 г. — Киев: ГП «Информационно-аналитическое агентство», 2016. — С. 34-35.
7. Рябов С. И. Диагностика болезней почек / С. И. Рябов, Ю. В. Наточин, В. Б. Бондаренко. — Л.: Медицина, 1979. — 255 с.
8. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц; пер. с англ. — М.: Практика, 1998. — 459 с.
9. Kuk J.L. Aspartame intake is associated with greater glucose intolerance in individuals with obesity / J.L. Kuk, R. E. Brown // *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* — 2016. — Vol. 41. — P. 795-798.
10. M.C. Borges Artificially Sweetened Beverages and the Response to the Global Obesity Crisis / M.C. Borges et al. // *PLOS Medicine* | DOI: 10.1371/journal.pmed.1002195 January 3, 2017.
11. Imamura F. Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction / Imamura F., O'Connor L., Ye. Z., Mursu J., Hayashino Y., Bhupathiraju S.N., et al. *BMJ*. 2015; 351: h3576. doi: 10.1136/bmj.h3576 PMID: 26199070; PubMed Central PMCID: PMC4510779.

### Reference

1. Akaishi T. Responses Evoked by the Pharyngolaryngeal Application of Saline in Vasopressinergic Cells / T. Akaishi, Sh. Homma // *Acta Medica et Biologica*. — 1995. — Vol. 43. — № 3. — P. 121-126.
2. Kuramochi G. Regulation of the Urine Concentration Mechanism by the Oropharyngeal Afferent Pathway in Man / G. Kuramochi, I. Kobayashi // *American Journal of Nephrology*. — 2000. — № 20. — P. 42-47.
3. Gozhenko A.I. Preventivnyie mehanizmyi regulyatsii vodno-solevogo obmena skvoz prizmu teorii funktsionalnyih sistem / A.I. Gozhenko, M.S. Zhigalina-Gritsenyuk // *Bukovyns'kyu medychnyy visnyk*. — 2012. — Т.16. — №3 (63). — Ч.2. — С. 80-83.

4. Gozhenko A.I. Osmoregulyatsiya polosti rta: fenomen i fiziologicheskoe znachenie / A.I. Gozhenko, M.S. Gritsenyuk, T.L. Lebedeva, N.S. Badyuk, E.A. Zavarina, N.F. Kvasnevskaya // VI Vseukrayins'ka naukovopraktychna konferentsiya molodykh uchenykh, aspirantiv i studentiv «Voda v kharchoviy promyslovosti»: Zbirnyk materialiv VI Vseukrayins'koyi naukovopraktychnoyi konferentsiyi molodykh uchenykh, aspirantiv i studentiv. — Odessa: ONAKhT, 2015. — с. 13.
5. Lebedeva T.L. Reaktsiya vegetativnoy nervnoy sistemy na razdrazhenie retseptorov rotovoy polosti / T.L. Lebedeva, M.S. Gritsenyuk // Byulleten XIV chteniy im. V.V. Podvysotskogo (27-28 maya 2015 g.). — Odessa: PP «Feniks», 2015. — С. 124-125.
6. Gozhenko A.I. Sovremennyye predstavleniya o mehanizmah regulyatsii vodno-solevogo gomeostaza / A.I. Gozhenko, T.L. Lebedeva, M.S. Gritsenyuk // IX mezhdunarodnyy simpozium «Aktualnyye problemy biofizicheskoy meditsiny»: Materialy mezhdunarodnogo simpoziuma, 12-15 maya 2016 g. — Kiev: GP «Informatsionno-analiticheskoe agentstvo», 2016. — С. 34-35.
7. Ryabov S. I. Diagnostika bolezney pochek / S. I. Ryabov, Yu. V. Natochin, V. B. Bondarenko. — L.: Meditsina, 1979. — 255 с.
8. Glants S. Mediko-biologicheskaya statistika / S. Glants; per. s angl. — M.: Praktika, 1998. — 459 с.
9. Kuk J.L. Aspartame intake is associated with greater glucose intolerance in individuals with obesity / J.L. Kuk, R. E. Brown // Appl. Physiol. Nutr. Metab. — 2016. — Vol. 41. — P. 795-798.
10. M.C. Borges Artificially Sweetened Beverages and the Response to the Global Obesity Crisis / M.C. Borges et al. // PLOS Medicine | DOI: 10.1371 / journal.pmed.1002195 January 3, 2017.
11. Imamura F. Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction / Imamura F., O'Connor L., Ye. Z., Mursu J., Hayashino Y., Bhupathiraju S.N., et al. BMJ. 2015; 351: h3576. doi: 10.1136/bmj.h3576 PMID: 26199070; PubMed Central PMCID: PMC4510779.

### Резюме

#### РОЛЬ РЕЦЕПТОРІВ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ В РЕГУЛЯЦІЇ ВОДНО-СОЛЬОВОЇ ТА КИСЛОТНО-ЛУЖНОЇ РІВНОВАГИ ПОЗАКЛІТИННОЇ РІДИНИ

Гоженко А.І., Лебедева Т.Л., Заваріна О.А., Гриценюк М.С.

У статті наведені результати вивчення впливу полоскання ротової порожнини 0,5 % молярним розчином лимонної кислоти на водо- та кислотовидільну функцію нирок добровольців при 0,5 % водному навантаженні. Зареєстроване достовірне зниження діурезу і рН сечі підтверджує наявність превентивних механізмів регуляції водно-сольової та кислотно-лужної рівноваги позаклітинної рідини.

**Ключові слова:** рецептори ротової порожнини, лимонна кислота, водне навантаження, водо- та кислотовидільна функція нирок, превентивні механізми

### Summary

#### THE ROLE OF ORAL CAVITY RECEPTORS IN THE REGULATION OF THE AQUEOUS-SALT AND ACID-BASE EQUILIBRIUM OF EXTRACELLULAR FLUID

Gozhenko A.I., Lebedeva T.L., Zavarina E.A., Gritsenyuk M.S.

The article presents the results of studying the effect of mouth rinsing with a 0,5 molar solution of citric acid on the water and acid secretion function of the kidneys of volunteers at 0,5 % water load. The recorded significant decrease in urine output and urine pH when cortical receptors stimulate the oral cavity confirms the presence of preventive mechanisms of regulation of the aqueous-salt and acid-base equilibrium of extracellular fluid.

**Key words:** oral cavity receptors, citric acid, water load, water and acid secretion function of the kidneys, preventive mechanisms.

Впервые поступила в редакцию 22.07.2017 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 614.876: 616-055.6: 577.122: 616-092.4

**ГЕМАТОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ В ДИНАМІЦІ ЕКСТРЕМАЛЬНИХ  
УШКОДЖЕНЬ****Мардашко О.О., Степанов Г.Ф., Костіна А.А.***Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна*

В роботі досліджено динаміку гематологічних показників при екстремальних ушкодженнях. Встановлено, що після опіку значно знижується вміст білка у сироватці крові протягом усіх термінів спостереження. На 3-ю добу відбувається суттєве зниження кількості еритроцитів та вмісту гемоглобіну, яке досягає мінімальних величин на 7-у добу, і в наступні терміни дослідження спостерігається лише тенденція до їх нормалізації. Кількість ретикулоцитів нормалізується на 7-у добу і продовжує зростати на 15-у добу, досягаючи максимальних значень на 30-у добу, більш, як у 1,7 разу перевищуючи показники інтактних тварин. Лейкоцитоз супроводжує опікову травму протягом усього експерименту, максимальних значень досягає на 15-у добу, перевищуючи у 1,6 разу показники інтактних тварин, а на 30-у достовірно знижується порівняно з попереднім терміном дослідження, але продовжує суттєво перевищувати показники інтактних тварин. Лімфопенія характерна для усіх термінів дослідження опікової травми, коли кількість лімфоцитів майже на чверть нижча від показників інтактних тварин.

**Ключові слова:** опікова травма, клітини крові, білок, піруват, лактат.

**Актуальність теми.**

В основі розвитку опікової хвороби лежать глибокі морфо-функціональні зміни як в зоні опіку, так і в усьому організмі [1-3]. В залежності від температури і терміну дії агента, поверхні опікового ураження, розвивається опікова хвороба різного ступеня тяжкості. Реакція організму на вплив високої температури і термічне ураження тканин складається із больового стреса, специфічного токсинуотворення і неспецифічного запального процесу. Формується реакція цілісного організму на пошкодження [4], яка включає комплекс захисно-приспосувальних механізмів [5], які в подальшому частково переростають в механізм пошкодження і беруть участь у формуванні тих чи інших порушень у організмі [6].

**Метою** цієї роботи було дослідження динаміки гематологічних показників при екстремальних ушкодженнях.

**Матеріал і методи**

Експериментальні дослідження проведені на статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар, що знаходилися на стандартній дієті віварія. Під час підготовки тварин до опіку шерсть на спині депілювали підігрітим 10 % розчином сірчанисотого натрію. Наносили світовий термічний опік III-Б ступеню, що займав 15 % поверхні тіла тварини.

Опікову поверхню розраховували за формулою:  $S = K \cdot W^{0.6}$ ,

де  $K$  — коефіцієнт, що дорівнює для щурів 12,54;

$W$  — маса тіла тварини в г [7].

Для математичних розрахунків користувалися формулою:  
 $\lg S + \lg K + 0,6 \lg W$ .

Для нанесення опіку користувалися приладом, що складається із віддзеркалювача, в який вмонтовані 3 галогенові лампи, потужністю 2000 Вт кожна, що з2



єднані з електричною мережею через реле часу.

З метою отримання опікової поверхні потрібної площі, тварин поміщали до камери з рухомим екраном, що розташована на 1,5 см від джерела нагріву. Час нанесення опіку — 4 сек.

Для визначення температури на поверхні тіла тварини і під шкірою в момент нанесення опіку використовували відкалібровану голчасту термометру хромаль-алюмель, сполучену з гальванометром. Температура на поверхні шкіри при цьому досягала 300°C, під шкірою — 65°C. Такі опіки вважаються опіками середнього ступеня тяжкості. Летальність тварин протягом 1 місяця досягала 5,56 %.

Тварин утримували в обмінних клітках і брали в хронічний експеримент через 1, 3, 7, 15 і 30 діб після нанесення опіку. Форменні елементи, вміст білка виявляли в крові, отриманої із хвостової вени тварин. Це дозволяє об'єктивно фіксувати біостатус і динаміку досліджуваних показників у одних і тих же тварин протягом всіх термінів дослідження.

Активність лактатдегідрогенази у сироватці крові та вміст лактату і пірувату у крові виявляли спектрофотометрично [8]. Принцип методу полягає у ензиматичній реакції, яка каталізується ЛДГ, що додається у реакційну суміш, у присутності окисленої або відновленої форми НАД, накопичення або втрата якої реєструється спектрофотометрично при 340 нм проти контролю, де відсутній тканинний екстракт, і виражали у мкмоль/мл крові за формулою:

$$A = \frac{\Delta E \cdot V \cdot K}{6.22}$$

де  $\Delta E$  — зміна екстинкції при 340 нм;  
 $V$  — об'єм проби у кюветі;  
 $K$  — розведення проби;

Мікрровизначен-

ня білка в сироватці крові проводили спектрофотометричним біуретовим методом [9].

Екскрецію азоту та розпад білка в організмі тварин виявляли за методом Кьельдаля [10].

Методи статистичної обробки отриманих результатів Отримані результати піддавали статистичній обробці з використанням комп'ютерних програм [11].

### Результати та їх обговорення

Під впливом термічної травми в першу добу відбувається незначне зниження маси тіла тварин, але в наступні терміни на 3 та 7 добу поступово знижується і лише на 30-у добу суттєво не відрізняється від інтактних тварин на початку експерименту. Разом з тим і на 15-у і на 30-у добу після опіку маса тіла продовжує бути значно нижчою від одновікових інтактних тварин (табл. 1.).

Після опіку значно знижується вміст білка у сироватці крові протягом усіх термінів спостереження (табл. 2.). Разом з тим, розпад білку у організмі експериментальних тварин більш, як у 1,5 рази перевищує показники інтактних тварин у 1-у добу дослідження, продовжує зростати на 3-ю добу, значно знижується на 7-у та 15-у добу у порівнянні з попередніми термінами, але достовірно перевищує показники інтактних тварин, і лише на 30-у добу нормалізується.

Клітини червоної гілки кровотворення — еритроцити і ретикулоцити в 1-у добу після опіку не відрізняються від показників інтактних тварин як і вміст ге-

Таблиця 1

Динаміка маси тіла тварин після опіку III-Б ступеню 15% поверхні тіла.

Групи тварин	Стат. показ.	Терміни дослідження після опіку				
		1 доба	3 доби	7 діб	15 діб	30 діб
Інтактні n = 8	M	188,0			220,1	243,0
	±m	2,4			5,14	4,17
	%	100			100	100
Опік n = 12	M	176,5	168,1	163,1	169,8	178,4
	±m	7,06	6,41	6,23	5,92	4,08
	%	93,9	89,4	86,8	90,05	94,9
	p	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05
	p <sub>1</sub>				<0,01	<0,01

Примітки: p – достовірність відмінностей у порівнянні з інтактними тваринами на початку експеримента; p<sub>1</sub> - достовірність відмінностей у порівнянні з одновіковими інтактними тваринами

Таблица 2.

## Динаміка гематологічних показників у тварин після опіку III-Б ступеню

Гематологічний показник	Стат. показ.	Інтактні	Терміни дослідження після опіку				
			1 доба	3 доби	7 діб	15 діб	30 діб
Білок сироватки г/л	M	58,97	46,53	45,98	45,77	47,22	49,22
	± m	1,09	2,15	1,24	2,43	2,42	0,91
	n	40	12	12	12	12	12
	p		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Розпад білка у організмі тварин (мг/добу)	M	478,25	764,56	843,31	619,94	602,0	500,69
	± m	23,38	47,94	78,69	55,31	34,25	52,12
	n	40	12	12	12	12	12
	p		< 0,001	< 0,001	< 0,05	< 0,05	> 0,5
Гемоглобін г/л	M	182,0	189,5	160,0	150,0	159,3	162,0
	± m	2,4	2,9	4,6	3,4	3,3	3,8
	n	24	12	12	12	12	12
	p		> 0,05	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Еритроцити 10 <sup>12</sup> /л	M	5,78	5,81	4,94	4,65	5,04	5,09
	± m	0,07	0,07	0,17	0,08	0,10	0,14
	n	24	12	12	12	12	12
	p		> 0,5	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Ретикулоцити %	M	33,0	36,7	27,1	44,8	48,1	57,3
	± m	1,4	2,7	2,4	6,4	5,5	8,1
	n	24	12	12	12	12	12
	p		< 0,5	< 0,05	> 0,05	< 0,05	< 0,01
Тромбоцити 10 <sup>9</sup> /л	M	686,4	695,1	534,0	538,6	577,5	662,4
	± m	32,5	18,3	24,7	56,1	21,9	48,6
	n	24	12	12	12	12	12
	p		> 0,5	< 0,01	< 0,05	< 0,01	> 0,5
Лейкоцити 10 <sup>9</sup> /л	M	17,04	20,46	24,80	26,40	27,20	22,50
	± m	0,70	1,02	1,24	2,37	1,67	1,03
	n	24	12	12	12	12	12
	p		< 0,01	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Лімфоцити %	M	52,0	41,4	39,8	39,5	40,0	40,5
	± m	4,1	1,94	2,97	3,49	3,34	2,79
	n	24	12	12	12	12	12
	p		< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05

Примітка: p- достовірність відмінностей у порівнянні з інтактними тваринами

моглобін у еритроцитах. На 3-ю добу відбувається їх суттєве зниження і якщо кількість еритроцитів і вміст гемоглобіну в них на 7-у добу досягає мінімальних величин і в наступні терміни дослідження спостерігається лише тенденція до їх нормалізації, то кількість ретикулоцитів нормалізується на 7-у добу і продовжує зростати на 15-у добу, досягаючи максимальних значень на 30-у добу, більш, як у 1,7 разу перевищуючи показники інтактних тварин.

Вміст тромбоцитів, як і вміст еритроцитів і ретикулоцитів в 1-у добу дослідження, суттєво не відрізняється від інтактних тварин, різко знижується в наступні терміни і нормалізація вмісту тромбоцитів відбувається лише на 30-у добу експерименту.

Лейкоцитоз супроводжує опікову

травму протягом усього експерименту, максимальних значень досягає на 15-у добу, перевищуючи у 1,6 разу показники інтактних тварин, а на 30-у достовірно знижується порівняно з попереднім терміном дослідження, але продовжує суттєво перевищувати показники інтактних тварин.

Лімфопенія характерна для усіх термінів дослідження опікової травми, коли кількість лімфоцитів майже на чверть нижча від показників інтактних тварин.

Для характеристики метаболічних змін у організмі експериментальних тварин досліджували вміст кінцевих метаболітів гліколізу пірувата і лактата (табл. 3).

Характерною ознакою опіку є гіперлактатацидемія, причому вміст лактату у

крові зростає вже у 1-у добу, максимальних значень досягає на 3-у добу у 1,7 разу перевершуючи показники інтактних тварин, в наступні терміни поступово зменшується, але продовжує суттєво перевищувати вміст у інтактних тварин.

Для пірувату не відмічається істотної зміни його вмісту у 1-у добу експерименту, і достовірні відмінності у порівнянні інтактними спостерігаються лише на 3-ю і 7-у добу, а в подальші терміни вміст пірувату суттєво не відрізняється від показників інтактних тварин.

Внаслідок переважного зростання концентрації лактату порівняно з піруватом в усі строки спостереження, у піддослідних тварин значно підвищується співвідношення лактат/піруват, найбільших значень набуває на 3-ю добу експерименту і навіть на 30-у добу істотно перевищує цей показник у інтактних тварин.

Підтвердженням порушення функціонування термінальної ланки гліколізу у тканинах є різке зростання активності лактатдегідрогенази у крові, яка суттєво перевищує цей показник у інтактних тварин протягом 15 діб. Ферментемія свідчить про активацію гіпоксичних явищ, головним чином, у м<sup>2</sup> язвотій тканині, де зосереджена головна кількість цього ферменту, та порушення проникності плазматичної мембрани сарколеми.

### Висновки

Як показали проведені дослідження, опікова травма призводить до значної втрати маси тіла експериментальних тварин, найбільш вираженої на 7-у добу, посиленої деструкції білка в тканинах і екскреції азота з сечею, що досягають максимальних значень на 3-ю добу, що

Таблиця 3

Вміст метаболітів гліколізу у крові тварин після опіку III-Б ступеню

Показник	Стат. показ.	Групи експериментальних тварин					
		Інтактні	1 доба	3 доба	7 доба	15 доба	30 доба
Лактат-дегідрогеназа n = 11	M	8,118	10,586	11,237	10,158	9,765	9,279
	± m	0,545	0,462	0,611	0,444	0,494	0,403
	%	100	130,4	138,4	125,1	120,3	114,3
	p		< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,05	> 0,05
Лактат n = 11	M	1,067	1,546	1,814	1,600	1,390	1,336
	± m	0,072	0,089	0,102	0,072	0,069	0,070
	%	100	144,9	170,0	150,0	130,3	125,2
	p		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,01	< 0,05
	Л/П	8,21	10,81	11,06	10,26	9,72	9,75
Піруват n = 11	M	0,130	0,143	0,164	0,156	0,143	0,137
	± m	0,006	0,010	0,011	0,010	0,010	0,009
	%	100	110,0	126,2	120,0	110,0	105,4
	p		> 0,1	< 0,05	< 0,05	> 0,1	> 0,5

Примітки: вміст лактату та пірувату виражений у мкмоль/мл крові

p — достовірність відмінностей у порівнянні з інтактними тваринами

може бути обумовлено надлишком глюкокортикоїдів у цей період та глибокою гіпо- та диспротеїнемією, пов'язаною зі значною втратою альбумінів із раневої поверхні, активацією їх розпаду і наступним інтенсивним використанням їх у тканинах.

### Література

1. Ионкина И.А. Состояние ферментного и неферментного звеньев антиоксидантной системы крови при ожоговой болезни / И.А.Ионкина, П.С.Куркаева, И.С.Смирнов // Бюллетень медицинских интернет-конференций. — 2015. — Т.5, Вып.5. — С.638.
2. Изменения показателей гомеостаза в реабилитационном периоде при острых отравлениях химической этиологии / А.В.Бадалян, Е.А.Лужников, М.А. Годков [и др.] // Анестезиология и ревматология. — 2013.—№3. — С. 43-50.
3. Системный анализ метаболического профиля крови пациентов с термической травмой / А. Г. Соловьёва, А. К. Мартусевич, С. П. Перетягин, Н. В. Диденко / Вестник РАМН. — 2014. — Т.69, № 1-2. — С.22-25.
4. Соловьёва А.Г. Каталитические свойства лактатдегидрогеназы в органах крыс с термической травмой при воздействии глутатион-содержащих динитрозильных комплексов железа / А.Г. Соловьёва, С.П. Перетягин, А.И. Дударь // Вестник Томского гос. ун-та. Биология. — 2015. — №3 (31). — С.130-145.
5. Изучение состояния ферментных систем печени как показателя эффективности

- местного лечения ожоговой травмы в эксперименте / А.Г. Соловьева, Ю.В. Зимин, С.П. Перетьягин [и др.] // Современные технологии в медицине. — 2013. — Т.5, №2. — С.20-24.
6. Взаимосвязь биохимических показателей окислительного стресса, эндогенной интоксикации и регуляции сосудистого тонуса у больных с ожоговой травмой / Е.В. Клычникова, Е.В.Тазина, С.В.Смирнов [и др.] // Анестезиология и реаниматология. —2015.—№1. — С.45-49.
  7. Кочетыгов Н.И.Ожоговая болезнь (очерки по патологической физиологии) –Л.: Медицина, 1973.- 247 с.
  8. Прохорова М.И. Методы биохимических исследований.- Л.: Изд. Ленинградского ун-та 1982, с.166-168.
  9. Кочетов Г.А. Практическое руководство по энзимологии.- М.: Высшая школа.- 1971.- 352 С.
  10. Тодоров Й. Клинические лабораторные исследования в педиатрии. — София: Медицина и физкультура, 1968. — 1064 с.
  11. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н.// Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel.- К.: МОРИОН, 2000.- 320 с.
- of local treatment of burn injury in an experiment, Modern Technol. Med., Vol 5, No 2, pp 20-24 [Rus].
6. Klychnikova YeV., Tazina YeV., Smirnov SV., et al. 2015 Interrelation of biochemical indicators of oxidative stress, endogenous intoxication and regulation of vascular tone in patients with burn injury, Anesthesiol Rheumatol, No 1, pp 45-49[Rus].
  7. Kochetygov NI. 1973 Burn disease (essays on pathological physiology), Leningrad: Medicine, 247 p [Rus].
  8. Prokhorova MI. 1982 Methods of biochemical research, Leningrad: Leningrad Univ Publishing House, pp 166-168 [Rus].
  9. Kochetov GA 1971 Practical Guide to Enzymology, Moscow: Vyschaya Shkola, 352 p. [Rus].
  10. Todorov I. 1968 Clinical laboratory studies in pediatrics, Sophia: Medicine and physical education, 1064 p. [Rus].
  11. Lapach SN., Chubenko AV., Babich PN. 2000 Statistical methods in biomedical research using Excel, Kiev: MORION, 320 p [Rus].

### Резюме

#### ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ДИНАМИКЕ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ

*Мардашко А.А., Степанов Г.Ф., Костина А.А.*

В работе исследовали динамику гематологических показателей при экстремальных повреждениях. Установлено, что после ожога значительно снижается содержание белка в сыворотке крови в течение всего времени наблюдения. На третий день происходит существенное снижение количества эритроцитов и содержания гемоглобина, которое достигает минимальных величин на седьмой день, и в последующие сроки исследования наблюдается лишь тенденция к нормализации. Количество ретикулоцитов нормализуется на седьмой день и продолжает расти на пятнадцатый день, достигая максимальных значений на тридцатый день, более чем в 1,7 раза превышая показатели интактных животных. Лейкоцитоз сопровождает ожоговую травму в течение всего эксперимента, максимальных значений достигает на

### References

1. Ionkina IA, Kurkaeva PS., Smirnov IS. 2015 The state of enzymatic and non-enzyme links of the antioxidant system of blood in case of burn disease, Bull Med Internet-Conf, Vol 5, No 5, pp 638 [Rus].
2. Badalyan AV., Luzhnikov YeA, Godkov MA, et al. 2013. Changes in indices of homeostasis in the rehabilitation period for acute poisoning of chemical etiology, Anesthesiol Rheumatol, No 3, pp 43-50 [Rus].
3. Solovyova AG., Martusevich AK., Peretyagin SP., Didenko NV. 2014. System analysis of the metabolic profile of the blood of patients with thermal trauma, Vestnik RAMN, Vol 69, No 1-2, pp 22-25 [Rus].
4. Solovyova AG., Peretyagin SP., Dudar Al. 2015 Catalytic properties of lactate dehydrogenase in organs of rats with thermal trauma under the influence of glutathione-containing dinitrosyl iron complexes, Vestnik Tomsk State Univ. Biology, No 3 (31), pp 130-145 [Rus].
5. Solovyova AG., Zimin YuV., Peretyagin SP. 2013 Study of the state of liver enzyme systems as an indicator of the effectiveness



пятнадцатый день, превышая в 1,6 раза показатели интактных животных, а на тридцатом достоверно снижается по сравнению с предыдущим сроком исследования, но продолжает существенно превышать показатели интактных животных. Лимфопения характерна для всех сроков исследования ожоговой травмы, когда количество лимфоцитов почти на четверть ниже показателей интактных животных.

**Ключевые слова:** ожоговая травма, клетки крови, белок, пируват, лактат

#### Summary

#### HEMATOLOGICAL PARAMETERS IN THE DYNAMICS OF EXTREMAL INJURY

*Mardashko O.O., Stepanov G.F., Kostina A.A.*

It was investigated the dynamics of hematological parameters in extremal injury. It was established the decreasing of protein level in blood serum after burn during all periods of observation. On the third day there was substantial decreasing of

erythrocytes amount and hemoglobin content that was reached minimum values on the 7<sup>th</sup> day and at next periods of observation there was only tendency to their normalization. The amount of reticulocytes was normalized on 7<sup>th</sup> day and continued to increase on 15<sup>th</sup> day, reached maximum on 30<sup>th</sup> day with levels in 1,7 higher than in intact animals. Leukocytosis accompanied burn injury during all experiment, it was reached maximum values on the 15<sup>th</sup> day with levels in 1,6 higher than in intact animals and on 30<sup>th</sup> day it decreased compare to previous period, but still was significantly higher than in intact animals. Lymphopenia was characteristic for all periods of investigation burn injury, where amount of lymphocytes a quarter lower than in intact animals.

**Key words:** burn injury, blood cells, protein, pyruvate, lactate.

*Впервые поступила в редакцию 20.04.2017 г.  
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 617-005.1-07

### ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ И КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

**Савицкий И. В., Руснак С. В., Наговицын А. П., Миронов А. А., Бурлака О. М., Знамеровский С. Г.**

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина*

Дорожно-транспортный травматизм является чрезвычайно серьезной проблемой не только в медицинском аспекте, но и в социальном, экономическом и общегосударственном. Этот вид травм отличается высокой летальностью и первичной заболеваемостью, каждый год, причем за последние годы прослеживается тенденция к росту абсолютных показателей.

Медицинская служба, учитывая этот факт, должна со своей стороны внедрять новые подходы к диагностике и лечению патологических состояний и нозологических единиц которые встречаются при дорожно-транспортных происшествиях.

При проведении клинических и экспериментальных исследований сравнили показатели гемостаза и гематологические. Рассмотрели влияние местной инфильтрационной анестезии на ход кровотечения и гематологически-гемостатические показатели.

И пришли к следующим выводам:

- во-первых, в экспериментальном исследовании показана неэффективность современной диагностической базы которая отображалась в диапазоне от 2,2 % до 21,1 %. Наименьшая информативность в декомпенсированной стадии;
- во-вторых, при применении местной анестезии определить размер кровопотери определить не сумели. Иногда показатели были отрицательными, а неэффективность достигала максимума в 13,6 %;
- в-третьих, предложен новый метод диагностики размера кровопотери с высокими показателями индекса корреляции на всех стадиях кровотечения в экспериментальных условиях;
- в-четвертых, в клинических условиях используемая диагностика не является приемлемой, за счет высоких показателей неэффективности и недостоверности;
- в-пятых, если же все-таки основываться на показателях полученные в клиническом исследовании при сопоставлении на фактор Виленбранда то возможно подчеркнуть факт о незакономерности всех показателей.

**Ключевые слова:** система гемостаза, диагностика, кровотечение, экспериментальное исследование, клиническое исследование.

Актуальность исследований продиктована, в первую очередь, высоким уровнем травматизма при дорожно-транспортных происшествиях. Они влекут за собой многие осложнения, одними из которых являются значительные кровопотери, которые могут привести к летальному исходу. Частота ДТП на дорогах Украины достигла таких размеров, что ряд авторов называют ее «национальной опасностью» [1, с. 11]. Только в течение 2012 года было совершено 196 399 дорожно-транспортных происшествий, в которых пострадало 30 660 человек, т.е., 15,6 % всех дорожно-транспортных происшествий (ДТП) сопровождается травматизмом. Количество пострадавших за 2013 год достигала отметки 42 597 человек. Следует также заметить и тот факт, что летальность в указанном периоде составила не ниже 13,6 % от общего числа пострадавших. Тогда как количество травмированных, с различными видами и тяжестью травм, колеблется в пределах 84,4 % [1, с. 11].

Некоторые авторы акцентируют внимание на том, что в Украине каждый день происходит около 70 — 80 ДТП с пострадавшими, в которых погибает от 11 до 14 человек (независимо от возраста и пола), а еще около 100 человек

получают различные травмы и повреждения. Летальность в Украине при дорожно-транспортном травматизме достигает отметки 10,6 человек на 100 000 человек населения. Это на 42,5 % больше чем например в Европейском Союзе. Основная причина смерти это кровотечение [2, с. 190].

**Цель исследования** при проведении клинических и экспериментальных исследований сравнить показатели гемостаза и гематологические. Рассмотреть влияние местной инфильтрационной анестезии на ход кровотечения и гематологически-гемостатические показатели [4].

#### **Материалы и методы**

Экспериментальное исследование проводилось по оригинальной модели травматической ампутации нижней конечности (№ заявки и 2016 12953 от 19.12.2016 г.), а также по ранее предложенной модели по методу Кипренского А.А. (1972 г.). Исследования проводились на 44 крысах линии Вистар обоих полов со средней массой  $366 \pm 5,2$  г, и в возрасте от 8 до 14 месяцев [5, 6].

Параллельно проводилось клиническое когортное исследование 26 пациентов с диагнозом язвенная болезнь

желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненная желудочно-кишечным кровотечением. Всем пациентам проводилось лечение в соответствии с общепринятым протоколом. Формульные методы также использовались для установления объема кровопотери в клинических условиях в соответствии с протоколом МОЗ Украины от 29.12.05 № 782. Возраст пациентов —  $(67,5 \pm 9,0)$  лет.

### **Экспериментальные исследования и их обсуждение**

Подопытных животных разделили на две группы. В 1-ю группу (n-29) вошли животные которым не применяли анестезию, а во 2-ю группу (n-15) животные которым вводили анестетик (Sol. Lidocaini 2 %, 10 мл / кг) [7, 8].

После фиксирования животных в второй группе выполнили местную инфльтрационную послойную анестезию. В дальнейшем животным мгновенно ампутировали нижнюю конечность начиная с кожи с переходом на подкожно-жировую клетчатку, поверхностную фасцию, мышцы, сосудисто-нервный пучок, надкостницу и заканчивая костью на уровне верхней трети бедра. В результате мы экспериментально получали травматическую, скальпированную травму нижней конечности с развитием травматического и геморрагического шоков [6].

Рассчитывали объем циркулирующей крови животных (ОЦК) (1-я группа —  $25,11 \pm 0,03$  мл, 2-я группа —  $19,03 \pm 0,02$  мл.) и объем кровопотери, которая на разных стадиях кровотечения составляла 15, 20 и 40 %. Исследуемые показатели кровопотери составили: при компенсированной стадии  $3,77 \pm 0,16$  мл и  $2,85 \pm 0,14$  мл; субкомпенсированной —  $5,02 \pm 1,31$  мл и  $3,81 \pm 0,45$  мл и декомпенсированной —  $10,04 \pm 1,98$  мл, соответственно 2-й группы  $7,61 \pm 1,33$  мл.

### **Шоковый индекс Альговера**

Подсчитали показатели по этой методике на разных стадиях, которые составили с показателями фактической кровопотери обеих групп: компенсиро-

ванная стадия —  $3,16 \pm 1,10$  мл и показатели отсутствуют; субкомпенсированная —  $4,21 \pm 1,28$  мл соответственно  $4,19 \pm 1,02$  мл; декомпенсированная стадия —  $5,60 \pm 1,46$  мл.  $7,99 \pm 1,47$  мл. Во всех случаях  $p < 0,05$  по отношению к размеру ОЦК. Разницы показателей по сравнению с фактической кровопотерей составили 0,61 мл. в первую группу, а второй метод неинформативный (2,4 % в компенсированной стадии), 0,81 мл.; — 0,39 мл. (3,2 % — 2,1 % в субкомпенсированном), 4,44 мл.; — 0,38 мл. (17,7 % — 2,0 % в декомпенсированной).

### **Метод расчета отношение фактического к физиологическому гематокрита**

Компенсированная стадия —  $1,58 \pm 0,08$  мл. 1-й группы и  $2,12 \pm 0,15$  мл. 2-й группы при  $p < 0,05$ ; субкомпенсированная —  $2,37 \pm 0,24$  мл.,  $2,44 \pm 0,22$  мл. ( $P < 0,05$ ) декомпенсированная —  $4,74 \pm 0,71$  мл.,  $5,03 \pm 1,21$  мл. ( $p < 0,001$ ). Разница показателей кровопотери между фактической и данными, полученными с помощью формульного метода, и в процентах по отношению к ОЦК составляет: компенсированная стадия — 2,19 и 0,41 мл. (8,7 % и 2,2 %), субкомпенсированная — 2,65 мл.; 1,37 мл. (10,6 %; 7,2 %), декомпенсированная — 5,3 мл.; 2,58 мл. (21,1 %; 13,6 %).

Одним из показателей гемостаза мы взяли сосудисто-тромбоцитарный фактор, а именно Виллебранда. Норма фактора в плазме колеблется в пределах 80-120 %. Среднее значение по группе — 136,4 %. Это увеличение от верхнего значения на 16,4 %, а в относительной величине на 13,7 %, в то время как от нижней границы — 56,4 %, в относительной величине — 70,5 % ( $p < 0,05$ ).

Значение фактора при кровопотере 15 % ОЦК — 122,4 %. Увеличение от верхнего значения соответственно 2,4 и 2,0 %. При отношении к нижней границе — 42,4 и 53 % ( $p < 0,05$ ).

Кровотечение, достигающее более 15 %, отмечалось у 77,8 % животных.

Фактическое значение фактора сосудисто-тромбоцитарного звена — 154,4 %. Это на 34,4 % по среднему значению и на 28,7 % относительно выше верхней нормы, в то время как эти значения на 74,4 и 93,0 % больше минимального значения при  $p < 0,05$ . Коэффициент корреляции в трех случаях составил: 0,69; 0,44; 0,77, по Спирмену соответственно.

#### **Клинические исследования и их обсуждение**

Проведено клиническое когортное исследование 26 пациентов с клиническим диагнозом язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненная желудочно-кишечным кровотечением. Формульные методы также использовано для установления объема кровопотери в клинических условиях в соответствии с протоколом МОЗ Украины от 29.12.05 № 782. Возраст пациентов —  $(67,5 \pm 9,0)$  лет. При проведении разовой инфузии всем был сделан общий анализ крови, измерено частоту пульса и размер систолического артериального давления.

#### **Шоковый индекс по Альговеру**

Частота пульса при поступлении —  $92,8 \pm 6,7$ ; после коррекции —  $95,7 \pm 2,0$ . Систолическое артериальное давление при поступлении —  $(124,2 \pm 5,5)$  мм рт. ст., после коррекции —  $(115,0 \pm 4,2)$  мм рт. ст. Объем однократной инфузии — 729,2 мл. Объем кровопотери: у 10 пациентов метод неинформативный, при поступлении — 20 % — 14 пациентов, в двух — 10 %. Размер кровопотери по шоковым индексом снизился у двух пациентов (15,4 %,  $p < 0,05$ ). Пульс в среднем по группе увеличился в 2,9 раза, систолическое артериальное давление в среднем по группе снизился на 9,2 мм рт. ст. ( $P < 0,05$ ), хотя после коррекции имел увеличиться до нормальных показателей пациентов.

Если же математически предполагать увеличение активности фактора Виллебранда по указанным шоковым показателям возможно предположить,

что при поступлении они должны составлять — 82,3 % (124,2 %) — 99,5 % (149,3 %). После 12: 00 интенсивной терапии — 80,6 % (120,7 %) — 102,1 % (146,5 %).

#### **Отношение гематокрита фактического к физиологическому**

Зафиксированные показатели: гематокрит —  $25,5 \pm 4,9$ ; количество эритроцитов —  $(3,2 \pm 0,6) \cdot 10^{9\text{л}} / \text{л}$ . Вычислен объем кровопотери: в 38,5 % пациентов метод неинформативный; 10 % кровопотери — 7,7 %; 20 % кровопотери — 53,8 % случаев ( $p < 0,05$ ). Объем разовой инфузии —  $(729 \pm 21,5)$  мл. В течение 12: 00 стационарного лечения гематокрит —  $26,5 \pm 6,0$ ; количество эритроцитов —  $(3,1 \pm 0,5) \cdot 10^{9\text{л}} / \text{л}$ . Исходя из этого, установили объемы кровопотери: метод неинформативный в 7,8 % случаев; 10 % кровопотери — 23,0 %, 20 % кровопотери — 69,2 % пациентов. Летальность в когорте составила 7,7 % ( $p < 0,05$ ), пациентам стабилизирована гематологические показатели — 46,2 %, в 46,1 % — гематологические показатели не стабилизировались к моменту выписки из стационара. Гематокрит не в состоянии мгновенно отобразить интенсивность кровотечения, потому что в приведенных ситуациях наблюдается выход форменных элементов из депо крови и незрелых форм из красного костного мозга.

В таком случае, приравнявая математически активность фактора Виллебранда при поступлении пациента, он бы составил — 125,4 % (188 %). После 12-ти часовой инфузионной терапии — 127,1 % (190,7 %).

#### **Выводы**

Итак, во-первых в экспериментальном исследовании показана неэффективность современной диагностической базы, которая отображалась в диапазоне от 2,2 % до 21,1 %. Наименьшая информативность в декомпенсированной стадии;

- во-вторых при применении местной анестезии определить размер кро-



вопотири определить не сумели. Иногда показатели были отрицательными, а неэффективность достигала максимума в 13,6 %;

- в-третьих предложен новый метод диагностики размера кровопотери с высокими показателями индекса корреляции на всех стадиях кровотечения в экспериментальных условиях;
- в-четвертых в клинических условиях используемая диагностика не является приемлемой, за счет высоких показателей неэффективности и недостоверности;
- в-пятых если же все-таки основываться на показателях полученные в клиническом исследовании при сопоставлении на фактор Виллебранда то возможно подчеркнуть факт о не закономерности всех показателей.

#### Література:

1. Бесчастный В.М. Заходи Донецького юридичного інституту МВС України щодо реалізації глобального плану десятиліття дій із забезпечення безпеки дорожнього руху / Бесчастный В.М. // Безпека дорожнього руху: правові та організаційні аспекти. — Матеріали VIII Міжнародної науково-практичної конференції (в авторській редакції). — Донецьк, 2013. — С. 11 — 15.
2. Моринець О.І. Проблематика та шляхи вирішення дорожньо-транспортного травматизму серед пішоходів та велосипедистів. / Моринець О.І. // Безпека дорожнього руху: правові та організаційні аспекти. — Матеріали VIII Міжнародної науково-практичної конференції (в авторській редакції). — Донецьк, 2013. — С. 190 — 194.
3. Перша медична допомога як фактор тяжкості наслідків ДТП в Україні. / Дідківська Л.С., Янішевський С.В., Шаріна М.В.]. Безпека дорожнього руху: правові та організаційні аспекти. — Матеріали VIII Міжнародної науково-практичної конференції (в авторській редакції). — Донецьк, 2013. — С. 112 — 113.
4. Пат. 106403 Україна, МПК (2016.01) А61В 17/00 G09В 23/28 (2006.01) Спосіб моделювання травматичної ампутації ниж-

ньої кінцівки в експерименті / Вастьянов Р. С., Савицький І. В., Бурлака О. М., Руснак С. В., Наговіцин О. П., Зонаріс М. В.; заявники і патентовласник Одеський національний медичний університет. — № у 2016 12953; заявл. 19.12.2016.

5. Пат. 106403 Україна, МПК (2016.01) А61В 10/00 G01N 33/50 (2006.01) Спосіб визначення стадії шоку внаслідок крововтрати при ампутації кінцівки, шлунково-кишкової кровотечі виразкового генезу або акушерських кровотечах в експерименті / Савицький І. В., Жуков В. І., Вастьянов Р. С., Горбач Т. В., Руснак С. В., Наговіцин О. П., М'ястківська І. В.; заявники і патентовласник Одеський національний медичний університет. — № у 2015 10438; заявл. 26.10.2015; опубл. 25.04.2016, Бюл. №8.
6. Руснак С. В., Зонаріс М. В. Динаміка крововтрати при експериментальному травматичному шоці в поєднанні з геморагічним шоком // Перший крок в науку — 2016. — Тез. доп. XIII Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених. — Вінниця, 2016 р. — С. 28 — 29.
7. Пат. 112853 Україна, МПК G01N 33/49 (2006.01) Спосіб визначення інфузійно-трансфузійної терапії при гострих та масивних кровотечах різного етіопатогенезу / Вастьянов Р. С., Савицький І. В., Руснак С. В., Наговіцин О. П., Зонаріс М. В.; заявники і патентовласник Одеський національний медичний університет. — № у 2016 08225; заявл. 25.07.2016; опубл. 26.12.2016, Бюл. №24.
- 8). Розробка нового діагностичного методу гострих кровотеч в експерименті / Савицький І.В., Савицький В.І., Руснак С.В., Наговіцин О.П. // — Актуальні проблеми медицини та фармакології — 2016 р. — С. 91 — 95.

#### References

1. Beschastny V.M. Measures of the Donetsk Law Institute of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine on the implementation of the global plan of the decade of action for ensuring road safety / Beschastny V.M. // Road safety: legal and organizational aspects. - Materials of the VIII International Scientific and Practical Conference (in the author's edition). - Donetsk, 2013. - P. 11-15.
2. Morinets O.I. Problems and ways of resolving road traffic injuries among

- pedestrians and cyclists. / Morinets O.I. // Road safety: legal and organizational aspects. - Materials of the VIII International Scientific and Practical Conference (in the author's edition). - Donetsk, 2013. - pp. 190 - 194.
3. First medical aid as a factor of the gravity of the consequences of an accident in Ukraine. / Didkovskaya LS, Yanishevsky SV, Sharina MV]. Road safety: legal and organizational aspects. - Materials of the VIII International Scientific and Practical Conference (in the author's edition). - Donetsk, 2013. - P. 112 - 113.
  4. Pat. 106403 Ukraine, IPC (2016.01) A61V 17/00 G09V 23/28 (2006.01) Method of simulation of traumatic amputation of the lower extremity in the experiment / Vastyanov R. S., Savitsky IV, Burlaka O. M., Rusnak SV, Nagovitsin O. P., Zonaris M. V.; Applicants and patent holder Odessa National Medical University. - No. 2016 12953; stated. December 19, 2014
  5. Pat. 106403 Ukraine, IPC (2016.01) A61V 10/00 G01N 33/50 (2006.01) A method for determining the shock stage due to blood loss during limb amputation, gastrointestinal bleeding in the ulcerative gland or obstetric bleeding in the experiment / Savitsky I.V., Zhukov V.I. Vastyanov R. S., Gorbach T. V., Rusnak SV, Nagovitsin O. P., Myastkovskaya I. V.; Applicants and patent holder Odessa National Medical University. - ? u 2015 10438; statements. 10/26/2015; has published 04/25/2016, Byul. No. 8
  6. Rusnak SV, Zonaris MV Dynamics of blood loss during an experimental traumatic shock in combination with a hemorrhagic shock // The first step in science - 2016. - Tez. add XIII International Scientific Conference of Students and Young Scientists. - Vinnitsa, 2016 - S. 28 - 29.
  7. Pat. 112853 Ukraine, IPC G01N 33/49 (2006.01) A method for the determination of infusion-transfusion therapy in acute and massive hemorrhages of various etiopathogenesis / Vastyanov R. S., Savitsky IV, Rusnak SV, Nagovitsin O. P., Zonaris M. B.; Applicants and patent holder Odessa National Medical University. - No. 2016 08225; stated. 07/25/2016; has published 12.26.2016, Byul. ?24
  8. Development of a new diagnostic method of acute bleeding in the experiment / Savitsky IV, Savitsky VI, Rusnak SV,

Nagovitsin O.P. // - Actual problems of medicine and pharmacology - 2016 - pp. 91 - 95.

### Резюме

#### ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ДІАГНОСТИЧНОЇ ЦІННОСТІ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ І КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕННЯХ КРОВОТЕЧ

*Савицький І. В., Руснак С. В., Наговіцин А. П., Миронов А. А., Бурлака О. М., Знамеровский С. Г.*

Дорожньо-транспортний травматизм є надзвичайно серйозною проблемою не лише в медичному аспекті, але й у соціальному, економічному та загальнодержавному. Цей вид травм відзначається високою летальністю та первинною захворюваністю, кожного року, причому за останні роки просліджується тенденція до зростання абсолютних показників.

Медична служба, з огляду на цей факт, повинна зі своєї сторони впроваджувати нові підходи до діагностики та лікування патологічних станів та нозологічних одиниць які зустрічаються при дорожньо-транспортних пригодах.

При проведенні клінічних та експериментальних дослідів порівняли показники гемостазу та гематологічні. Розглянули вплив місцевої інфільтраційної анестезії на перебіг кровотечі та гематологічно-гемостатичні показники та дійшли до наступних висновків:

- по-перше в експериментальному дослідженні показана неефективність сучасної діагностичної бази яка відображувалась в діапазоні від 2,2 % до 21,1 %. Найбільша неінформативність в декомпенсованій стадії;
- по-друге при застосуванні місцевої анестезії визначити розмір крововтрати визначити не зуміли. Інколи показники були від'ємними, а неефективність досягала максимуму у 13,6 %;
- по-третє запропонований новий метод діагностики розміру кровотра-

ти з високими показниками індексу кореляції на всіх стадіях кровотечі в експериментальних умовах;

- по-четверте в клінічних умовах використовується діагностика не є прийнятною, за рахунок високих показників неефективності та недостовірності;
- по-п'яте якщо ж все-таки ґрунтуватись на показниках які отримані в клінічному дослідженні при співставленні на фактор Віленбранда то можливо підкреслити факт про незаконність всіх показників.

**Ключові слова:** система гемостазу, діагностика, кровотеча, експериментальне дослідження, клінічне дослідження.

#### Summary

#### PATHOGENETIC SUBSTANTIATION OF DIAGNOSTIC VALUE OF THE HEMOSTASIS SYSTEM IN EXPERIMENTAL AND CLINICAL RESEARCHES OF BLEEDINGS

*Savitsky I.V., Rusnak S.V., Nagovitsyn A.P., Mironov A.A., Burlaka O.M., Znamerovsky S.G.*

Road traffic injuries are extremely serious problem not only in medical aspect, but also in social, economic and national. This type of injury is characterized by high mortality and incidence each year, with recent years is evident upward trend in absolute terms.

The medical service because of this fact must for its part to introduce new approaches to diagnosis and treatment of pathological conditions and lymphoma units that occur in accidents.

When carrying out clinical and

experimental studies, hemostasis and hematological parameters were compared. The effect of local infiltration anesthesia on the course of bleeding and hematologic-haemostatic parameters was examined.

And came to the following conclusions:

- Firstly, in an experimental study, the ineffectiveness of a modern diagnostic database was shown that was displayed in the range from 2.2 % to 21.1 %. The least informative in the decompensated stage;
- Secondly, when using local anesthesia, it was not possible to determine the size of the blood loss. Sometimes indicators were negative, and inefficiency reached a maximum of 13.6 %;
- Thirdly, a new method for diagnosing the size of blood loss with high indexes of correlation at all stages of bleeding under experimental conditions was proposed;
- Fourth, in the clinical setting, the diagnostics used are not acceptable, due to high rates of inefficiency and unreliability;
- Fifth, if you still rely on the indicators obtained in the clinical study when compared to the Wilenbrand factor, then it is possible to emphasize the fact that all indicators are not economical.

**Keywords:** hemostatic system, diagnostics, bleeding, experimental research, clinical research.

*Впервые поступила в редакцию 23..08.2017 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК616.511-001.17-092.9: 615.454.1: 615.316546.57-022.532

## **МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОЖИ МОРСКИХ СВИНОК В ЭРИТЕМНЫЙ ПЕРИОД ПОСЛЕ ЛОКАЛЬНОГО УЛЬТРАФИОЛЕТОВОГО ОБЛУЧЕНИЯ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ МАЗИ МЕТИЛУРАЦИЛА С ВКЛЮЧЕНИЕМ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА**

**Звягинцева Т.В., Миронченко С.И., Наумова О.В.**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина  
Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина  
e-mail: s.mironchenko@ukr.net*

Цель исследования — изучить морфологические особенности кожи морских свинок в эритемные сроки после локального ультрафиолетового облучения (УФО) и при коррекции их мазью метилурацила, содержащей наночастицы серебра (НЧС). Исследования проведены на морских свинках-альбиносах. Животные разделены на 3 группы: 1 — контроль, без лечения (УФО); 2 — УФО+мазь метилурацила 10 %; 3 — УФО+мазь, содержащая метилурацил и НЧС. Через 2 часа, 4 часа и на 3-и сутки животных выводили из эксперимента, после чего забирали фрагменты ткани. Анализ морфологических изменений выявил, что в группах с коррекцией наиболее эффективным оказалось применение мази метилурацила с НЧС, что проявлялось слабо выраженными альтеративными изменениями, уменьшением лейкоцитарной инфильтрации и меньшей долей очагового повреждения соединительнотканых волокон.

**Ключевые слова:** ультрафиолетовое облучение, кожа, метилурацил, наночастицы серебра

### **Актуальность**

С увеличением ультрафиолетовой (УФ) радиации, достигающей поверхности Земли из-за уменьшения толщины озонового слоя, изменением в образе жизни и развитием привычки постоянного отдыха на южных курортах частота УФ-индуцированных повреждений кожи и интерес к фотозащитным средствам неуклонно растут [1, 2]. На сегодня существенный интерес представляет возможность коррекции УФ-индуцированных повреждений путем использования наночастиц [3,4]. Недавно создана новая субстанция, которая содержит метилурацил (обладает противовоспалительным и фотопротекторным действием) и наночастицы серебра (НЧС) [5]. Субстанция получена в Международном центре электронно-лучевых технологий Института электросварки им. Е.О. Патона НАН Украины (метод получения НЧС,

предложенный академиком Б.О. Мовчаном [6], заключается в электронно-лучевом испарении и конденсации веществ в вакууме). На основе субстанции совместно с ОАО «Химфармзавод «Красная звезда» изготовлена мазь метилурацила, которые содержат НЧС [5].

### **Цель исследования**

Изучить морфологические особенности кожи морских свинок в эритемные сроки после локального ультрафиолетового облучения (УФО) и при коррекции их мазью метилурацила, содержащей наночастицы серебра (НЧС).

### **Материалы и методы исследования**

Исследования были выполнены на 54 морских свинках-альбиносах массой 400-500 г, разделенных на 3 группы: 1 — контроль, без лечения (УФО); 2 — УФО+мазь метилурацила 10 % (ОАО «Нижфарм», Россия); 3 — УФО+мазь, содержащая метилурацил и НЧС. Эри-



тему вызывали облучением выбритого участка кожи с помощью ртутно-кварцевого облучателя ОКН-11-М, помещенного на расстоянии 10 см от животного, в течение 2 минут [7]. Мази наносили на поврежденный участок кожи за 1 час до, через 2 часа после облучения, а затем ежедневно в течение 3-х суток. Для исследования особенностей морфологических изменений кожи животных декапитировали под общим наркозом (тиопентал-натрий 10 мг/Д кг) на разных сроках эксперимента (2 часа, 4 часа, 3 суток). Кусочки кожи фиксировали в 10 % нейтральном формалине, после чего иссекали кусочки толщиной около 4 мм. Материал подвергали спиртовой проводке и парафиновой заливке, изготавливали срезы толщиной 5-6 мкм. Обзорные препараты, окрашенные гематоксилином и эозином, использовались для общей оценки состояния исследуемых тканей. Окрашивание препаратов фукселином на эластические волокна по Вейгерту с докрасиванием пикрофусином по ван Гизон использовалось для выявления и дифференцировки соединительнотканых структур [8,9]. Препараты, окрашенные гистологическими и гистохимическими методами, изучали с помощью микроскопа Olympus BX-41 с использованием программ Olympus DP-Soft (Version 3: 1).

#### **Результаты исследований**

Выявлено, что у животных в группе контроля наблюдается выраженная эритема на протяжении 3-х суток. Гистологически через 2 часа после воздействия УФО изменения в коже минимальны и характеризуются слабо выраженными экссудативными изменениями в виде нерезкого полнокровия сосудов и краевого стояния лейкоцитов в их просвете, а также появлением признаков дермо-эпидермальной активности. Так, во всех наблюдениях целостность дермо-эпидермального соединения сохранена, однако, в базальном и шиповатом слоях эпидермиса встречаются мелкие очаги накопления оптически пустой

отечной жидкости в межклеточных пространствах с разъединением эпидермоцитов (спонгиоз) и утратой межклеточных связей (акантолиз), за счёт чего в 2-х наблюдениях формируются локусы вакуолизации в области дермо-эпидермального соединения. Сосочки дермы широкие, уплощенные, представлены рыхлой волокнистой соединительной тканью, в которой при окраске по ван Гизон с докраской на эластик по Вейгерту определяются тонкие пучки фуксинофильных кирпично-красного цвета коллагеновых и черного цвета эластических волокон. Сетчатый слой дермы сформирован интенсивно фуксинофильными пучками коллагеновых волокон, расположенных параллельно поверхности кожи и под углом к ней, и сопровождающей их сетью эластических волокон. Между волокнистыми структурами сосочкового и сетчатого слоёв визуализируются немногочисленные фибробласты и фиброциты со слабо эозинофильной цитоплазмой и округлым ядром, слабо воспринимающим основные красители. Вокруг придатков кожи встречаются мелкоочаговые лимфогистиоцитарные инфильтраты. К 4-м часам эксперимента нарастают дисциркуляторные изменения. В 50 % наблюдений в нижнем слое эпидермиса встречаются отдельные клетки со сморщенным базофильным ядром и интенсивно эозинофильной цитоплазмой (клетки солнечного ожога). В 3-х наблюдениях в некоторых участках эпидермиса визуализируются отдельные базальные клетки или их мелкие группы с палочковидным или округлым пикнотичным интенсивно базофильным ядром, смещённым на периферию клетки к цитоплазматической мембране. Клетки заполнены вакуолями, содержащими цитоплазматическую жидкость и выглядят оптически пустыми. Также в 3-х наблюдениях встречается очаговый спонгиоз и акантолиз базальных эпидермоцитов с развитием дегенеративных изменений в виде нерезко выраженной вакуолизации в области дермо-эпидермального соедине-

ния. Коллагеновые волокна сосочкового и сетчатого слоёв дермы несколько набухшие со снижением фуксинофилии по сравнению с предыдущим сроком в одном наблюдении выглядят гомогенными. Эластические волокна в 2-х наблюдениях с участками утолщения и фрагментации. Пространства между соединительнотканскими волокнами несколько расширены за счет накопления отёчной жидкости. Фибробласты и фиброциты, визуализирующиеся между волокнистыми структурами дермы, немногочисленны, без признаков функциональной активности. Сосуды поверхностного и глубокого сосудистых сплетений кожи резко расширены, переполнены кровью, среди форменных элементов которой преобладают эритроциты, встречаются немногочисленные нейтрофилы, некоторые с признаками краевого стояния и эмиграции за сосудистую стенку отдельных клеток. Периваскулярно и вокруг придатков кожи определяются мелкоочаговые лимфогистиоцитарные инфильтраты с примесью тучных клеток. Обнаруженные гистопатологические изменения сохраняются и достигают максимальной выраженности к 3-х суточному сроку эксперимента. Эпидермоциты шиповатого слоя преимущественно с признаками вакуольной дегенерации, среди них во всех наблюдениях встречаются многочисленные sunburn cells — с пикнотичным ядром и эозинофильной цитоплазмой. Последние располагаются поодиночке, а в 2-х наблюдениях формируют группы из 3-4 экземпляров. Встречаются многочисленные митозы. Роговой слой утолщен, с участками, содержащими сохранившиеся клетки с ядрами (паракератоз). В половине наблюдений очагово в эпидермисе встречаются мелкие скопления лейкоцитов. Во всех наблюдениях отмечаются признаки дермо-эпидермальной активности с формированием участков вакуолизации, а в 3-х наблюдениях со слабо выраженными дезинтегративными изменениями дермо-эпидермального соединения. Сохраняется отёчность

дермы, за счёт чего формирующие её коллагеновые и эластические волокна выглядят разобшёнными. Коллагеновые волокна во всех наблюдениях набухшие, неравномерно фуксинофильные, в 5-ти наблюдениях — гомогенные. Эластические волокна во всех наблюдениях утолщены, с участками фрагментации. Во всех наблюдениях дерма инфильтрирована полиморфноядерными лейкоцитами, плотность которой варьировала от слабо до умеренно выраженной. В участках дермы, прилежащих к локусам дегенеративных и деструктивных изменений дермо-эпидермального соединения определяется нерезко выраженная очаговая пролиферация фибробластов. В базальном слое эпителия волосяных влагалищ обнаруживается большое количество клеток с гиперхромией ядер и многочисленными фигурами митоза. Периваскулярно, вокруг придатков кожи несколько чаще в сравнении с предыдущим сроком обнаруживаются инфильтраты из лимфоцитов, макрофагов, многочисленных тканевых базофилов и нейтрофилов (рис. 1).

Таким образом, данные микроскопического исследования показывают, что в коже животных в первые трое суток после УФО развивается морфологическая картина острого воспаления. Через 2 часа после воздействия УФО эти изменения минимальны и характеризуются слабо выраженными экссудативными изменениями в виде нерезкого полнокровия сосудов и краевого стояния лейкоцитов в их просвете, а также появлением признаков дермо-эпидермальной активности. К 4-м часам эксперимента нарастают дисциркуляторные изменения, что морфологически проявляется выраженным полнокровием сосудов с набуханием эндотелия и отёком дермы, межклеточным отёком эпидермиса с утратой межклеточных контактов с вакуолизацией ткани в области дермо-эпидермального соединения, появлением лейкоцитарной инфильтрации дермы. В структурных компонентах кожи отмечаются альтератив-

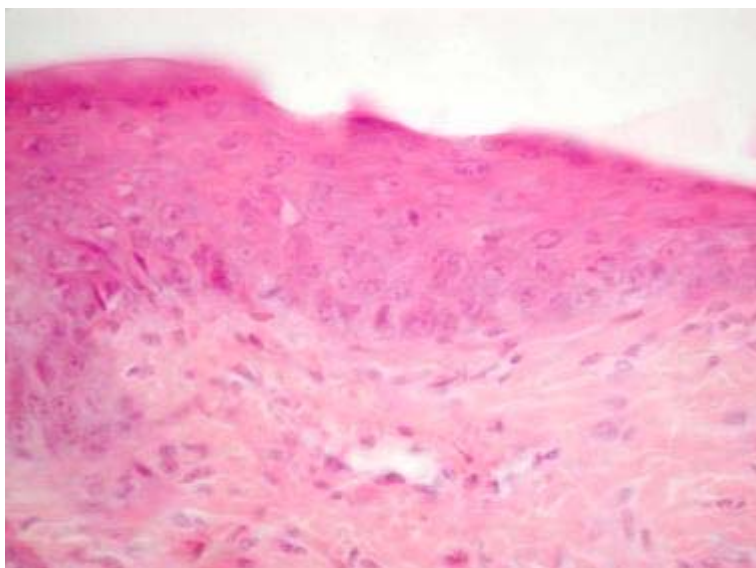


Рис. 1. Sunburn cells в верхнем слое эпидермиса. Усиление пролиферативной активности клеток базального слоя эпидермиса. Полнокровные сосуды дермы с разобщением набухших эндотелиоцитов. Группа 1 (контроль), 3-и сутки после УФО. Окраска гематоксилином и эозином, x400.

ные изменения, что морфологически проявляется вакуольной дегенерацией и появлением апоптозно изменённых эпидермоцитов (sunburn cells), нерезко выраженными изменениями коллагеновых и эластических волокон дермы. Обнаруженные гистопатологические изменения сохраняются и достигают максимальной выраженности к 3-х суточному сроку эксперимента.

На фоне лечения мазями, в большей степени при использовании мази метилурацила с включением наночастиц серебра, интенсивность эритемной реакции уменьшается по сравнению с животными без лечения.

Во второй группе животных, получавших лечение мазью метилурацила, гистологически через 2 часа после УФО в коже отдельные эпидермоциты или их мелкие группы из 2-3 клеток в составе базального и шиповатого слоев характеризуются некоторым уменьшением размеров округлой или вытянутой формы ядра, усилением его базофилии, снижением или исчезновением ацидофилии цитоплазмы. Базальная мембрана эпидермиса тонкая, непрерывная, целостность дермо-эпидермального соединения во всех наблюдениях не нару-

шена. Вместе с тем в одном наблюдении встречаются мелкие локусы и акантолиза в базальном и шиповатом слоях с образованием в области дермо-эпидермального соединения мелких очагов вакуолизации. Сосочковый слой дермы сформирован тонкими пучками фуксинофильных коллагеновых и тонких эластических волокон. В сетчатом слое дермы визуализируются более плотные, ин-

тенсивно фуксинофильные пучки коллагеновых волокон, которые локализованы параллельно поверхности кожи и под углом к ней, а также тонкие эластические волокна. Фибробласты и фиброциты сосочкового и сетчатого слоёв немногочисленны, без признаков синтетической и пролиферативной активности. В дерме рассеянно расположены макрофаги, лимфоциты, тучные клетки, полиморфно-ядерные лейкоциты, формирующие вокруг некоторых сосудов и придатков кожи мелкие скопления. Просветы капилляров дермы расширены, заполнены преимущественно эритроцитами, изредка с немногочисленными лейкоцитами с признаками краевого стояния. Сосудистая базальная мембрана тонкая, непрерывная. Эндотелиоциты уплощены, пространства между ними несколько расширены. Придатки кожи без особенностей. Через 4 часа после облучения послойное строение эпидермиса сохраняется. В 2-х наблюдениях в ростковом слое эпидермиса визуализируются местами 1-2 клетки солнечного ожога, а также отдельные эпидермоциты и их мелкие группы с признаками вакуольной дистрофии. В этих же наблюдениях в области дермо-эпидермального соединения встречаются мел-

кие локусы слабо выраженной вакуолизации вследствие очагового спонгиоза и акантолиза базальных клеток. В сосочковом и сетчатом слоях дермы соединительнотканые волокна несколько разобщены, пространства между ними выполнены отёчной жидкостью, выглядят оптически пустыми. Коллагеновые волокна набухшие, слабо или умеренно фуксинофильные, эластические волокна в одном наблюдении с локусами утолщения и фрагментации. Клеточные элементы дермы немногочисленны, фибробласты и фиброциты без признаков пролиферативной и синтетической активности. Сосуды сосочкового и сетчатого слоев дермы расширены, полнокровны, в 3-х наблюдениях с краевым стоянием лейкоцитов и выходом их в экстравакулярное пространство отдельных клеток. Сосудистая базальная мембрана непрерывна, эндотелиоциты, лежащие на ней, набухшие, с интенсивно базофильным ядром, выступают в просвет сосуда, пространства между ними расширены. Вокруг придатков кожи и сосудов встречаются очаговые скопления лимфоцитов, макрофагов, немногочисленных полиморфноядерных лейкоцитов и тучных клеток. На 3-и сутки эксперимента в препаратах кожи эпидермис несколько утолщен за счет шиповатого и рогового слоев. В первом количестве рядов клеток составляет 2-3. Многочисленные шиповатые эпидермоциты в состоянии вакуольной дистрофии, среди них в 4-х наблюдениях визуализируются отдельно расположенные клетки солнечного ожога. Компактно лежащие клетки базального слоя преимущественно вертикально ориентированными интенсивно базофильными ядрами, в части которых визуализируются митозы. Роговой слой расширен, в половине наблюдений с локусами паракератоза. Базальная мембрана эпидермиса непрерывна. Во всех наблюдениях дермо-эпидермальная активность слабо выражена, характеризуется мелкими локусами вакуолизации в базальном слое без дезинтегративных

изменений в области дермо-эпидермального соединения. В дерме волокнистые структуры несколько разобщены, пространства между ними выглядят оптически пустыми вследствие сохраняющегося отека ткани. Коллагеновые волокна набухшие, с неравномерным снижением фуксинофилии; в 4-х наблюдениях с гомогенизацией, неравномерным утолщением и участками фрагментации эластических волокон. В этих же наблюдениях в дерме наблюдается рассеянная слабо выраженная инфильтрация полиморфноядерными лейкоцитами. Преимущественно в сосочковом слое дермы встречаются локусы пролиферации фибробластов. Сосуды дермы умеренно полнокровны. Эндотелиоциты, лежащие на тонкой непрерывной сосудистой мембране несколько разобщены, в большинстве наблюдений с вытянутым ядром, уплощены, в 2-х наблюдениях эндотелиальные клетки, преимущественно в сосудах сосочкового слоя, несколько набухшие, выступают в их просвет. В этих же наблюдениях вокруг сосудов и придатков кожи местами обнаруживаются мелкие лимфогистиоцитарные инфильтраты с примесью нейтрофилов (рис. 2).

Следовательно, в условиях применения мази метилурацила на фоне эксудативных процессов в коже, интенсивность которых наиболее выражена к 3-м суткам исследования, выявляется меньшая степень альтеративных изменений (вакуольная дистрофия и апоптоз эпидермоцитов наблюдаются в 66,7 % наблюдений), лейкоцитарной инфильтрации дермы (отмечаются в 50 % наблюдений), очагового повреждения соединительнотканых волокон (определяется в 66,7 % наблюдений) по сравнению с контролем.

В третьей группе животных, леченных мазью метилурацила с наночастицами серебра, через 2 часа после облучения в базальном и шиповатом слоях изредка визуализируются отдельные клетки, реже их мелкие группы в состо-



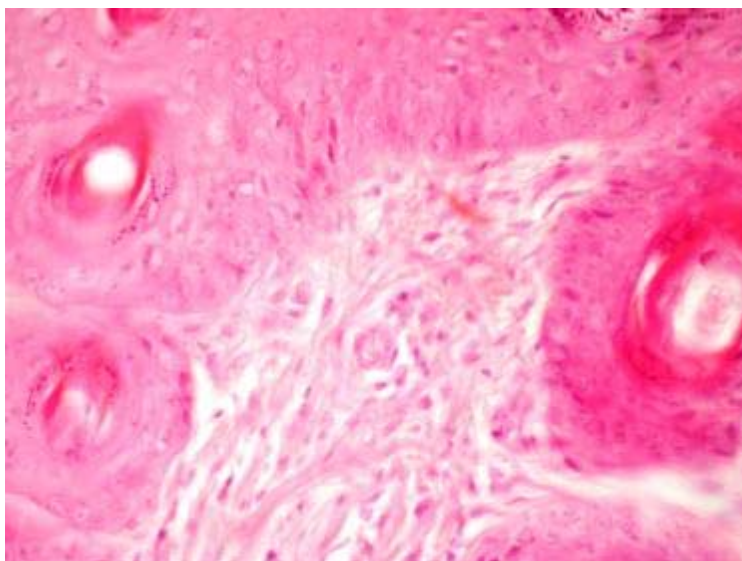


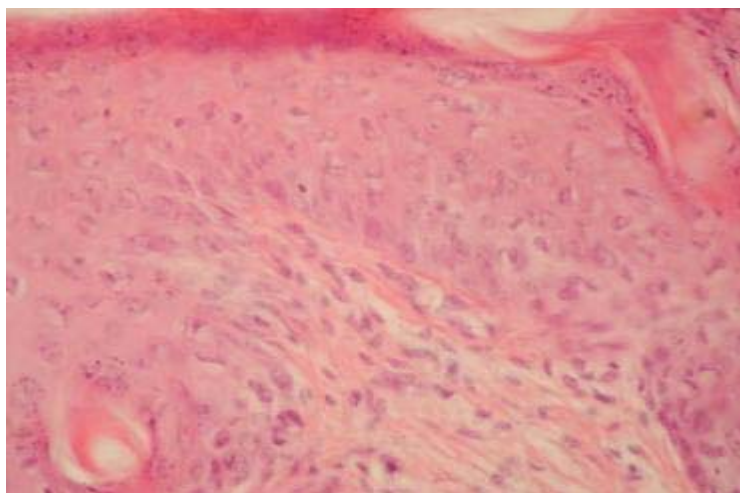
Рис. 2. Клетки солнечного ожога в шиповатом слое эпидермиса. Мелкоочаговая периваскулярная инфильтрация; очаговая пролиферация фибробластов в сосочковом слое дермы. Группа 2 (лечение мазью метилурацила), 3-и сутки после УФО. Окраска гематоксилином и эозином, х400.

янии вакуольной дистрофии. В базальном слое умеренное количество внутриэпидермальных макрофагов, фигуры митоза немногочисленны. Во всех препаратах целостность дермо-эпидермального соединения сохранена, в одном наблюдении в базальном слое обнаруживаются мелкоочаговый акантолиз со слабо выраженной вакуолизацией в области дермо-эпидермального соединения. Базальная мембрана эпидермиса на всем протяжении препаратов тонкая, непрерывная. В дерме сохраняется обычное расположение пучков соединительнотканых волокон. Пучки коллагеновых волокон в сосочковом слое тонкие, фуксинофильные, сетчатом — более плотные, интенсивно фуксинофильные. Эластические волокна тонкие, непрерывные. Макрофаги, лимфоциты, тучные клетки, полиморфно-ядерные лейкоциты, фибробласты и фиброциты рассеяны по дерме. В расширенных просветах сосудов дермы визуализируются преимущественно эритроциты, в некоторых сосудах — немногочисленные полиморфноядерные лейкоциты с признаками краевого стояния. Сосудистая базальная мембрана тонкая, непрерывная, лежащие на ней эндотелиоциты уплощены, несколько разобщены.

Местами в периваскулярных пространствах и вокруг придатков кожи встречаются мелкоочаговые клеточные скопления. Придатки кожи без особенностей. Через 4 часа после облучения в базальном, реже шиповатом слое эпидермиса в 2-х наблюдениях встречаются отдельные клетки солнечного ожога, мелкие группы эпидермоцитов в состоянии вакуольной дистрофии, локусы спонгиоза и акантолиза

клеток с формированием в области дермо-эпидермального соединения мелких очагов нерезко выраженной вакуолизации. Базальных кератиноцитов с фигурами митоза небольшое количество. Дерма отечна, вследствие чего наблюдается разобщение соединительнотканых волокон с неравномерно выраженной фуксинофилией пучков коллагеновых волокон. В одном наблюдении в сосочковом слое встречаются очаги с неравномерным утолщением и фрагментацией эластических волокон. По сравнению с предыдущим сроком плотность клеток несколько снижается, что объясняется, по-видимому, отеком ткани. Сосуды дермы полнокровны, с расширенными просветами, выполненными эритроцитами. Набухшие, с интенсивно базофильным ядром эндотелиоциты, лежащие на непрерывной сосудистой базальной мембране, разобщены, выступают в просвет сосуда. В 2-х наблюдениях в части сосудов обнаруживается краевое стояние лейкоцитов с диапедезом отдельных клеток в периваскулярное пространство и формированием вокруг сосудов мелкоочаговых клеточных скоплений. К 3-м суткам эксперимента по сравнению с предыдущим сроком увеличивается митотическая актив-

ность базальных кератиноцитов, расположенных компактно. Ядра их интенсивно базофильны, вертикально ориентированы. В шиповатом слое количество рядов колеблется от 2-х до 3-х, встречаются во всех наблюдениях эпидермоциты в состоянии вакуольной дистрофии, в трёх — отдельно лежащие клетки солнечного



ороговым гиперкератозом. Базальная мембрана эпидермиса сохранена. В 50 % наблюдений определяется мелкоочаговая вакуолизация эпидермиса без дезинтегративных изменений в области дермо-эпидермального соединения, что расценивается как слабо выраженная дермо-эпидермальная активность. В дерме отмечаются нерезко выраженные признаки отёка и набухания пучков коллагеновых волокон с неравномерным снижением фуксинофилии. В 2-х наблюдениях в дерме обнаруживаются очаги гомогенизации коллагеновых волокон и неравномерно утолщенными, частично фрагментированными эластическими волокнами. Между волокнистыми структурами в этих наблюдениях обнаруживается рассеянная слабо выраженная лейкоцитарная инфильтрация; в сосочковом слое дермы визуализируются очаги пролиферации фибробластов. Сосуды дермы умеренно полнокровны. Сосудистая базальная мембрана тонкая, непрерывная, эндотелиоциты уплощенной формы. В очагах пролиферации фибробластов эндотелиальные клетки набухшие, несколько разобщены между собой, в периваскулярных пространствах встречаются скопления лимфоцитов, макрофагов, немногочисленных полиморфноклеточных лейкоцитов (рис. 3).

Рис. 3. Клетки солнечного ожога в эпидермисе. Очаговая пролиферация фибробластов, набухание и разобщение эндотелиоцитов капилляра сосочкового слоя дермы. Группа 3 (лечение мазью метилурацила с наночастицами серебра), 3-и сутки после УФО. Окраска гематоксилином и эозином, х400.

Таким образом, при применении мази метилурацила с наночастицами серебра на протяжении 3-х суток эксперимента в коже развиваются экссудативные процессы, однако по сравнению с контролем снижается выраженность альтеративных изменений (вакуольная дистрофия и апоптоз эпидермоцитов, слабо выраженная дермо-эпидермальная активность отмечаются в 50 % наблюдений), реже наблюдаются лейкоцитарная инфильтрация дермы и очаги повреждения коллагеновых и эластических волокон (в 33,3 % наблюдений).

#### Выводы

1. Под влиянием УФО в минимальной эритемной дозе у морских свинок возникают воспалительно-дегенеративные изменения в коже, достигавшие наибольшей степени выраженности на 3-и сутки после облучения.
2. Мазь метилурацила с НЧС по эффективности превышает действие ММ при УФО кожи морских свинок, что проявляется более существенно на 3-и сутки, характеризуется слабо выраженными альтеративными изменениями, уменьшением лейкоцитарной инфильтрации и меньшей долей очагового повреждения соединительнотканых волокон.

**Литература**

1. Janovska J. Sun induced skin damage and immunosuppression / J. Janovska, J. Voicehovska, L. Kasparane // Romania journal of clinical and experimental dermatology. — 2015, May. — P. 84–90.
2. Mechanisms of photoaging and cutaneous photocarcinogenesis, and photoprotective strategies with Phytochemicals. R. Bosch, N. Philips, J.A. Suarez-Perez [et al.] / Antioxidants. — 2015. — № 4. —P. 248-268.
3. Wang S.Q. Photoprotection in the era of nanotechnology. S.Q., Wang, I.R. Tooley / Semin. Cutan. Med. Surg. — 2011. — № 30. — P. 210-213.
4. Silver nanoparticles protect human keratinocytes against UVB radiation-induced DNA damage and apoptosis: potential for prevention of skin carcinogenesis / S. Arora, N. Tyagi, A. Bhardwaj, [et al.] // Nanomedicine. — 2015. — № 11 (5). — P. 1265-1275.
5. Пат 77777 Україна, МПК А61К9/06, А61К 33/38, А61Р 29/00. Спосіб підвищення протизапальної активності фармацевтичних засобів у м'якій лікарській формі; Лісовий В. М., Звягінцева Т. В., Трутаєв І. В., Миронченко С. І.; заявник та патентовласник Трутаєв І. В. — № u 2012 10159; заявл. 27.08.2012; опубл. 25.02.2013, Бюл. № 4.
6. Мовчан Б. А. Электронно-лучевая гибридная нанотехнология осаждения неорганических материалов в вакууме / Б. А. Мовчан // Актуальные проблемы современного материаловедения. — 2008. — Т. 1. — С. 227–247.
7. Стефанов А. В. Биоскрининг. Лекарственные средства / А. В. Стефанов. — К.: Авиценна, 1998. — 189 с.
8. Лилли Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия / Р. Лилли. — М.: Мир, 1960. — 648 с.
9. Пирс Э. Гистохимия (теоретическая и прикладная) / Э. Пирс. — М.: Иностранная литература, 1962. — 962 с.
10. Antioxidants. — 2015. — № 4. —P. 248-268.
11. Wang S.Q. Photoprotection in the era of nanotechnology. S.Q., Wang, I.R. Tooley / Semin. Cutan. Med. Surg. — 2011. — № 30. — P. 210-213.
12. Silver nanoparticles protect human keratinocytes against UVB radiation-induced DNA damage and apoptosis: potential for prevention of skin carcinogenesis / S. Arora, N. Tyagi, A. Bhardwaj, [et al.] // Nanomedicine. — 2015. — № 11 (5). — P. 1265-1275.
13. Lesovoy V.N., Zvyagintseva T.V., Trutayev I.V., Mironchenko S.I.; applicant and owner Trutayev I.V., «Method of anti-inflammatory activity increasing in pharmaceutical dosage soft form», Ukraine Patent 77777, IPC A61K 9/06 (2006.01) A61K 33/38 (2006.01) A61P 29/00, № u201210159; applications 27.08.2012; published 02.25.2013; newsletter № 4/2013/
14. Мовчан Б. А. Electron beam technique of deposition of inorganic hybrid material in vacuum / Actual problems of modern materials. — 2008, Vol. 1, — P. 227–247.
15. Стефанов А. В. Bioscreening. Drugs. — К.: Avitsenna, 1998. — 189 p.
16. Лилли Р. Pathohistological technique and practical histochemistry. — М.: World, 1960. — 648 p.
17. Пирс Э. Histochemistry (theoretical and applied). — М.: Foreign Literature, 1962. — 962 p.

**Резюме**

**МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ШКІРИ  
МОРСЬКИХ СВИНОК В ЕРИТЕМНИЙ  
ПЕРІОД ПІСЛЯ ЛОКАЛЬНОГО  
УЛЬТРАФІОЛЕТОВОГО ОПРОМІНЕННЯ  
ПРИ ЗАСТОСУВАННІ МАЗІ  
МЕТИЛУРАЦИЛУ З ВКЛЮЧЕННЯМ  
НАНОЧАСТОК СРІБЛА**

*Звягінцева Т.В., Миронченко С.І.,  
Наумова О.В.*

Мета дослідження — вивчити морфологічні особливості шкіри морських свинок в еритемні терміни після локального ультрафіолетового опромінення (УФО) і при корекції їх маззю метилурацила, що містить наночастки срібла (НЧС). Дослідження проведені на морських свинках-альбіносах. Тварини розподілені на 3 групи: 1 — контроль, без лікування (УФО); 2 — УФО + мазь метилурацила 10 %; 3 — УФО + мазь, яка

містить метилурацил і НЧС. Через 2 години, 4 години і на 3-ю добу тварин виводили з експерименту, після чого забирали фрагменти тканини. Аналіз морфологічних змін виявив, що в групах з корекцією найбільш ефективним виявилось застосування мазі метилурацила з НЧС, що проявлялося слабо вираженими альтеративними змінами, зменшенням лейкоцитарної інфільтрації і меншою часткою осередкового пошкодження сполучнотканинних волокон

**Ключові слова:** ультрафіолетове опромінення, шкіра, метилурацил, наночастинки срібла

#### Summary

MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE GUINEA PIGS SKIN IN THE ERYTHEMIC PERIOD AFTER LOCAL UV-IRRADIATION WITH THE USE OF METHYLURACYLUM OINTMENT WITH THE INCLUSION OF SILVER NANOPARTICLES

Zvyagintseva T.V., Mironchenko S.I., Naumova O.V.

The research was aimed to study the morphological features of the guinea pigs skin in erythematous terms after local

ultraviolet irradiation (UFR) and when correcting them with methyluracil ointment containing silver nanoparticles (NP). The investigation was performed on albino guinea pigs. Animals were divided into 3 groups: the 1st — control, without treatment (UFR); the 2nd — UFO + methyluracil ointment 10 %; the 3rd — UFR + ointment containing methyluracil and NP. After 2 hours, 4 hours and on 3rd day, the animals were withdrawn from the experiment and then tissue fragments were taken. The analysis of morphological changes revealed that in the correction groups the most effective was the use of the methyluracil ointment with NP, which was manifested by poorly expressed alterative changes, a decrease in leukocyte infiltration, and a smaller share of focal damage of connective tissue fibers.

**Key words:** ultraviolet irradiation, skin, methyluracil, silver nanoparticles

*Впервые поступила в редакцию 02.09.2017 г.  
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 615.015.12: 616-002: 615.032

## ЗАЛЕЖНІСТЬ ДОЗА-ЕФЕКТ ПРИ ДОСЛІДЖЕННІ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ЕТИЛОВОГО ЕСТЕРУ ІБУПРОФЕНУ

<sup>1</sup>Пристапа Б.В., <sup>1</sup>Гайзель М.В., <sup>1,2</sup>Кравченко І.А.

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

<sup>2</sup>Одеський національний політехнічний університет, Україна

e-mail: bodernet@meta.ua

Була встановлена залежність доза-ефект етилового естеру ібупрофену на моделі каррагінанового запалення. Запальний процес викликали методом субплантарного введення 0,2 мл 0,2 % розчину каррагінану в задню кінцівку дослідних щурів. Після розвитку запалення проводили лікування маззю, яка містила етиловий естер ібупрофену в концентраціях: 5 %, 2,5 %, 1 % та 0,5 %.

**Ключові слова:** запалення, проліки, естери ібупрофену, НПЗС, ібупрофен, етиловий естер, доза-ефект, каррагінан.

#### Вступ

Переважає більшість захворювань включають в себе загальні патологічні

процеси, серед яких, найбільш відомим являється запалення [1], яке проявляється підвищенням температури, лейкоци-



тозом, порушенням усіх видів обміну речовин, а також гіпопротеїнемією.

До препаратів які активно використовуються для лікування запального процесу відносять нестероїдні протизапальні засоби (НПЗС), серед яких найбільш відомим є ібупрофен. Ібупрофен має велику кількість можливих побічних ефектів організму, до яких відноситься подразнювальна дія на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту, порушення функції нирок та інші. Місцеве його застосування у вигляді м'якої лікарської форми потребує частого нанесення на шкіру (3-4 рази на день) [2], тому актуальним є створення похідних на основі ібупрофену, яким було б притаманно збільшення часу утримання активної молекули в організмі як за рахунок збільшення ліпофільності, так і за рахунок повільного гідролізу, який призводить до пролонгованості дії [3].

Одним із шляхів вирішення цієї проблеми є розроблення методів хімічної модифікації молекули ібупрофену в результаті якої можливим було б отримати більш активні аналоги. Одними з таких лікарських форм є проліки. Найбільш широко поширеним зв'язком для створення проліків є естерний [4].

**Метою роботи** було встановлення залежності «доза-ефект» для етилового естеру ібупрофену на каррагінановій моделі запалення.

#### Матеріали та методи дослідження

На кафедрі фармацевтичної хімії ОНУ імені Мечникова було синтезовано етиловий естер ібупрофену.

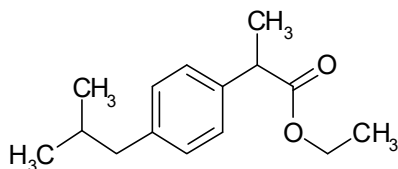


Рис. 1. Молекулярна структура етилового естеру ібупрофену

Досліди проводили на білих щурах лінії Вістар, масою 150-210 г, отриманих

з віварію Одеського національного медичного університету. Тварини утримувалися на стандартному раціоні з вільним доступом до води та їжі в умовах віварію. Експериментальні дослідження проводились відповідно до методичних рекомендацій Державного фармакологічного центру МОЗ України та комісії з біоетики ОНУ імені І.І.Мечникова МОН України (протокол №2 від 14 квітня 2009 р).

Гостру запальну реакцію викликали методом субплантарного введення 0,2 мл 0,2 % розчину каррагінану [5] в задню кінцівку дослідних щурів. Після розвитку запального процесу проводили лікування щурів шляхом трансдермального введення етилового естеру ібупрофену (рис 1) маззю, яка містила естер в різних концентраціях — 5 %, 2,5 %, 1 % та 0,5 %. До складу гідрофільної основи входить ПЕГ- 1500: ПЕО-400: 1,2-пропіленгліколь, у співвідношенні 4: 2: 3, відповідно. Основа не викликає алергічних проявів та не має протипоказань до застосування [6]. Оцінку результатів експериментального дослідження проводили на підставі динаміки зміни товщини та об'єму ураженої кінцівки (товщину визначали електронним штангенциркулем, а об'єм — методом волюметрії). Статистичні показники обчислювали за допомогою програмного пакету Microsoft Excel.

#### Результати та їх обговорення.

Вивчення залежності дози-ефект на моделі каррагінанового запалення показало, що у груп дослідних тварин, де використовували етиловий естер ібупрофену для лікування запального процесу, спостерігається значне зменшення показників товщини (рис. 2А) та об'єму (рис. 2Б) осередку запалення, це свідчить про те, що даний естер ібупрофену має значну протизапальну активність.

Показано, що у контрольній групі де лікування не проводилось, розвиток товщини уражених кінцівок значно перевищував показники розвитку набряку у груп тварин, яких лікували, та досяг свого максимального значення вже на 4-й

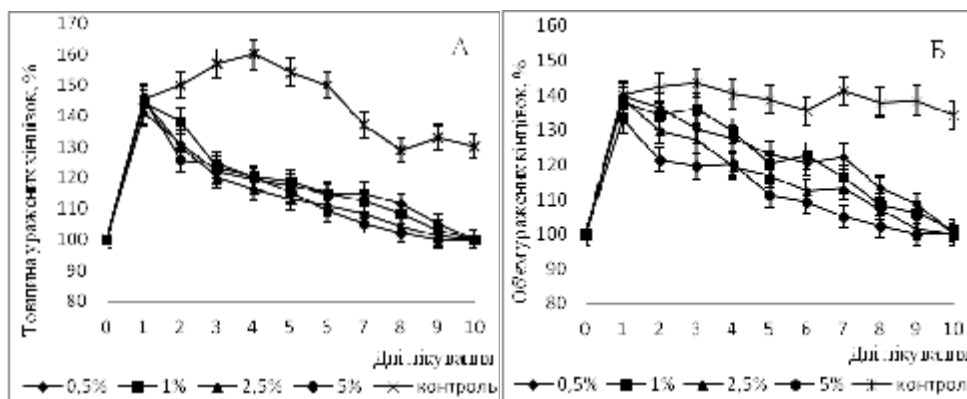


Рис. 2. Протизапальна активність етилового естеру ібупрофену на моделі каррагінанового запалення залежно від концентрації ( $M \pm m$ ) ( $n = 5$ )  
 А — товщина ураженої кінцівки, Б — об'єм ураженої кінцівки

день експерименту. Показано, що на тлі використання етилового естеру ібупрофену різної концентрації, показники товщини уражених кінцівок достовірно не відрізнялись один від одного та досягають меж фізіологічної норми вже на 9-й день експерименту.

На рис 2 Б. відмічено, що у груп шурів де використовували етиловий естер в концентрації 5 % та 2,5 % динаміка зменшення об'єму осередку запалення демонструє дещо кращу тенденцію, ніж у груп де лікували естером ібупрофену, концентрація якого становила 0,5 % та 1 %, відповідно, але дана перевага була не значною та становила в середньому 10 %. На 10-й день лікування показники товщини та об'єму уражених кінцівок у тварин, яких лікували етиловим естером ібупрофену, досягли інтактних показників, тоді як група тварин, де не проводили лікування, перевищувала початкові результати на 30-35 %. Доведено, що мазь етилового естеру ібупрофену має значну протизапальну активність на моделі каррагінанового запалення та діє в великому діапазоні концентрацій — 0,5-5 %.

#### Висновки:

Таким чином, посилаючись на результати показників осередку запалення на каррагінановій моделі, можна стверджувати, що використання трансдермального введення етилового естеру

ібупрофену демонструє високу протизапальну активність в широкому діапазоні концентрацій. Це свідчить про те, що для досягнення бажаної фармакологічної відповіді організму на процес запалення, доцільно використовувати саме 0,5 % мазь естеру ібупрофену, яка майже не поступається за своєю ефективністю 5 % мазі. Такий феномен можливо пояснити тим, що при трансдермальній введенні кількість активної речовини, яка проникла крізь шкіряний бар'єр обмежена проникністю рогового шару та вивільненням активної речовини з шкіряного депо.

#### Література

1. Руднов В.А. От локального воспаления к системному: выход на новые представления патогенеза критических состояний и перспективы терапии // Интенсивная терапия. 2006. — Т.3, №1. — С.5-8.
2. Rainsford K. D. Fifty years since the discovery of ibuprofen // Inflammopharmacology. 2011, Dec; 19 (6): 293-297. PubMed PMID: 22120888
3. Насонов Е. Л. Применение НПВП: терапевтические аспекты / Е. Л. Насонов. РМЖ, -2003, т 10, №4, 212 с.
4. Головенко Н.Я., Кравченко И.А. Биохимическая фармакология пролекарств. — Одесса: Экология, 2007. — 358 с.
5. Morris C. J. Carrageenan-induced paw edema in the rat and mouse / C. J. Morris // Methods Mol. Biol. — 2003. — V. 225. — P. 121.
6. И. А.Кравченко, А. С. Андронати, В. Б. Ларионов. Физико-химические основы

усиления трансдермального введения лекарственных препаратов, «Астропринт». Одесса (2002). 27 с.

#### References

1. Rudnov V.A. From local inflammation to the system: access to new concepts of the pathogenesis of critical conditions and prospects therapy // Intensive therapy. 2006 — Т 3, №1. — S.5-8.
2. Rainsford K.D. Fifty years since the discovery of ibuprofen // Inflammopharmacology. 2011, Dec; 19 (6): 293-297. PubMed PMID: 22120888
3. Nasonov EL The use of NSAIDs: therapeutic aspects / EL Nasonov. Breast cancer, - 2003, t 10, №4, 212.
4. Golovenko N.Y. Biochemical Pharmacology prodrugs / NY Golovenko, IA Kravchenko. — Odessa: Ekologiya. — 2007. — 358 p.
5. Morris C.J. Carrageenan-induced paw edema in the rat and mouse / C. J. Morris // Methods Mol. Biol. — 2003. — V. 225. — P. 121.
6. I.A. Kravchenko, S.A. Andronati, V.B. Larionov, Physico-chemical basis of strengthening the transdermal delivery of drugs, "Astroprint" Odessa (2002), p.-27.

#### Резюме

#### ЗАВИСИМОСТЬ ДОЗА-ЭФФЕКТ ПРИ ИСЛЕДОВАНИИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЭТИЛОВОГО ЭФИРА ИБУПРОФЕНА

*Приступа Б.В., Гайзель М.В., Кравченко И.А.*

Была установлена зависимость доза-эффект сложного этилового эфира ибупрофена на модели каррагинанового воспаления. Воспалительный процесс вызывали методом субплантарного введения 0,2 мл 0,2 % раствора каррагина на в заднюю конечность лабораторных животных (крыс). После развития воспалительного процесса проводили лечение мазью, которая содержала сложный эфир ибупрофена в различных концентрациях — 5 %, 2,5 %, 1 % и 0,5 %.

**Ключевые слова:** воспаление, пролекарства, сложные эфиры ибупрофена, НПВС, ибупрофен, доза-эффект, каррагинан.

#### Summary

#### DEPENDING DOSE-EFFECT ETHYL ESTER OF IBUPROFEN IN THE STUDY OF ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY

*Pristupa B.V., Gayzel M.V., Kravchenko I.A.*

The inflammation is a protective reaction of the organism to the damaging agent. The ibuprofen has anti-inflammatory, antipyretic and anti-edema effect. The ibuprofen has side effects also. We were determined the dose-effect of ethyl ester of ibuprofen in carrageenan model of the inflammation after transdermal delivery. The inflammatory process was caused by the injection of 0.2 ml of 0.2 % carrageenan solution in hind limbs of experimental rats. Inflamed limbs were treated with ointment, containing ethyl ester of ibuprofen in different concentrations — 5 %, 2.5 %, 1 % and 0.5 %. The dynamics of change of the inflammatory process was determined by measuring the thickness and volume of the affected limbs. Was shown, that the anti-inflammatory activity ethyl ester of ibuprofen not dependent from the concentration and can be used the 0.5 % ointment of ibuprofen ester, which effect equal by their effectiveness of the 5 % ointment. The ethyl ester of ibuprofen reduces the thickness and volume of the inflammation limbs in animals and has high anti-inflammatory activity.

**Keywords:** ethyl ester of ibuprofen, anti-inflammatory activity, carrageenan, inflammation, prodrugs.

*Впервые поступила в редакцию 12.09.2017 г.  
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

Гигиена, эпидемиология,  
экология

Hygiene, Epidemiology,  
Ecology

УДК 621.371/654.6

## ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ МОБИЛЬНОЙ СОТОВОЙ СВЯЗИ

**Евстафьев В.Н., Скиба А.В., Гоженко С.А.**

ГП «Украинский НИИ медицины транспорта»  
Минздрава Украины, г. Одесса

В последние годы развивается и совершенствуется система устройств мобильной сотовой связи (МСС). Обследования, проведенные на объектах, которые эксплуатируют линии сотовой мобильной связи и прилегающих территориях, показали, что используется диапазон частот — 935-960; 1710-1880 и 2100-2500 МГц, мощность передатчиков 20 — 50 Вт. Зоны ограничения застройки, составляли 21,0 ч 130,1 м. Оборудование сотовой мобильной связи, являются потенциальным источником электромагнитного излучения, которое может оказывать негативное воздействие на здоровье населения, в связи, с чем возникает необходимость в проведении научных исследований по изучению ЭМИ, которые создаются этим оборудованием и в разработке соответствующих надежно обоснованных гигиенических нормативов, гармонизированных с международными, для населения и пользователей.

**Ключевые слова:** электромагнитные излучения, сотовая связь, перспектива развития.

### Введение

Сотовая связь в наше время проникла практически во все стороны повседневной жизни благодаря своему основному качеству — мобильности и развитию Всемирной Паутины. Именно развитие Интернета, с требованиями возможностей передачи более высококачественного звука и видео требует широких каналов связи. Основные стандарты сотовой связи и развитие поколений мобильной сотовой связи (МСС) представлены нами ранее [1] и суммированы в таблице 1.

На территории Украины развернута и продолжает развиваться большая сеть сотовой связи стандартов NMT-450, GSM-900, DCS-1800, UMTS-2100, CDMA-460, CDMA-800. Она нашла широкое применение в промышленности и на транспорте, в предприятиях и организациях, а также у населения.

### Объекты, контингенты

Объектом исследования были базовые

станции (БС) мобильной сотовой связи на юге Украины. Всего было обследовано около трех тысяч БС непосредственно на станциях и прилегающих к ним территориях. На основании проведенных исследований, изучения технической документации и проведения расчетов по определению санитарно-защитных зон (СЗЗ) ограничения застройки (ЗОЗ) составлялись санитарные паспорта на данные радиотехнические объекты с учетом требований ГОСТ 12.1.006-84 «ССБТ. Электромагнитные поля радиочастот. Допустимые уровни на рабочих местах и требования к проведению контроля» [3], «Державних санітарних норм і правил захисту населення від впливу електромагнітних випромінювань» (ДСанНіП от 01.08.1996 г. № 239 [4] и «Державних санітарних норм і правил при роботі з джерелами електромагнітних полів» № 476 від 18.12.02 р. (ДСПін 3.3.6-096-2002) [5].

### Результаты и их обсуждение

В состав мобильной сотовой связи

Таблица 1

Эволюция стандартов сотовой связи (по [2] с изменениями)

Поколение	1G	2G	2,5G	3G	3,5G	4G	5G
Начало разработок	1970	1980	1985	1990	<2000	2000	2013
Реализация	1984	1991	1999	2002	2006-2007	2008-2010	2020?
Сервисы	Аналоговый стандарт, передача данных со скоростью до 9,6 кбит/с	Цифровой стандарт, поддержка коротких сообщений (SMS)	Большая емкость, пакетная передача данных	Еще большая емкость, скорость до 2 Мбит/с	Увеличение скорости сетей 3-го поколения	Большая емкость, IP-ориентированная сеть, поддержка мультимедиа скорости до сотен Мбит/с	Стократное увеличение скорости, тысячекратный рост пропускной способности
Стандарты	AMPS, TASS, NMT и др.	TDMA, CDMA, GSM, PDS	DPRS, EDGE, 1xRTT	WCDMA, DMA2000, UMTS	HSDPA	Единый стандарт	
Ширина канала	1,9 кбит/с	14,4 кбит/с	384 кбит/с	2 Мбит/с	3-14 Мбит/с	1 Гбит/с	
Сеть	PSTN*	PSTN*	PSTN* сеть пакетной передачи данных	сеть пакетной передачи данных	сеть пакетной передачи данных	интернет	

Примечание: PSTN\* - Public Switched Telephone Network

входят базовые и радиорелейные станции, центры коммутации, радиотерминалы (радиотелефоны), и другое оборудование. Функциональное объединение указанных элементов осуществляется рядом интерфейсов.

Центр коммутации мобильной связи (MSC), предназначен для обслуживания БС (BSC) и приемно-передающей станции (BTS) и обеспечивает все виды соединений, которые возникают в процессе работы мобильной станции (MS). MSC представляет собой интерфейс между фиксированными линиями (PSTN, PDN, ISDM и др.) и линией мобильной связи. Поскольку MSC работает на основе электромагнитной энергии, то он является возможным источником ЭМИ, которое необходимо учитывать при гигиенической оценке данного оборудования.

БС (BSS) состоит из контроллера (BSS) и приемно-передающей станции (BTS). БС осуществляет распределение радиоканалов, контролирует соединение, регулирует их очередность, обеспечивает режим работы, создает модуляцию и демодуляцию сигналов, кодирует и декодирует сообщения, кодирует язык приема-передачи, определяет очередность передачи сообщений, вызовов и

выполняет ряд других функций.

В системе мобильной сотовой связи БС группируются в географические зоны, которым присваивается свой идентификационный номер. Границы такой зоны составляют в среднем 2-5 км, а в некоторых случаях 35 км и зависят от мощности БС, рельефа местности, высоты установки антенны. Основные характеристики систем сотовой связи представлены в таблице 2.

Проведенный авторами анализ полученных результатов распределения уровней ЭМИ от антенн БС и радиорелейных станций (PPC) мобильной сотовой связи показывает, что большая часть этого оборудования размещается в центре крупных городов и промышленных центров, а также в райцентрах областного подчинения. Антенны БС и PPC устанавливаются на крышах жилых домов, башнях, трубах и на специально сооруженных вышках. Приемно-передающие станции, в основном размещаются в технологических контейнерах, на технических этажах общественных и жилых домов.

В ранее опубликованных нами материалах [6,7], были представлены данные по уровням ЭМП, создаваемых базовыми станциями мобильной сотовой



Таблица 2

Основные технические характеристики систем сотовой связи

Характеристика стандартов	Наименование стандартов					
	NMT-450 Аналоговый	AMPS Аналоговый	D-AMPS Цифровой	GSM-900 Цифровой	DCS-1800 Цифровой	UMTS Цифровая
	Диапазон частот					
Базовые станции	463-467	869-894	869-894	925-965	1805-1880	1920-2210
Абонентские станции	453-457	824-849	824-849	890-915	1710-1785	1870-2160
Длина волны, см	60	33	33	33	17	14
Тип модуляции	Частотный		Импульсный			
Максимальная мощность базовой станции, Вт	50	100	100	50	50	35
Радиус сети, км	1-40	2-20	0,5-20	0,5-35	0,5-35	0,5-35
Максимальная мощность ручного индивидуального радиотелефона, Вт	1	0,6	0,8	0,25	0,125	0,15

связи стандартов GSM-900 и DCS-1800. В настоящем сообщении приводятся данные по уровням ЭМП, создаваемых базовыми станциями мобильной связи стандартов UMTS, CDMA-460 (IS-95) и CDMA-800.

Результаты расчетов и фактических измерений показали, что уровни ЭМИ, создаваемых БС мобильной сотовой связи на базовой станции OD ILL PRO (автосборочный завод, г.Черноморск) стан-

дарты UMTS суммарные уровни поверхностной плотности потока энергии электромагнитного излучения на прилегающей территории от передающих антенн PW 8721.OST (азимуты излучения 120°; 230°; 340°) и антенны PPC RTN-600 Ш 0,3 (азимут излучения 185°) на высоте 2 м от уровня поверхности земли и на расстоянии 0-200 м от центра основания мачты не превышают

0,0617255 мкВт/см<sup>2</sup>. Радиусы зоны ограничения застройки на всех высотах, включительно высоты установления фазовых центров антенн представлены в таблице 3 и рис. 1.

Результаты расчетов и фактических замеров показали, что для радиотехнического объекта БС № ODE ODE TER, стандарта CDMA-460, суммарные уровни поверхностной плотности потока энергии ЭМИ на прилегающей террито-

Таблица 3

Радиусы зоны ограничения застройки в азимутах излучения

БС OD ILL PRO стандарта UMTS		
Азимут, °	Радиус ЗОЗ, м	Высота ЗОЗ, м
120°	91,1	21,0
230	87,6	21,3
340°	88,8	22,7
185°	25,3	25,9
БС № ODE ODE TER, стандарту CDMA-460		
80°	25,9	41,0
210°	26,0	41,0
320°	25,8	39,8
192°	21,1	42,1
93°	23,4	41,7
БС «Веселий Кут», стандарту CDMA-800		
65°	60,6	57,2
240°	67,2	57,2
75°	68,5	57,4
150°	76,7	69,6
230°	76,7	57,7
335°	69,1	98,2
76,2°	57,4	122,6
255,7°	55,8	57,2
340,9°	66,2	67,7
166,6°	67,7	130,1

рии от передающих антенн Kathrein 742 242 (азимуты излучения 80°; 210°; 320°); антенн PPC FlexiHopperPlus -38 Ш 0,2 (азимут излучения 76°) и INTRALINK -38 Ш 0,3 (азимут излучения 93°) на высоте 2 м от уровня поверхности земли, на расстоянии 0-200 м от центра основания мачты не превышает 0,04991 мкВт/см<sup>2</sup>. Радиусы зоны ограничения застройки на всех высотах,

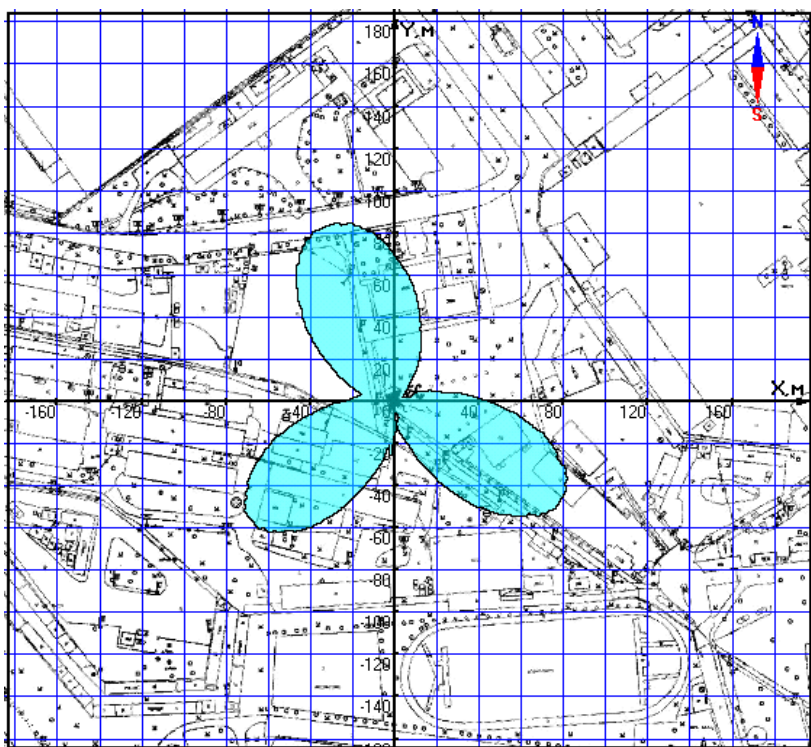


Рис.1. Ситуационный план радиотехнического объекта с указанием границ зоны ограничения застройки в азимутах излучения (М 1:2000)

включая высоты установления фазовых центров антенн приведены в таблице 3.

Результаты расчетов и фактических замеров показали, что для радиотехнического объекта БС «Веселый Кут», стандарта CDMA-800 суммарные уровни ПЭЭ ЭМИ на прилегающей территории от передающих антенн Kathrein 80010204 (азимуты излучения 65°; 240°); антенн Kathrein 742215 (азимут излучения 75°); Kathrein 742265 (GSM-900, азимуты излучения 150°; 230°); Kathrein 742265 (DCS-1800, азимуты излучения 150°; 230°); Kathrein 741785 (азимут излучения 335°); MiniLink-E 15 HP (азимут излучения 76,2°); MiniLink-E 15 HP (азимут излучения 255,7°); MiniLink-E 7 (азимут излучения 340,9°); MiniLink-E 7 (азимут излучения 166,6°) на высоте 2 м от уровня поверхности земли на расстоянии 0-200 м от центра основы мачты не превышают 0,2301 мкВт/см<sup>2</sup>. Радиусы зоны ограничения застройки на всех высотах, включая высоты установления фазовых центров антенн приведены в таблице 3 и рис. 2.

В целом условия размещения и эксплуатации обследованных радиотехнических

136

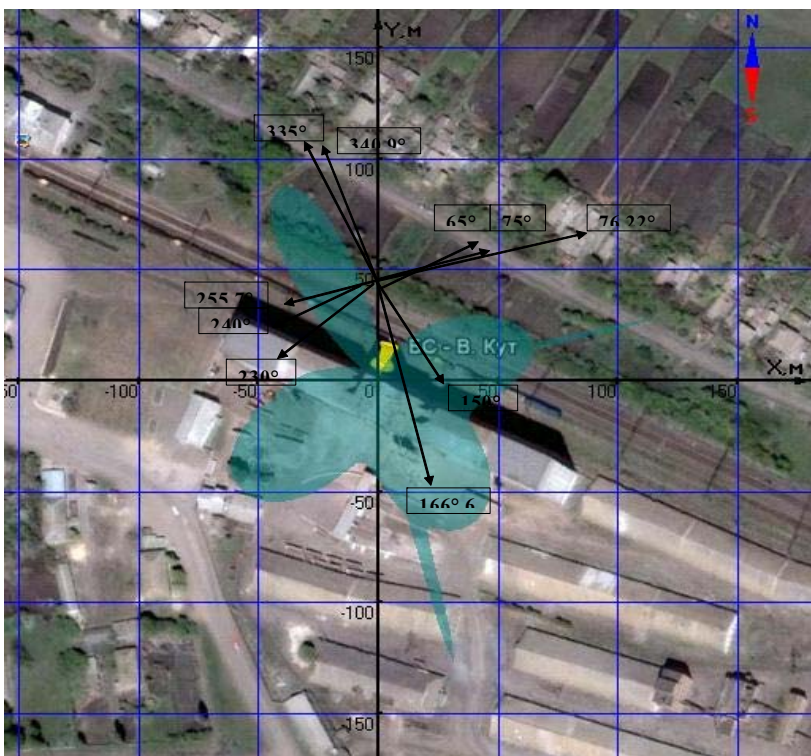


Рис. 2 Ситуационный план радиотехнического границ ЗОЗ объекта с указанием границ зоны ограничения застройки в азимутах излучения (М 1: 2500)

объектов стандартов UMTS, CDMA-460, CDMA-800 показали, что суммарные уровни ППЭ ЭМИ, как источника электромагнитного излучения, соответствуют требованиям «Державних санітарних норм і правил захисту населення від впливу електромагнітних випромінювань» № 239 от 01.08.96 г., а их эксплуатация препятствий не вызывает.

Специальных мероприятий по защите населения в жилых домах и на прилегающей территории и вблизи земли нет необходимости.

### Выводы

1. Системы мобильной сотовой связи находят широкое применение в промышленности и на транспорте, в предприятиях и организациях, а также среди населения.
2. Исследования, проведенные на объектах, эксплуатирующих сети мобильной сотовой связи и сопредельных территориях, показали, что используемый диапазон частот составляет 935-960; 1710-1880 и 2100-2500 МГц и мощность передатчиков 20 — 50 Вт. Зоны ограничения застройки, с учетом мощности передатчика, высоты размещения фазового центра антенны, характеристик антенно-фидерного тракта, механического угла антенны и особенностей рельефа местности составляли 21,0 ч 130,1 м.
3. Оборудование мобильной сотовой связи, являясь потенциальными источниками электромагнитного излучения, которые может оказывать негативное воздействие на здоровье населения, в связи с чем возникает необходимость в проведении научных исследований по изучению ЭМИ, которые создаются этим оборудованием и в разработке соответствующих гигиенических нормативов для населения и пользователей, гармонизированных с международными нормативными документами.

### Литература

1. Евстафьев В.Н., Скиба А.В., Гоженко С.А.

ИЗМЕНЕНИЕ ЗОНЫ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗАСТРОЙКИ В ПРОЦЕССЕ ЭКСПЛУАТАЦИИ КОМПЛЕКСА БАЗОВЫХ СТАНЦИЙ В ТЕЧЕНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ВРЕМЕНИ // Ж. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2017. № 1 (47). С. 18-22.

2. Садовский А., 2006, Четвертое поколение сотовых: Интернет в мобильнике со скоростью 2,5 Гбит/с - это реальность или миф? [Электронный ресурс] .- Режим доступа: <http://www.ferra.ru/ru/mobile/s26423/print>
3. ГОСТ 12.1.006-84\* «ССБТ. Электромагнитные поля радиочастот. Допустимые уровни на рабочих местах и требования к проведению контроля».
4. «Державні санітарні норми та правила захисту населення від впливу електромагнітних випромінювань» (ДСНІП від 01.08.1996 р. № 239).
5. «Державні санітарні норми та правила при роботі з джерелами електромагнітних полів» № 476 від 18.12.02 (ДСНІП 096-2002).
6. Евстафьев В.Н., 2011, Электромагнитные излучения на базовых станциях транкинговой и подвижной сотовой связи и на прилегающих территориях / Евстафьев В.Н. «Электромагнитные излучения на транспорте (санитарно-гигиенический аспект)». Монография / В.Н.Евстафьев.-Одесса: Издатель Н.П.Черкасов, 2011.-Р. 127-137
7. Евстафьев В.Н. ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫЕ ИЗЛУЧЕНИЯ, СОЗДАВАЕМЫЕ СОТОВЫМИ СТАНЦИЯМИ МОБИЛЬНОЙ СВЯЗИ НА ОБЪЕКТАХ ТРАНСПОРТА И СВЯЗИ // Ж. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2012. № 1 (27). С. 26-32.

### References

1. Yevstafyev V.N., 2017, Changing the restricted building zone in the process of the complex of basic station for a long time / V.N. Yevstafyev, A.V.Skiba, S.A.Gozhenko // Actual problems of transport medicine, 2017, 1 (47), P. 18-22 (in Russian).
2. Sadovskiy A., 2006, Fourth generation of cellular: Internet in mobil'nike at a speed of a 2,5 Gbp/s is reality or myth? [Electronic resource].- Access mode: <http://www.ferra.ru/ru/mobile/s26423/print> (in Russian).
3. GOST 12.1.006-84 «SSBT. Electromagnetic fields of radio frequencies. Possible levels

- on workplaces and requirement to the leadthrough of control» (in Russian).
4. «State sanitary norms and rules of defence of population from influence of electromagnetic radiations» (DSanNiP from 01.08.1996 № 239 (in Ukrainian).
  5. «State sanitary norms and rules during work with the sources of the electromagnetic fields» № 476 from 18.12.02 (DSPiN 096-2002) (in Ukrainian).
  6. Yevstafyev V.N., 2011, Electromagnetic radiations on the base stations of trunkingovoy and mobile cellular and on adjoining territories / Yevstafyev V.N. «Elektromagnitnye radiations on a transport (sanitary-hygienic aspect)». Monograph / V.N.Yevstafyev.-Odessa: Publisher N.P.Cherkasov, 2011.-P. 127-137 (in Russian).
  7. Yevstafyev V.N., 2012, Electromagnetic radiations, created the cellular stations of mobile communication on the objects of transport and connection / V.N.Yevstafyev / /Aktual problems of a transport medicine.-2012.-№ 1 (27).-P. 26-32 (in Russian).

#### Реферат

#### ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ МОБІЛЬНОГО СТІЛЬНИКОВОГО ЗВ'ЯЗКУ

*Євстаф'єв В.М., Скиба О.В.,  
Гоженко С.А.*

В останні роки розвивається та удосконалюється система влаштувань стільникового мобільного зв'язку. Системи стільникового мобільного зв'язку знаходять широке використання на водному, залізничному, автомобільному, авіаційному транспорті, та інших підприємствах, організаціях, а також серед населення. Обстеження, проведені на об'єктах, які експлуатують мережі транкінгового мобільного зв'язку та прилежні території, показали, що використований діапазон частот складає 935-960; 1710-1880 и 2100-2500 МГц и мощность передатчиков 20 — 50 Вт. Зони обмеження забудови, склали 21,0 ч 130,1 м. Обладнання транкінгового мобільного зв'язку, є потенційним джерелом електромагнітного випромінювання, яке може вия-

вити негативну дію на здоров'я населення, у зв'язку, з чим виникає необхідність у проведенні наукових досліджень по вивченню ЕМВ, які створюються цим обладнанням і в розробці відповідних надійно обґрунтованих гігієнічних нормативів, гармонізованих з міжнародними, для населення та користувачів.

**Ключові слова:** електромагнітні випромінювання, стільниковий зв'язок, перспективи розвитку.

#### Summary

#### MOBILE HONEYCOMB COMMUNICATION AND PERSPECTIVE OF ITS DEVELOPMENT

*Yevstafyev V.N., Skiba A.V., Gojenko S.A.*

Systems mobile honeycomb connection wide primeneniya find connection on all-rail, motor-car, aviation transport, and other enterprises and organizations. Inspections, conducted on objects which exploit the lines of honeycomb of mobile communication and prilezhaschie territories, rotined that the in-use range of frequencies made 935-960; 1710-1880 и 2100-2500 MHz and power of transmitters 20 — 50 W. Area of limitation of building, did make 21,0 ч 130,1 m. Equipment of honeycomb of mobile communication, is the potential source of electromagnetic radiation which can show negative influence on a health of population, in connection, with what a necessity is for the leadthrough of scientific researches on the study of electromagnetic radiations, which are created this equipment and in development of the proper reliably grounded hygienical norms, harmonized with international, for a population and users.

**Key words:** *electromagnetic radiations, honeycomb connection, perspective of its development.*

*Впервые поступила в редакцию 08.10.2017 г.  
Рекомендована к печати на заседании  
редакционной коллегии после рецензирования*

**Наши поздравления!**

**Our Congratulations!**

## **К 90-ЛЕТИЮ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОГО ЦЕНТРА ГИГИЕНЫ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

В октябре 2017 г. свой 90-летний юбилей отмечает Научно-практический центр гигиены республики Беларусь. Мы поздравляем друзей и коллег с этой знаменательной датой, желаем им новых свершений, успехов, и публикуем очерк о истории этого старейшего в р.Беларусь центра профилактической медицины

### **НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ГИГИЕНЫ: ОТ ПРОШЛОГО К НАСТОЯЩЕМУ**

Белорусский государственный санитарно-гигиенический институт был создан 5 ноября 1927 года в системе Народного Комиссариата охраны здоровья БССР.

На научно-практической конференции, посвященной открытию Белорусского государственного санитарно-гигиенического института, Народный комиссар здравоохранения Барсуков М.И. так определил основные задачи вновь созданного учреждения: *«Перед нами стоит совершенно ясная задача — научно укрепить санитарное дело, подвести под него мощную научную базу, поднять авторитет санитарного врача и дать ему возможность совершенствоваться санитарно-технически. Коммунальное благоустройство в части водоснабжения и канализации, общественное питание, жилищное строительство, вопросы охраны труда должны быть положены в основу всей научно-исследовательской деятельности и стать основными темами, разработку которых должен взять на себя Институт».*

Директором института был назначен профессор Экземплярский М.М., который руководил его работой до 1937 г.

Ученые института (штат составлял 9 человек — 7 научных сотрудников и 2 технических) ставили перед собой актуальные задачи: улучшение качества питьевой воды и продуктов питания, санитарная оценка жилищного строительства и строительных материалов.

Индустриальное строительство, начавшееся в республике в 30-е годы, выдвинуло перед гигиенистами ряд новых задач, что потребовало проведения научных исследований в различных направлениях, что в свою

очередь обусловило необходимость реорганизации института.

В 1933 г. проведена реорганизация института в Белорусский институт социального здравоохранения и гигиены Народного комиссариата здравоохранения Белорусской ССР, штат увеличился до 50 человек. Начали активно развиваться новые направления — промышленная гигиена и санитарная статистика. В 1933 году институт состоял из следующих отделов: гигиены питания, промышленной гигиены, санитарно-технической (коммунальной) гигиены, гигиены водоснабжения, санитарной бактериологии, организации здравоохранения и санитарной статистики.

С 1937 г. руководство институтом было возложено на профессора Остапеню П.В.

В годы Великой Отечественной войны институт был практически полностью уничтожен. Его функционирование как Белорусского научно-исследовательского санитарного института возобновлено в мае 1945 г. Первые послевоенные месяцы работой института руководила Гордонова Е.В., затем его директором вновь был назначен профессор Остапеня П.В.

В 1946 г. в 2 отделениях (гигиены водоснабжения и пищевой гигиены, в состав которого входила бактериологическая лаборатория) работало всего 13 сотрудников. Научно-практическая деятельность санитарной службы заключалась в ликвидации медико-санитарных последствий войны и оккупации. С 1946 г. в восстановленном Научно-исследовательском санитарно-гигиеническом институте возобновляются исследования по гигиене труда.



К 1947 году были восстановлены штат и структура Института довоенного периода.

Этот период ознаменовался началом становления отечественной школы токсикологов под руководством профессора Шадурского К.С., последователями которой были белорусские токсикологи Вятчанников К.А., Буслевич С.Ю.

В марте 1959 года в составе Института функционируют следующие подразделения: отдел коммунальной гигиены с сектором гигиены очистки населенных мест, отдел гигиены питания, контрольно-аналитическая лаборатория, отдел промышленной гигиены с токсикологической лабораторией, отдел школьной гигиены, отдел санитарной бактериологии, отдел радиационной гигиены, отдел организации здравоохранения и истории медицины с сектором геронтологии.

В соответствии с приказом Минздрава БССР 1 января 1962 г. в составе БелНИС-ГИ создана санитарно-химическая научно-исследовательская лаборатория во главе с Вятчанниковым К.А., научным консультантом которой являлся Шадурский К. С. В 1963 году создан отдел токсикологии, в структуру которого вошли санитарно-химическая лаборатория (Липень А.В.), лаборатория гигиены и токсикологии пестицидов (Буслевич С.Ю.).

В 1964 году в составе токсикологического отдела и отдела промышленной гигиены созданы новые лаборатории: лаборатория промышленной токсикологии (заведующий Черкасова Г.И.), лаборатория сельскохозяйственной токсикологии (заведующий Буслевич С.Ю.), сельскохозяйственная лаборатория (заведующий Лушникова Г.А.).

В этот же период успешно реализуются результаты изучения условий труда рабочих торфяной промышленности (Бодяко В.С., Пашковская Г.И., Иргер Н.С., Избавителев П.В., Тернов В.И., Сиденко А.Т., Целуйко И.Г., Вилисов Б.А., Жигалко В.П., Павлютина З.Н. и др.). Итогами коллективного труда явилась разработка вопросов о степени опасности профессиональных факторов торфяного производства, рекомендации к проектированию торфяных предприятий и оборудования, санитарные правила для торфоизоплитных фабрик, обоснование санитарно-защитной зоны для брикетных заво-

дов, медицинских противопоказаний к направлению подростков на работу в торфяной промышленности, льгот для рабочих отдельных профессий, средств индивидуальной защиты. Труд ученых был отмечен премией Министра здравоохранения СССР.

С 1963 г. институт именовался Белорусским научно-исследовательским санитарно-гигиеническим институтом Министерства здравоохранения, а его директором назначен к.м.н., доцент Русяев А.П.

В конце 1963 года в штате института 123 человека, 54 научных сотрудника, из которых 13 имели ученые степени.

В период 1963-1966 гг. было проведено более 30 семинаров по профильным направлениям гигиены. 63 специалиста прошли подготовку на рабочих местах. В помощь санитарному надзору разработано 65 методических пособий. Защищено 12 кандидатских диссертаций.

За 40 лет работы института — с 1927 по 1966 гг. его коллективом подготовлены и изданы 4 монографии, 12 сборников трудов, 348 научных статей, сделано 764 доклада на форумах различных уровней, 1176 экспертных и арбитражных заключений, издано 176 методических указаний, оказано около 2400 консультаций.

В 1969 г. при Белорусском санитарно-гигиеническом институте организованы исследования по физиологии труда (Кулак И.А.).

В 1970 г. осуществлен ввод в эксплуатацию нового корпуса института.

Активно ведется подготовка кадров высшей научной квалификации: с 1962 г. по 1975 г. в институте защищены 4 докторских и 41 кандидатская диссертация.

В институте с 1972 года функционирует отдел медицинской кибернетики, состоящий из 3 лабораторий: автоматизированных систем управления, автоматизации обработки медицинских данных, математического обеспечения, а также научная библиотека и виварий.

К своему 50-летию институт пришел, имея в багаже 1100 публикаций, 23 сборника научных трудов, 30 монографий, 11 изобретений. Ряды ученых-гигиенистов страны пополнились 3 докторами и 60 кандидата-

ми наук. Практическое здравоохранение было вооружено 233 методическими разработками, направленными на совершенствование государственного санитарного надзора.

В эти годы институт становится многопрофильным учреждением, в структуре которого на 1 января 1979 года имелось 4 научных отдела (отдел гигиены труда, отдел коммунальной гигиены, отдел токсикологии, отдел организации здравоохранения и социальной статистики) и лаборатория физико-химических исследований, которая проводила санитарно-химические испытания для всех отделов института.

Исследования проводятся по 6 основным проблемам:

1. Научные основы гигиены окружающей среды.
2. Научные основы гигиены труда и профпатологии.
3. Научные основы гигиены и токсикологии пестицидов, полимеров и пластических масс.
4. Научные основы питания здорового и больного человека.
5. Гигиена детей и подростков.
6. Социальная гигиена, организация и управление здравоохранением.

Особое место занимали исследования по проблеме гигиены труда в производстве стекловолокна, выполняемые сотрудниками лаборатории гигиены труда в химической промышленности (лаборатория организована в январе 1969 года, руководитель Сиденко А.Т.). Проводимые работы под руководством профессора Сиденко А.Т. в комплексе с отделом токсикологии, кафедрой профпатологии Минского мединститута позволили оценить реальную опасность технологических процессов и оборудования, обосновать гигиенические и санитарно-технические рекомендации к проектированию стеклозаводов, расширению списков вредных профессий сотрудниками лаборатории. Сиденко А.Т. разработана принципиально новая система воздухообмена на предприятиях по производству стекловолокна, внедрение которой позволило уменьшить интенсивность воздействия на работающих химического и теплового факторов, способствова-

ло оздоровлению условий труда операторов, снижению профессиональной и общей заболеваемости. Разработка получила «Золотую медаль» на ВДНХ СССР.

В целом для периода 70-80 годов прошлого столетия характерным являлось то, что исследования по проблемам гигиены труда в республике тесно увязывались с общесоюзной тематикой, госпрограммами, многие гигиенические разработки белорусских ученых успешно внедрялись на многих предприятиях бывшего Советского Союза. В первую очередь это были работы по проблемам гигиены труда в производстве стекловолокна (Сиденко А.Т., Шевляков В.В. и др.), калийных и фосфорсодержащих минеральных удобрений (Косяченко Г.Е., Ашельрод А.А., Тишкевич Г.И., Клебанов Р.Д. и др.), торфопереработке (Бодяко В.С., Павлютина З.Н. и др.). Специалисты и ученые института участвовали в подготовке ряда союзных нормативных документов для использования в практике госсаннадзора. Была налажена и успешно действовала система информационного обмена, подготовки кадров.

Отдел токсикологии института организационно состоял из четырех лабораторий: лаборатория гигиены и токсикологии пестицидов, промышленной токсикологии, гигиены питания и пищевой токсикологии, санитарно-химической.

В лаборатории промышленной токсикологии отрабатывались методические схемы исследований в экспериментах на животных: гепатотропное и кардиотоксическое действие химических веществ, свертывающей системы крови, оценка состояния ЖКТ и другие. Коллектив лаборатории проводил комплексные токсикологические исследования флотореагентов, применяемых в калийном производстве (Половинкин Л.В., Стельмах В.А.); природных и синтетических смол, используемых в качестве основы жевательной резинки (Талапин В.И., Римжа Е.А.); бальзамов и терпеновых соединений, выделенных из отечественных пород хвойных деревьев (Черкасова Г.И., Талапин В.И., Палант Л.Г., Стельмах В.А., Половинкин Л.В.); кормовых дрожжей и стимуляторов их роста (Апцешко М.И.).

Указом Президиума Верховного Совета БССР в 1977 году Белорусский научно-исследовательский санитарно-гигиеничес-

кий институт награжден Почетной грамотой Верховного Совета Белорусской ССР за большие заслуги в подготовке кадров, развитии здравоохранения и медицинской науки и в связи с 50-летием со дня основания.

Научная продукция института только за 8 лет (1981-1988 гг.) составила 560 разработок (160 были внедрены на всей территории СССР), 100 авторских свидетельств, 6 зарубежных патентов. Результаты научных исследований были опубликованы в 4 монографиях, 4 сборниках научных трудов. Авторы 18 разработок, представляемых на различных выставках, были награждены 2 серебряными и 8 бронзовыми медалями ВДНХ СССР, 5 дипломами I и II степеней ВДНХ БССР.

С 1988 г. руководство институтом было возложено на д.м.н., профессора Талапина В.И. Интенсивное развитие химической промышленности обосновало необходимость проведения исследований по гигиенической оценке условий труда в этой отрасли, изучению характера и динамики иммунитета на воздействие химических факторов малой интенсивности, закономерностей формирования иммунного ответа организма на воздействие химических соединений различной структуры и сложности (Шевляков В.В., Олещук А.И., Ивко Н.А.). Начаты иммунологические исследования биологических факторов (Шевляков В.В., Эрм Г.И., Бончковская - Т.Ю.). Впервые были обоснованы лимитирующие стажевые пороги для медицинских работников с целью профилактики профессиональных заболеваний (Федорович С.В.).

Благодаря интенсивной работе ученых-токсикологов, институт стал одним из лидирующих токсикологических центров. С 60-х годов прошлого столетия и на протяжении более 30 лет лаборатория гигиены и токсикологии пестицидов являлась, наряду со Всесоюзным научно-исследовательским институтом гигиены и токсикологии пестицидов, полимеров и пластических масс Минздрава СССР (ВНИИГинТокс им. Л.И. - Медведя, г. Киев), одной из базовых площадок Советского Союза по гигиенической оценке пестицидов с проведением токсикологических исследований, нормированием в различных объектах окружающей среды и оценкой риска при применении.

Получило свое развитие совершенно новое направление гигиены и токсикологии — изучение особенностей формирования предпатологических и патологических состояний (Талапин В.И., Котеленец А.И., Римжа Е.А.).

С целью предотвращения возможности острых отравлений в случае чрезвычайных ситуаций проводились работы по регламентации сильнодействующих ядовитых веществ в объектах окружающей среды, разрабатывались мероприятия по ликвидации последствий крупных промышленных аварий (Стельмах В.А., Соколов А.С., Родина Л.М.). В области промышленной токсикологии проводились исследования, направленные на разработку критериев оценки промышленных ядов и обоснование регламентов химических веществ, широко используемых на производстве (Талапин В.И., Стельмах В.А., Половинкин Л.В., Чайковская И.А., Юркевич Е.С.). Продолжались углубленные исследования новых природных и синтетических изопреноидов (Стельмах В.А., Половинкин Л.В., Чайковская И.А., Юркевич Е.С.), ферментных препаратов (Десятик П.И.), сорбентов (Петров А.М.); модифицированных жевательных и трансдермальных форм лекарственных препаратов для лечения и профилактики никотинизма (Талапин В.И., Римжа Е.А.). Экспериментально обоснованы методологические подходы к токсикологической оценке новых химических веществ (на примере соединений терпенового класса) и проведена корректировка методической схемы исследований по обоснованию и расчету ориентировочно безопасных уровней воздействия (ОБУВ) ксенобиотиков для воздуха рабочей зоны; научно обоснованы принципы гигиенической стандартизации, в т.ч. математические модели для ускоренного гигиенического регламентирования изопреноидов в воздухе рабочей зоны.

После распада СССР лаборатория промышленной токсикологии является базовой в Республике Беларусь по выполнению исследований экспериментально-фармакологического и токсиколого-гигиенического направления препаратов и композиций, предназначенных к использованию в медицинской практике. Полученные оригинальные результаты послужили эксперименталь-

ной основой для подготовки ряда докторских диссертаций клиницистов А.В. Сукало, Ю.М. Гайна, Г.Г. Кондратенко, С.А. Алексеева, а также кандидатской диссертации Шахрая С.В.

Проведенные в институте в период 1989-1996 гг. исследования стали основой разработки 319 методических разработок, используемых в практическом здравоохранении. Было опубликовано 5 монографий, 8 сборников научных трудов, 652 публикации в других изданиях, получено 46 авторских свидетельств, 4 зарубежных патента. 17 разработок, представленных на международных и всесоюзных выставках, отмечены большой серебряной и бронзовой медалями, 4 дипломами и грамотами.

Большое значение имели комплексные работы по характеристике условий труда и состоянию здоровья рабочих химической промышленности: производство стеклянных и химических волокон (Жигалко В.П., Сиденко А.Т., Шевляков В.В., Марковская-Т.В.), добыча и переработка калийных солей (Лесневский Р.Ф., Косяченко Г.Е., Богданович А.С., Тишкевич Г.И., Патент Р.Л. и др.). Многоплановый подход к решению гигиенических вопросов в сочетании с тесными деловыми контактами с администрацией курируемых производств и участием в реализации рекомендаций ученых-гигиенистов ряда проектных организаций позволили эффективно и в относительно короткие сроки улучшить условия труда и увеличить его производительность.

В период руководства институтом к.м.н. Стельмахом В.А. (1995-1997 гг.) в сентябре 1996 г. приказом Министерства здравоохранения на институт были возложены функции головного учреждения в республике по проблемам гигиены с созданием при институте Республиканской проблемной комиссии по гигиене. В этот период были заложены основы создания системы государственной гигиенической регистрации и регламентации, ставшей одним из основных видов государственного санитарного надзора, направленного на предупреждение появления на рынке товаров и услуг, опасных для здоровья населения республики.

30 июля 1997 г. директором института назначен д.м.н., профессор Соколов С.М. Благодаря усовершенствованию структуры

института была реализована возможность создания благоприятных условий для комплексного развития основных направлений гигиенической науки. С целью научно-методического обеспечения работ по гигиенической регламентации, регистрации и сертификации товаров, веществ и материалов, технологических процессов в 1997 г. был создан научно-методический испытательный отдел (заведующий отделом, к.м.н. Карасева А.Е.), который объединил все исследовательские лаборатории, осуществляющие медико-токсикологические и физико-химические исследования. В этот же период впервые началась разработка и внедрение в работу института системы менеджмента качества.

В 1996 году на базе института был аккредитован орган по сертификации пищевой и парфюмерно-косметической продукции. Сотрудники отдела оказывали услуги по сертификации парфюмерно-косметической продукции и минеральной воды.

С 1998 года существенно расширена область аккредитации органа по сертификации на всю пищевую продукцию, табачные изделия и средства бытовой химии.

Создание 1997 году отдела гигиены питания (заведующий отделом к.м.н. Цыганков В.Г.) дало возможность развивать направления по разработке средств профилактического и адаптогенного действия.

Расширение работ в области санитарной химии продиктовало необходимость формирования отдела физико-химических исследований (1998 г.). В 1998 г. были созданы клинический отдел профпатологии и отдел гигиены детей и подростков. В состав института входило 9 научных отделов: медицины труда (руководитель — к.м.н. Косяченко Г.Е.), токсикологии (к.м.н. Котеленец А.И.), комплексных проблем физических факторов среды обитания человека (к.м.н. Худницкий С.С.), экологии человека и гигиены окружающей среды (д.м.н., профессор Филонов В.П., к.м.н. Науменко Т.Е.), гигиены питания (к.м.н. Цыганков В.Г.), гигиены детей и подростков (к.м.н. Фарино Н.Ф.), физико-химических исследований (к.х.н. Марусич Н.И.), клинический отдел профпатологии (д.м.н., профессор Федорович С.В.) и научно-методический испытательный отдел

(к.м.н. Карасева А.Е.). Штат сотрудников насчитывал 245 человек, в том числе 125 научных сотрудников (5 докторов, 42 кандидата наук).

В 1999 г. в институте была открыта аспирантура по специальностям 14.00.07-гигиена (медицинские науки) и 14.00.20-токсикология (медицинские, биологические науки).

В 2000 г. Белорусский научно-исследовательский санитарно-гигиенический институт переименован в Научно-исследовательский институт санитарии и гигиены Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Результаты научных исследований, полученные в 1997-2001 гг. представлены в 10 монографиях, 12 сборниках научных трудов, 1067 публикациях. Они стали основой 37 Санитарных правил и норм, 57 методических разработок. В практику внедрено 30 современных высокочувствительных методов химического анализа. Обоснованы 55 гигиенических нормативов. Подана 41 заявка на изобретения, в том числе 10 — на полезную модель. Получено 12 патентов и 2 свидетельства на товарный знак. За 1997-2001 гг. сотрудниками и соискателями института защищены 12 диссертаций, в том числе 3 докторские.

25 октября 2002 г. на основании приказа Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 144 Научно-исследовательский институт санитарии и гигиены реорганизован в Республиканский научно-практический центр гигиены (РНПЦ гигиены). Основными итогами реорганизации стали оптимизация структуры и повышение эффективности труда, концентрация научного потенциала, укрепление материально-технической и методической базы, повышение эффективности ее использования и возможностей обновления, обеспечение комплексности и расширение сферы научных исследований, ускорение решения задач практического здравоохранения, экономия финансовых средств.

Специалистами в области медицины труда заложены основы новой количественной оценки условий труда и мониторинга здоровья работающего населения (Косяченко Г.Е., Шевляков В.В., Клебанов Р.Д., Зезю-

ля О.Г., Итпаева С.Л. и др.), введена в действие и внедрена в практику гигиеническая классификация тяжести и напряженности трудового процесса.

Особое внимание в научном плане уделялось разработке и использованию адекватных профилактических мер на предприятиях с неудовлетворительными условиями труда, современным методам оценки воздействия факторов производственной среды и трудового процесса на состояние здоровья работающих. Выполненные работы по предприятиям деревообработки, электроэнергетики, соляным производствам (Зезюля О.Г., Косяченко Г.Е., Клебанов Р.Д., Тишкевич Г.И., Шевляков В.В. и др.) позволили обосновать и разработать соответствующие отраслевые гигиенические требования и нормы, меры по улучшению условий и медико-санитарному обслуживанию работающих.

За комплекс работ по обоснованию гигиенических мер по сохранению среды подземного стационара Республиканской больницы спелеолечения сотрудники института Косяченко Г.Е., Талапин В.И., Тишкевич Г.И. были награждены Почетной грамотой и премией Совета Министров БССР (1992 г.).

По разделу промышленной токсикологии разрабатывались современные подходы токсикологической оценки новых химических веществ, выполнялись углубленные исследования полимерных строительных и композитных материалов (Половинкин Л.В., Соболев Ю.А. и др.). Совместно с гигиенистами труда были разработаны методические указания «Требования к постановке экспериментальных исследований по изучению аллергенных свойств и обоснованию гигиенических регламентов химических аллергенов в воздухе рабочей зоны», использование которых позволило установить санитарные стандарты в производственной среде химических веществ, обладающих аллергенным действием (Шевляков В.В., Половинкин Л.В., Ушков А.А. и др.).

Выполнены работы по гигиене труда в промышленном птицеводстве и животноводстве, где впервые по-новому решены вопросы гигиенической регламентации ведущего производственного фактора — пыли животного происхождения (Шевляков В.В.,



Половинкин Л.В., Эрм Г.И., Сычик Л.М., Чернышова Е.В. и др.).

В отделе гигиены детей и подростков научные исследования направлены на изучение факторов окружающей среды и оценку их влияния на состояние здоровья детей и подростков. Совместно с сотрудниками отдела экологии человека и гигиены окружающей среды разработаны принципы контроля за объектами внутришкольной среды: определен порядок проведения гигиенической оценки степени химического загрязнения воздушной среды школьных помещений; разработана система оценки микробиологической контаминации воздуха школьных помещений и объектов школьной среды (Фарино Н.Ф., Грекова Н.А., Науменко Т.Е., Мельникова Л.А.). Поиск закономерностей в системе «окружающая среда — здоровье школьника» с целью целенаправленного управления процессами формирования здоровья детей и подростков позволил установить факторы риска среды обитания школьников и определить их информационную значимость для показателей состояния здоровья. Впервые разработанная интегральная гигиеническая оценка состояния здоровья школьников и факторов окружающей среды легла в основу методологических подходов к прогнозированию ожидаемых уровней здоровья детского контингента (Пронина Т.Н., 2006 г.).

Большое внимание уделялось оценке фактического питания и статуса питания населения (Цыганков В.Г., Кедрова И.И., Лихошва А.М., Цемборевич Н.В. и др.). Расширение перечня контролируемых показателей в результате разработки новых методов выявления и количественной оценки ксенобиотиков позволили повысить эффективность государственного санитарного надзора (Марусич Н.И., Кремко Л.М., Шуляковская О.В., Новицкий В.Ф., Зайцев В.А. и др.). На новый качественный уровень поднято обеспечение системы качества при проведении исследований в рамках государственной гигиенической регламентации и регистрации (Карасева А.Е., Лазарчик Ж.Г. и др.).

Лаборатория химии пищевых продуктов под руководством кандидата химических наук Шуляковской О.В, созданная в 1994 году на базе республиканского научно-практического центра по экспертной оценке ка-

чества и безопасности продуктов питания, осуществляла совершенствование и разработку новых селективных высокочувствительных методов анализа пищевой продукции, пищевых и биологически активных добавок к пище (Перцовский А.Л., Баркатина-Е.Н., Иващенко Н.И., Дудчик Н.В., Бондаренко Н.В. и др.).

Дана медико-биологическая оценка качества грудного молока женщин Республики Беларусь (грудное молоко — индикатор экологической обстановки в республике и показатель безопасности сырьевой базы), разработаны методические документы, связанные с оценкой качества и безопасности пищевых продуктов. В 2003 году лаборатория вошла в состав отдела физико-химических исследований республиканского научно-практического центра гигиены. Специалисты лаборатории принимали участие в выполнении Президентской программы «Дети Беларуси» (подпрограмма «Детское питание») по изучению пищевой ценности и безопасности пищевых продуктов, в том числе лечебно-профилактических продуктов для питания детей больных фенилкетонурией и целиакией. Разработана Инструкция по применению методики одновременного определения остаточных количеств ПХБ и ХОП в грудном женском молоке и продуктах животноводства, которая была использована для проведения биологического мониторинга хлорорганических соединений в грудном женском молоке (Застенская И.А., Марусич Н.И., Шуляковская О.В.).

Результаты научных исследований, полученные в 2002-2006 гг., представлены в 22 монографиях, 14 сборниках научных трудов, 1987 публикациях. Они стали основой 26 Санитарных правил и норм. В практику внедрено 16 методик выполнения измерений. Обоснован 51 гигиенический норматив, ПДК и ОБУВ для более чем 300 веществ, загрязняющих атмосферный воздух. Проведена адаптация 146 научно-технических нормативных документов. Подано 107 заявок на изобретения, в том числе 27 — на полезную модель. Получено 66 патентов. В 2003 г. Центр награжден Дипломом Российского Агентства по патентам и товарным знакам, в 2004 г. — Почетной Грамотой Президиума Белорусского общества изобретателей и рационализаторов, а также Почет-

ной Грамотой Президиума республиканского Совета БОИР. В 2005 году Центр награжден Почетной Грамотой Президиума Минского областного Совета БОИР.

В 2006 г. приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 18.07.2006 г. № 579 открыта аспирантура по специальности 14.00.07 — гигиена (биологические науки). На основании решения коллегии ВАК Беларуси от 28.12.2005 г. № 11/24 на базе Центра создан Совет по защите докторских диссертаций Д 03.01.01 (приказ ВАК Беларуси от 04.01.2006 г. № 7-с). Республиканский научно-практический центр гигиены издает сборник научных трудов «Здоровье и окружающая среда», включенный в Перечень научных изданий для опубликования результатов диссертационных исследований по медицинским и биологическим наукам, утвержденный Высшей аттестационной комиссией Республики Беларусь.

С 2002 по 2006 гг. аспирантами и соискателями ученой степени кандидата и доктора наук защищено 2 диссертации на соискание ученой степени доктора наук и 15 диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Большое внимание в центре уделяется развитию международного сотрудничества. Оно осуществлялось в рамках работы Межправительственного центра по химической безопасности на национальном уровне, выполнения проектов международной научно-технической помощи, участия в работе научных конференций в республике и за рубежом, деятельности в рамках договоров о научно-техническом сотрудничестве с ведущими научными центрами РФ и Украины.

Проведено Глобальное обзорное исследование «Молодежь и табак» в рамках программы «Европа без табака» с целью усиления контроля за распространенностью курения среди молодежи и разработки на этой основе адекватных профилактических мероприятий. Подготовлен Национальный отчет «Глобальное исследование распространенности табакокурения среди подростков» (Застенская И.А., Лазарчик Ж.Г.).

В рамках Меморандума о договоре между РНПЦ гигиены Министерства здравоохранения Республики Беларусь и Институтом обучения и исследований ООН (ЮНИТАР) получен грант на разработку нацио-

нального профиля, определению приоритетов и интенсификации информационного обмена в области современного контроля химических веществ с финансовой помощью правительства Швейцарии. Итогом выполнения стал Национальный профиль управления обращением химических веществ в Республике Беларусь (Застенская И.А.).

Для разработки стратегического подхода к международному регулированию химических веществ подписан Меморандум о согласии между Министерством здравоохранения Республики Беларусь и Учебным и научно-исследовательским институтом Организации Объединенных Наций «ЮНИТАР» на выполнение проекта «Реализация СПМРХВ на национальном уровне: повышение эффективности управления, расширение участия гражданского общества и стимулирование создания партнерств в рамках комплексной национальной программы по регулированию химических веществ и отходов в Республике Беларусь» (2007-2009 гг.).

Подготовлен для выполнения с 2009 г. проект научно-технической помощи «Партнерская инициатива Беларуси/ ПРООН/ ЮНЕП по интегрированию рационального регулирования химических веществ в процессы планирования социально-экономического развития».

В 2007-2008 гг. перед гигиенической наукой были поставлены важные государственные задачи по реализации мероприятий следующих государственных программ: Национальной программы демографической безопасности на 2007-2010 гг.; Президентской программы «Дети Беларуси» на 2006-2010 гг., Подпрограмма «Детское питание»; Государственной программы обеспечения санитарно-эпидемического благополучия населения Республики Беларусь на 2007-2010 гг.; Национального плана выполнения обязательств, принятых Республикой Беларусь по Стокгольмской Конвенции о стойких органических загрязнителях; Государственной республиканской программы по водоснабжению и водоотведению «Чистая вода» Национального плана действий по рациональному использованию природных ресурсов и охране окружающей среды на 2007-2010 гг.; Национального плана действия по улучшению положения детей и охране их прав на 2004-2010 гг.; Отраслевой

целевой программы по улучшению условий и охраны труда на 2006-2010 гг.; Программы развития здравоохранения Республики Беларусь на 2006-2010 гг.; Программы развития санитарно-эпидемиологического нормирования на 2007-2010 гг.

Начиная с 2009 года специалисты Центра совместно с ведущими научными организациями Российской Федерации и Республики Казахстан разрабатывали Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащих санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю). Указанный документ впервые на межгосударственном уровне с учетом национальных требований, европейского и международного опыта установил единые для государств-членов Таможенного союза/Евразийского экономического союза требования гигиенической безопасности к 23 группам продукции, представляющей потенциальную опасность для жизни и здоровья населения.

Наряду с разработкой санитарно-противоэпидемических требований к продукции и технических регламентов Таможенного союза/Евразийского экономического союза работа по взаимодействию с Евразийской экономической комиссией включала участие в работе консультативных, совещательных органов и рабочих группах ЕЭК по разработке единых санитарно-эпидемиологических, гигиенических требований и процедур, деятельность по включению методик выполнения измерений, разработанных в Центре в Перечни взаимосвязанных стандартов, необходимых для оценки соответствия продукции требованиям технических регламентов Таможенного союза/ЕАЭС, разработку межгосударственных стандартов определения показателей безопасности продукции.

Впервые в Республике Беларусь лаборатория микробиологии совместно с сотрудниками лаборатории промышленной токсикологии разработаны методики выполнения измерений микроорганизмов-продуцентов в воздухе рабочей зоны биотехнологических производств, оценены операционные характеристики методик (Дудчик Н.В., Нежвинская О.Е., Шевляков В.В., Соболев Ю.А., Студеничник Т.С. и др.).

В 2013-2015 гг. предложены научно обоснованные подходы к совершенствова-

нию медико-санитарного обеспечения работников биотехнологических производств, включающие алгоритм и стандартные процедуры проведения предварительных и периодических медицинских осмотров, критерии выделения лиц в группы риска и динамического наблюдения, рекомендации по медицинской профилактике профессиональной и производственно обусловленной патологии (Шевляков В.В., Филонюк В.А., Соболев Ю.А., Рыбина Т.М., Кардаш О.Ф. и др.)

В области обеспечения безопасности развития атомной энергетики в Республике Беларусь проведены научные исследования по оценке воздействия атомной электростанции на окружающую среду при размещении на Островецкой площадке в части касающейся оценки воздействия на население (участие в разработке ОВОС). Проведен анализ демографических и социальных показателей, анализ общей и онкологической заболеваемости в пяти районах, территория которых входит в 30-км зону вокруг Белорусской АЭС, выполнена прогнозная оценка доз облучения населения в случае аварий на АЭС и предложены меры радиационной защиты (Кенигсберг Я.Э., Николаенко Е.В., Кляус В.В., Куц Е.П., Бабич Е.А.).

За 2011-2015 гг. сотрудниками Центра подготовлено 2250 научных публикаций, из них 12 монографий, 41 книжное издание, 316 заключительных отчетов о НИР, 1098 статей в научных изданиях Республики Беларусь и за рубежом, в том числе в рецензируемых научных журналах и изданиях — 619. В международные наукометрические базы данных (РИНЦ, MEDLINE) включено 48 публикаций специалистов Центра.

За 2011-2015 гг. в Национальный Центр интеллектуальной собственности подано 92 заявки на изобретения, получено 98 патентов на изобретения, поддерживается в режиме «ноу-хау» 31 заявка на предполагаемые изобретения, 307 предложений признаны рационализаторскими и используются в работе Центра.

За период 2011-2015 гг. подготовлено и утверждено 343 технических нормативных правовых акта, в том числе 138 Санитарных норм и правил (далее — СанНиП), Гигиенических нормативов, изменений и дополнений в СанНиП и Гигиенические нормативы.

Подготовлены и утверждены 101 инструкция по применению, 3 клинических протокола.

В рамках реализации Планов государственной стандартизации Республики Беларусь специалисты Центра приняли участие в разработке 19 межгосударственных стандартов (в 2014 году — 8, в 2015 году начата и продолжена в 2016 году разработка 11 межгосударственных стандартов).

В течение 2011-2015 гг. специалисты Центра активно принимали участие в разработке 23 технических регламентов Таможенного союза и изменений к ним, 14 проектов технических регламентов Евразийского экономического союза. В 2016 году рассмотрено 17 проектов изменений в технические регламенты Таможенного союза и 14 проектов технических регламентов Евразийского экономического союза.

Полученные научные результаты послужили основой для разработки Санитарных норм и правил, Гигиенических нормативов, инструкций по применению и иных документов, в результате применения которых:

- научно обоснованы мероприятия по профилактике неинфекционной заболеваемости посредством управления качеством среды обитания человека;
- обеспечено снижение профессиональной, производственно и экологически обусловленной заболеваемости населения;
- повышено качество жизни населения и обеспечено увеличение продолжительности активной жизни и трудоспособности человека;
- обеспечена высокая эффективность государственного санитарно-эпидемиологического надзора
- разработаны и внедрены высокочувствительные методы исследования, что обеспечило эффективный контроль факторов среды обитания и выполнение гигиенических нормативов,
- обеспечено повышение качества и безопасности продукции белорусских производителей, что содействует развитию экспорта, импортозамещению технологий и продукции;
- внедрены здоровьесберегающие тех-

нологии по формированию ЗОЖ.

Выполнение научных исследований создает основу для реализации Республикой Беларусь принятых международных обязательств в рамках ЕАЭС в контексте проведения оценки рисков, разработки требований безопасности к новой продукции для повышения ее качества и конкурентоспособности, отстаивания интересов экономики, обеспечивая при этом высокий уровень защиты здоровья населения.

За 2011-2015 гг. Высшей аттестационной комиссией Республики Беларусь (ВАК) присуждено 10 степеней кандидата наук, в том числе сотрудникам организации, при которой создан Совет по защите — 6. На 2013 год заведующему лабораторией промышленной токсикологии Соболю Ю.А. назначена стипендия Президента Республики Беларусь как талантливому молодому ученому.

В 2014-2015 гг. в работе конференций приняли участие известные ученые и эксперты научных и практических организаций Беларуси, Российской Федерации, Украины, Казахстана, Латвии, представители Европейского центра ВОЗ по окружающей среде и здоровью, Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека РФ, Евразийской экономической комиссии.

Сотрудники Центра приняли участие в работе международных и республиканских конференций, симпозиумов, съездов, семинаров, учебных курсов и тренингов: сделано более 1400 докладов, в том числе 593 доклада — на международных мероприятиях за рубежом и в Республике Беларусь.

Разработки Государственного предприятия «НПЦГ» ежегодно экспонируются на республиканских и международных выставках. За период 2011-2015 гг. научные достижения Центра были представлены на 35 международных выставках в Республике Беларусь и странах дальнего зарубежья.

За 2011-2015 гг. по 4466 запросам оказана консультативная помощь различным организациям, в том числе Министерство здравоохранения Республики Беларусь, центры гигиены и эпидемиологии разных уровней и другие медицинские учреждения, другие министерства и ведомства и др.

За 2013-2015 гг. специалистами Центра подготовлено более 200 аналитических справок по актуальным проблемам здравоохранения, более 400 тематических информационных материалов по запросам МЗ РБ, более 1300 инструктивно-методических и информационных писем. Проведено рецензирование 1055 проектов нормативных документов (проектов инструкций по применению, СанНиП, межотраслевых, отраслевых правил, проектов технических регламентов Таможенного союза, Технических кодексов установившейся практики, проектов межгосударственных, государственных стандартов (ГОСТ и СТБ), проектов санитарно-защитных зон и др.), а также 15 авторефератов диссертаций на соискание ученой степени доктора наук и кандидата наук, научных статей, отчетов о НИР, проектов НИР, учебных программ и др.

Внедрение в практику подтверждено 105 постановлениями Министерства здравоохранения о введении в действие нормативных документов, 596 актами о внедрении инструкций по применению и методик и другой продукции.

Центр осуществляет международное сотрудничество в рамках заключенных договоров о научно-техническом сотрудничестве с ведущими профильными Центрами и научными учреждениями России, Украины, Казахстана, Узбекистана, Молдовы, Латвии, Литвы, а также ежегодно заключает новые соглашения (общее количество договоров выросло с 12 в 2011 году до 25 в 2016 году). За последнее пятилетие. Центр принимал участие в реализации 20 международных проектов и международных НИР.

Сотрудники Центра регулярно принимают участие в работе международных и республиканских конференций, симпозиумов, съездов, семинаров, учебных курсов и тренингов. Только за последние пять: сделано более 1500 докладов, в том числе более 500 — на международных мероприятиях за рубежом. Разработки Государственного предприятия «НПЦГ» ежегодно экспонируются на республиканских и международных выставках. Научные достижения Центра были представлены на 35 международных выставках в Республике Беларусь и странах дальнего зарубежья.

Сотрудники Центра уделяют много

внимания методическому обеспечению проводимых научно-исследовательских и экспертных работ. Это касается не только роста материально-технической базы, овладения новыми методами исследований, но и повышения деловой квалификации персонала, получения достоверных и воспроизводимых данных. Убедительным подтверждением этому является участие Центра в проведении межлабораторных сравнительных испытаний. Только за период с 2011 года по настоящее время Центр успешно принял участие в 142 программах проверки квалификации и межлабораторных испытаниях, в том числе 44-х международных, в частности, по программе с LGC Standart (Великобритания) и EUPT — CF8 Национального института питания Технического университета (Дания).

Центр по праву является признанным авторитетным научным учреждением в области разработки и совершенствования санитарного законодательства, нормативно-методической базы по практически всем основным направлениям деятельности санэпидслужбы и профилактической медицины, гигиены, токсикологии и экологии. Внедрение в практику подтверждено 105 постановлениями Министерства здравоохранения о введении в действие нормативных документов, 596 актами о внедрении инструкций и методик, а также другой ориентированной на решение важных государственных задач научно-технической продукции. В 2015 году коллектив Центра за значительный научно-практический вклад в области гигиены, токсикологии и профилактической медицины, обеспечения санитарно-эпидемиологического обеспечения населения республики награжден Почетной грамотой Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

**Коллектив Украинского НИИ медицины транспорта и редакция журнала «Актуальные проблемы транспортной медицины» сердечно поздравляет дорогих коллег с 90-летием Центра и желает новых творческих успехов в плодотворной научно-практической деятельности, здоровья, счастья и благополучия.**



## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

1. К публикации принимаются статьи на русском, украинском и английском языках научного характера в соответствии с тематикой журнала.
2. Необходимым условием для публикации статьи является соответствие её требованиям и положениям Этической декларации, принятой издательством *Elsevier* (с Этической декларацией можно ознакомиться на сайте журнала <http://aptm.org.ua>).
3. Оформление статьи: код УДК, название, фамилия и инициалы авторов (инициалы располагаются после фамилии), организация, в которой была выполнена работа (необходимо указать адрес электронной почты или адрес для переписки), ключевые слова (на 3 языках). Реферат на английском, русском и украинском языках со структурой, соответствующей статье, после текста статьи в объёме, достаточном для понимания ключевых положений статьи (2000 символов) — **обязательно!**
4. Структура статьи: введение; объекты, контингенты, методы исследования; результаты и их обсуждение; выводы; список цитируемой литературы (в порядке упоминания). Заголовки структурных частей выносятся на отдельную строку, к левому краю, полужирным шрифтом.
5. Список цитируемой литературы должен быть оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ 7.1-84. "БИБЛИОГРАФИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ ДОКУМЕНТА. ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ И ПРАВИЛА СОСТАВЛЕНИЯ.", все сокращения должны отвечать требованиям ДСТУ 3582-97 "Скорочення слів в українській мові у бібліографічному описі. Загальні вимоги та правила". Кроме того, следует также прилагать список литературы, набранный латинским алфавитом на английском языке с подзаголовком "References".  
При этом после ссылок на статьи на русском или украинском языке следует указывать "(in Russian)" либо "(in Ukrainian)". Пример оформления ссылок в этом случае:  
Author AA, Author B.B., Author C.C. 2013, "Title of article", Title of Journal, Vol. 10, No 2, pp. 49-53.  
Подробную инструкцию по оформлению списка литературы на латинице можно прочесть на сайте нашего журнала [aptm.org.ua](http://aptm.org.ua).
6. Если статья, присланная для публикации, содержит материалы диссертационной работы, к ней должна прилагаться рецензия профильного специалиста. В случае отсутствия рецензии статья будет рецензирована членами научного редакционного совета.
7. Рукописи принимаются на рассмотрение редколлегии в электронном виде в формате документов Microsoft Word (\*.doc, \*.rtf) (на носителях либо по электронной почте — [journal-medtrans@rambler.ru](mailto:journal-medtrans@rambler.ru)). Рисунки, фотографии, схемы, графики могут быть встроены в текст статьи либо прилагаться в виде отдельных файлов растровой или векторной графики. Убедительная просьба не формировать рисунки из отдельных фреймов и текстовых блоков. Графические объекты в растровом формате должны иметь разрешение, достаточное для передачи всех значимых деталей изображения. Иллюстрации должны иметь сквозную нумерацию и подписи. Таблицы и диаграммы желательно сохранять в формате Microsoft Excel.
8. Правила оформления текста общекультурного характера:
  - После знака препинания (но ни в коем случае не перед) ставится пробел. Это касается точки, запятой, двоеточия, многоточия, точки с запятой, вопросительного и восклицательного знака. Исключение — десятичная запятая в числе; она не отделяется пробелом.
  - Пробел ставится слева от открывающих кавычек и скобок и справа от закрывающих, но никак не наоборот.
  - Целая часть в десятичных дробях отделяется от дробной запятой, а не точкой.
  - Абзацный отступ (красная строка) выставляется средствами форматирования абзаца текстового редактора (например, в программе Microsoft Word «Формат >> Абзац >> Первая строка» либо путём перемещения бегунка на верхней линейке). Не допускается выставлять абзацный отступ пробелами или при помощи знака табуляции.
  - Форматирование текста многократным повторением пробелов или табуляторов не допускается.
  - Следует различать дефис и тире. Тире длиннее дефиса и обрамляется с обеих сторон пробелами; дефис не имеет пробела ни справа, ни слева.
  - Знаки «±», «=», «<», «>» должны с двух сторон отделяться от текста пробелами.
  - Ссылки на литературные источники следует давать в квадратных скобках (не в круглых и не в косых).
  - Буквенные константы и переменные, латинские термины и названия организмов следует давать курсивом, например:  $t = 2,3$  (но не  $t=2.3$ ); «Исследования *in vitro* показали...»; «из аэробного компонента факультативной нормальной кишечной флоры наибольшее значение имеют *Escherichia coli* и *Enterococcus faecium*».
  - Наконец, необходимо соблюдать правила грамматики и пунктуации.
9. Данные в таблицах, тексте и иллюстрациях не должны дублировать друг друга (а тем более друг другу противоречить).
10. Редакция оставляет за собой право отклонить статью, если её содержание или оформление не соответствуют требованиям для авторов или тематике журнала.