ISSN 2308-0663

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ

ІНСТИТУТ ФІЗІОЛОГІЇ ім. О.О.БОГОМОЛЬЦЯ

ПрАТ «ТРУСКАВЕЦЬКУРОРТ»

МЕДИЧНА ГІДРОЛОГІЯ ТА РЕАБІЛІТАЦІЯ

том 13 № 1-3 2015

MEDICAL HYDROLOGY AND REHABILITATION

Науково-практичний журнал. Виходить 4 рази на рік

Свідоцтво про державну реєстрацію серія КВ № 7257 від 30.04.2003 р.

Наказом Міністерства освіти і науки України за № 1279 від 06.11.2014 р. журнал включений до переліку фахових видань, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт

© Інститут фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України
©ПрАТ «Трускавецькурорт»

Дорогі читачі!

Шановні колеги!

Звертаючись до Вас, я сподіваюся на Ваше прагнення до сучасних перетворень у нашому житті , професійній діяльності та засобах інформації, які значною мірою створюють наш світогляд.

Журнал «Медична гідрологія та реабілітація» на разі зазнає кардинальних змін у своїй діяльності як періодичного видання та в якості наукової продукції. Оновлено або повністю реформовано склад редакції, редакційної колегії, стиль та методи рецензування статей. До співпраці в журналі залучаються прогресивні українські та зарубіжні вчені, які мають досвід роботи в закордонних періодичних виданнях, доробок публікацій високого рівня, а головне, прагнення до підйому української науки та її дзеркала – наукових публікацій – на сучасний міжнародний рівень.

Ми розпочинаємо переведення всього процесу опрацювання Ваших наукових робіт на рейки сучасних інформаційних технологій, впроваджуємо дотримання вимог високого рівня у створенні, відборі та оформленні наукових робіт, вважаємо за необхідне розширення спектру наукових напрямків журналу та його фахового спрямування. Реформування нашого журналу включає, як необхідний щабель, входження до міжнародних наукових баз даних та отримання наукового визнання за кордоном. Слід відзначити, що успішна праця редакції журналу 2003-2013 років відзнаменувалася високим вітчизняним рейтингом журналу в 2014 році (36-те місце серед наукових періодичних видань України та 5-те місце серед видань медико-біологічного профілю за даними *Бібліометрики української науки*). Однак міжнародне визнання журналу ще попереду. Для цього, незважаючи на важкі суспільно-політичні обставини останніх років, наша команда продовжує наполегливо діяти.

На сторінках журналу і в особистому спілкуванні ми відкриті до дискусій щодо покращення рівня нашого видання, науково-просвітницької діяльності з метою підйому української науки і культури, яка, на жаль, зазнала тривалого і значного занепаду.

Запрошуємо Вас до співпраці!

З глибокою повагою,
головний редактор, доктор медичних наук
Алла Портниченко

Головний редактор

Портниченко А.Г., д.м.н. (Київ)

Редакційна колегія

Андріюк Л.В., д.м.н., проф. (Львів)
Бабов К.Д., д.м.н., проф. (Одеса)
Березовський В.Я., д.м.н., проф. (Київ)
Васильєва-Лінецька Л.Я., д.м.н., проф. (Харків)
Владимиров О.А., д.м.н., проф. (Київ)
Возіанов С.О., д.м.н., проф., чл.-кор. НАМНУ (Київ)
Гоженко А.І., д.м.н., проф. (Одеса)
Гоженко О.А., д.м.н. (Одеса)
Драновський А.Л., д.м.н. (Трускавець)
Ільїн В.І., д.б.н., проф. (Київ)
Козявкін В.І., д.м.н., проф., чл.-кор. НАМНУ (Трускавець)
Кришталь О.О., д.б.н., проф., акад. НАНУ (Київ)
Лєвашов М.І., д.м.н., проф. (Київ)
Літовка І.Г., д.б.н. (Київ)
Насібуллін Б.А., д.м.н., проф. (Одеса)
Попович І.Л., к.м.н. (Трускавець) – науковий редактор
Портниченко А.Г., д.м.н. (Київ) – науковий редактор
Сагач В.Ф., д.м.н., проф., чл.-кор. НАНУ (Київ)
Серебровська Т.В., д.б.н., проф. (Київ)
Стеблюк В.В., д.м.н., проф. (Київ)
Філіппов М.М., д.б.н., проф. (Київ)
Шейко В.І., д.б.н., проф. (Київ)
Якубенко П.П., к.т.н. (Київ)
Янчій Р.І., д.б.н., проф. (Київ)
Яцюк В.М., к.м.н. (Трускавець) – заступник головного редактора
Zukow W., PhD (Bydgoszcz, Poland)

Відповідальний секретар редакції
Василенко М.І., к.б.н. (Київ)

Editor-in-chief

Portnychenko A.G. (Kyiv)

Editorial board

Andriyuk L.V. (Lviv)
Babov K.D. (Odesa)
Berezovskyi V.Ya. (Kyiv)
Vasilyeva-Linetskaya L.Ya. (Kharkiv)
Vladimirov O.A. (Kyiv)
Vozianov S.O. (Kyiv)
Gozhenko A.I. (Odesa)
Gozhenko O.A. (Odesa)
Dranovskyi A.L. (Truskavets)
Ilyin V.I. (Kyiv)
Koziavkin V.I. (Truskavets)
Krishtal O.A. (Kyiv)
Lievashov M.I. (Kyiv)
Litovka I.G. (Kyiv)
Nasibullin B.A. (Odesa)
Popovych I.L. (Truskavets) - scientific editor
Portnychenko A.G. (Kyiv) - scientific editor
Sagach V.F. (Kyiv)
Serebrovska T.V. (Kyiv)
Steblyuk V.V. (Kyiv)
Filippov M.M. (Kyiv)
Sheyko V.I. (Kyiv)
Yakubenko P.P. (Kyiv)
Yanchii R.I. (Kyiv)
Yatsyuk V.M. (Truskavets) – deputy editor

Zukow W. (Bydgoszcz, Poland)

Editorial executive secretary
Vasylenko M.I. (Kyiv)

Адреса редакції: ***вул.. Богомольця, 4, м. Київ, 01024***
e-mail: ***redactmhar@gmail.com*** тел. +38(044)256-20-61

Видання рекомендоване до друку Вченою радою Інституту фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України (пр. 15 від 26.11.2015 р.)
Друк: Типографія ПрАТ «Трускавецькурорт»

ЗМІСТ CONTENT

ВІД РЕДАКЦІЇ		EDITORIAL
Інформація для авторів	6	Information for authors
ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ		**ORIGINAL PAPERS**
Гоженко А.І., Повєткіна Т.М. Вплиа одноразового вживання мінеральної води Нафтуся на функціональний стан вегетативної нервової системи у пацієнтів з хронічним пієлонефритом	8	***Gozhenko A. I., Povetkina T. M.*** The impact of single use mineral water Naftussya on the functional state of the autonomic nervous system in patients with chronic pyelonephritis
Н.В. Макогон, Н.Г. Грушка, В.О. Срібна, Т.М. Бризгіна, Т.В. Мартинова, С.І. Павлович, В.С.Сухіна, Р.І. Янчій Цитопротективна дія блокатора полі(АДФ-рибозо)полімерази 4-гідроксиквіназоліну при експериментальному імунному гепатиті: дозозалежність, механізми та перспективи терапевтичного застосування	15	***N.V. Makogon, N.G. Grushka, V.O. Sribna, T.M. Bryzgina, T.V. Martynova, S.I. Pavlovich, V.S. Sukhina, R.I.Yanchiy.*** Cytoprotective effect of poly(ADP-ribose)polymerase inhibitor 4-hydroxyquinazoline in experimental immune-mediated hepatitis: dose dependence, mechanisms and therapeutic perspective
Андріюк Л.В., Магулка І.В. Додаткові можливості корекції розладів неврологічних функцій у пацієнтів з наслідками перенесеного геморагічного інсульту	24	***Andriyuk L.V. Mahulka I.V.*** Additional features of correction of neurological function disorders in patients who suffered hemorrhagic stroke
М.В. Чухраєв, О.А. Владимиров, В.І. Левківська, О.О. Данілова Системний підхід у фізіотерапевтичному лікуванні грижі міжхребцевого диска	36	***M.V. Chukhraev, O.A. Vladimirov, V.I. Levkivska, O.O. Danilova*** Systemic approach to physiotherapy of intervertebral disk hernia
В.Г. Сюсюка, А.В. Абрамов, І.Ф. Бєленічев Стан окислювально-антиоксидантного гомеостазу вагітних з невиношуванням в анамнезі на етапі санаторного оздоровлення	42	***V.G. Syusyuka, A.V. Abramov, I.F. Belenichev*** State of oxidative and antioxidative homeostasis of pregnant women with miscarriage in anamnesis at the stage of sanatorium health recovery
О.В. Гузій Динаміка параметрів варіабельності та патерну довільного дихання високо-кваліфікованих спортсменів у відновному періоді після змагального навантаження	48	***O.V. Guziy*** Dynamics of parameters of random breath variability and pattern in highly skilled athletes during recovery period after the competitive load
ОГЛЯДИ		**REVIEWS**
О.Р. Дацько, В.Я. Березовський Перспективи використання сірководневих вод на курортах карпатського регіону (Огляд літератури)	57	***O.R. Datsko, V.Ya. Berezovskyy*** Perspectives of hydrogen sulfide water application in the resorts of the Carpathian region (Review)
О.Ю. Гарматина Инсулиноподобный фактор роста-1: нейрофизиологические аспекты	67	***O.Yu. Harmatina*** Insulin like growth factor-1: neurophysiological aspects
РЕЦЕНЗІЇ		**CRITIQUE**
Р.І. Янчій Рецензія монографії П.І. Янчука «Нейрогуморальна регуляція кровообігу і тканинного дихання печінки»	75	***R.I.Yanchiy*** Critique of the P.I. Yanchuk's monograph "Neurohumoral regulation of blood circulation and of tissue respiration in the liver"
НАУКОВА ХРОНІКА		**SCIENTIFIC CHRONICLE**
Нобелівські лауреати 2015	78	Nobel laureates 2015
Премії імені видатних учених України Національної академії наук України	80	Outstanding scientists' of Ukraine awards of NAS of Ukraine
ЮВІЛЕЇ		**ANNIVERSARIES**
О.О. Кришталь	81	Oleh O. Kryshtal

in memoriam		*in memoriam*
О.О. Мойбенко	**83**	Olexiy O. Moybenko
G. Zubieta-Calleja, N. Zubieta-DeUrioste Prof. Dr. Gustavo Zubieta-Castillo's last breath in his beloved high altitude city La Paz, Bolivia (3510m).	**89**	***G. Zubieta-Calleja, N. Zubieta-DeUrioste*** Prof. Dr. Gustavo Zubieta-Castillo's last breath in his beloved high altitude city La Paz, Bolivia (3510m).

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ АВТОРІВ

ПРО ЖУРНАЛ

Науково-періодичне видання «Медична гідрологія та реабілітація» було засновано у квітні 2003 року спільними зусиллями світлої пам'яті академіка *Платона Григоровича Костюка* (1924-2010), директора Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, і доктора медичних наук *Богдана Івановича Аксентійчука* (1949-2010), Генерального директора ЗАТ ЛОЗ «Трускавецькурорт». Основною метою журналу було оперативне інформування читачів про результати експериментальних і клінічних досліджень фізіологічних і лікувальних властивостей, а також походження, хімічного і мікробіологічного складу перлини курорту Трускавець – біоактивної води Нафтуся, перша письмова згадка про яку датується ще 1649 роком. Значна увага приділялася й іншим лікувальним чинникам курортів України, досягненням в галузі медичної реабілітації, організації санаторно-курортної справи.

На разі спектр наукових напрямків журналу значно розширюється з огляду на світові тенденції всебічного розвитку реабілітації та покращення рівня життя людини.

Для публікації в журналі «Медична гідрологія та реабілітація» приймаються **оригінальні статті** (експериментальні та клінічні дослідження), **теоретичні роботи** та **огляди літератури** з напрямків:

- ***медична, професійна, спортивна, психологічна, соціальна реабілітація і адаптивна медицина;***
- ***екологічна реабілітація, кліматологія і кліматотерапія;***
- ***бальнеологія, бальнеотехнологія і бальнеотерапія, фізіотерапія, фітотерапія та інші методи лікування та реабілітації;***
- ***курортологія і організація курортної справи;***
- ***історія науки, творчі портрети вчених;***
- ***рецензії на наукові видання;***
- ***наукова хроніка.***

Журнал «Медична гідрологія та реабілітація» акредитовано ДАК України як **фаховий** в галузі медичних наук, а також може бути зарахований як фаховий для спеціалістів суміжних спеціальностей за зверненням організації.

Надіслані матеріали проходять **рецензування** спеціалістів за спрямуванням редакційної колегії та публікуються згідно з позитивним відгуком рецензентів та рішенням редакційної колегії. Редакція залишає за собою право стилістичного виправлення тексту та його скорочення зі збереженням змісту статті без погодження з авторами.

Паперова версія журналу не розповсюджується.

Електронна версія журналу розміщена на безкоштовних WEB-ресурсах:

Інститут фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України
http://biph.kiev.ua/en/Journals

ПрАТ «Трускавецькурорт»
www.truskavetskurort.ua

Національна бібліотека України ім. В.І.Вернадського
http://www.irbis-nbuv.gov.ua
http://nbuv.gov.ua/portal/Chem_Biol/MedGid

Наукова електронна бібліотека періодичних видань НАН України
http://dspace.nbuv.gov.ua/handle/123456789/14154

ОФОРМЛЕННЯ РУКОПИСІВ

Рукопис статті має бути підготовлений українською, російською або англійською мовою у вигляді текстового файлу. Обсяг статті не лімітований.

Структура роботи

Заголовок:

УДК; назва; ініціали та прізвища авторів; організація та її структурний підрозділ, населений пункт; e-mail.

Підрозділи:

- резюме (мовою оригіналу, без підзаголовку);
- два резюме іншими робочими мовами журналу (заголовок резюме: назва, ініціали та прізвища авторів, організація та її структурний підрозділ, місто; текст резюме; ключові слова);
- вступ;
- матеріали і методи дослідження;
- результати та їх обговорення;
- висновки;
- література;
- підписи до ілюстрацій.

У тексті статті повинно бути підтверджено відповідність наукового дослідження вимогам біологічної та медичної етики та відсутність конфлікту інтересів авторів.

Технічне оформлення

Текст (Times New Roman, 11 pt, інтервал 1,0) і *таблиці* (Times New Roman, 10 pt, інтервал 1,0), формуються з використанням текстового редактора Microsoft Word. В *заголовках статті та резюме* назву роботи вирізняють великими літерами, жирним шрифтом, ініціали та прізвища авторів – жирним шрифтом. *Заголовок* статті виконується з вирівнюванням по лівому краю, інші підрозділи – з вирівнюванням по ширині. *Підзаголовки* оформлюються малими літерами, жирним шрифтом, з вирівнюванням по лівому краю.

Параметри сторінки
Поля: верхнє та праве - 1,5 см, ліве та нижнє - 2,5 см. Папір А4, орієнтація книжкова. Абзацний відступ 0,5 см.

Список літератури (Times New Roman, 11 pt, інтервал 1,0) надається за алфавітом або в порядку цитування. Бібліографічний опис літературних джерел оформлюється в стилі Vancouver www.library.uq.edu.au/training/citation/vancouv.pdf, перелік авторів роботи наводиться повністю. Після опису літературного джерела, написаного кирилицею, наводиться його англомовний варіант (без абзацу), що важливо для міжнародного цитування робіт вітчизняних авторів. В тексті посилання на джерело літератури позначається порядковим номером у квадратних дужках.

Ілюстрації подаються у вигляді окремих файлів. Рисунки повинні мати позначення одиниць вимірювання, фотографії – масштаб. Ілюстрацію має супроводжувати вичерпний підпис (Times New Roman, 10 pt, інтервал 1,0), який дозволяє зрозуміти представлені дані без звернення до тексту статті. Графіки та діаграми подаються у вигляді файлів графічного редактора, в якому їх виготовлено. В тексті статті наводиться посилання на кожну ілюстрацію в круглих дужках. Не рекомендовано представлення результативних даних повторно у вигляді таблиць і рисунків, а також наведення великих масивів цифрових даних, з яких тільки окремі є статистично значимими.

Статті, що не відповідають вказаним вимогам, а також опубліковані раніше або спрямовані для публікації в інші видання, до публікації не приймаються. Окремим файлом надсилаються відомості про авторів та контактна інформація (обов’язково).

Електронний варіант рукопису надсилати на адресу редакції: redactmhar@gmail.com

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ * ORIGINAL PAPERS

УДК: 616.61-002.3-039

Вплив одноразового вживання мінеральної води Нафтуся на функціональний стан автономної нервової системи у пацієнтів з хронічним пієлонефритом

Гоженко А.І., Повєткіна Т.М.

ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України»;
ocean-lad@yandex.ua

В період формування термінових адаптивних реакцій організму на прийом мінеральної води проходять регуляторні зміни, що обумовлюють можливість використання мінеральної води як саногенетичного чинника. Адаптивна відповідь у хворих на хронічний пієлонефрит на однократне внутрішнє вживання мінеральної води Нафтуся характеризується підвищенням активності як симпатичного так і парасимпатичного тонусу в межах норми з одночасним помірним зниженням активності надсегментарної ланки регуляції. Така динаміка супроводжується збільшенням вегетативної реактивності та зниженням напруження регуляції вегетативної нервової системи.

Ключові слова: автономна нервова система, функціональний стан, молодий вік.

ВЛИЯНИЕ ОДНОКРАТНОГО УПОТРЕБЛЕНИЯ МИНЕРАЛЬНОЙ ВОДЫ НАФТУСЯ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ АВТОНОМНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ

Гоженко А.И., Поветкина Т.М.
ГП «Украинский НИИ медицины транспорта МЗ Украины»

В период формирования срочных адаптивных реакций организма на прием минеральной воды проходят регуляторные изменения, которые обусловливают возможность использования минеральной воды как саногенетического фактора. Адаптивный ответ у больных хроническим пиелонефритом на однократное внутреннее применение минеральной воды Нафтуся характеризуется повышением активности как симпатического так и парасимпатического тонуса в пределах нормы с одновременным умеренным снижением активности надсегментарного звена регуляции. Такая динамика сопровождается увеличением вегетативной реактивности и снижением напряжения регуляции вегетативной нервной системы.

Ключевые слова: автономная нервная система, функциональное состояние, молодой возраст.

THE IMPACT OF SINGLE-USE MINERAL WATER NAFTUSIA ON THE FUNCTIONAL STATE OF THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM IN PATIENTS WITH CHRONIC PYELONEPHRITIS

Gozhenko A. I., Povetkina T. M.
SE "Ukrainian research Institute of transport medicine, Ministry of health of Ukraine"

During formation of urgent adaptive reactions to mineral water-collection regulatory changes have place. They stipulate this water use as sanogenic factor. Adaptive response in chronic pyelonephritis patients to single-shot inner admission of Naftusia mineral water is characterized by increased activity of both sympatic and parasympatic tonus in the limits of norm with simultaneous moderate decrease of over-segmental link of regulation. Such dynamics is followed by increase of vegetative reactivity and decrease of autonomous nervous system regulation tension.

Key words: the autonomic nervous system, functional status, young age.

Вступ

Велика увага фізіологів була приділена вивченню адаптації серцево-судинної системи (ССС) на внутрішній прийом *мінеральної води (*МВ) Нафтуся [14]. В процесі досліджень виявлено два протилежних типи реакцій гемодинаміки на одноразове вживання води Нафтуся – гіпердинамічний кардіотонічний і гіподинамічний кардіодепресивний. Типи реакцій залежать від початкових параметрів гемодинаміки, вегетативної регуляції серця, електролітного і ліпідного обміну і взаємозв'язків між ними. Показано, що різним типам бальнеоефектів одноразового прийому МВ на хвилинну роботу серця найбільш точно відповідають зміни потужності лівого шлуночка та об'ємної швидкості вигнання [12]. В інших дослідженнях встановлено, що через півгодини після одноразового прийому води Нафтуся в 29,3% пацієнтів хвилинна робота серця істотно (в середньому на 40%) збільшується, у 25,0 % пацієнтів навантажувальний ефект Нафтусі на серце помірний, у 22,4 % осіб хвилинна робота серця практично не змінюється, а ще в 22,4 % - достовірно зменшується [10]. У хворих з хронічною патологією гепатобіліарної і сечовидільної систем з супутніми кардіосклерозом і гіпертонією після вживання 350-400 мл Нафтусі відмічені відчутні зміни в фазах серцевого циклу в бік гіподинамії міокарду, тоді як 250 мл води викликають мінімальні зміни [13].

Переважна більшість досліджень механізмів дії МВ присвячена специфічному впливу МВ на організм [2, 3, 13]. Останніми роками в одиничних дослідженнях неспецифічної дії однократного внутрішнього вживання Нафтусі у жінок з ендокринною патологією та практично здорових чоловіків було визначено поліваріантність вегетотропних ефектів МВ та наявність регуляторно-функціонального взаємозв'язку з показниками ендокринної системи та біоелектричної активності головного мозку [2, 9]. Хронічний пієлонефрит є одним з основних показань до бальнеотерапії МВ Нафтуся, однак на сьогодні не вивчені механізми формування адаптації у відповідь на бальнеочинник, в тому числі у терміновій фазі [5, 11].

Метою дослідження було вивчення впливу одноразового вживання води Нафтуся на функціональний стан вегетативної нервової системи у пацієнтів с хронічним пієлонефритом.

Матеріал і методи дослідження

В рамках дослідження обстежено 105 чоловіків середнього віку (37,36 ± 2,91 років), з них 47 практично здорових та 58 хворих на хронічний пієлонефрит (ХП) у фазі ремісії. Всім обстежуваним проводили у стані відносного спокою загальне клінічне обстеження, визначення добового діурезу, вивчення функціонального стану вегетативної нервової системи (ВНС), вимір показників загальної гемодинаміки, електроенцефалографії (ЕЕГ), вимірювали систолічний артеріальний тиск (САТ), діастолічний артеріальний тиск (ДАТ), частоту серцевих скорочень (ЧСС).

Для визначення характеру термінових адаптаційних реакції на однократний прийом МВ Нафтусі натще (3 мл/кг маси тіла, температурою 25-30° С) оцінку стану проводили в динаміці до проби, через 20, 40 та 60 хв.

МВ з органічними компонентами «Нафтуся», гідрокарбонатно-магнієво-кальцієва, слабомінералізована (М = 0,76 г/дм^3), із слаболужною pH (7,2 – 7,5) містить складний природний комплекс мінеральних солей, мікроелементів, автохтонних мікроорганізмів і розчинених полярних і неполярних органічних сполук у кількості 10 – 20 мг/дм^3 у перерахунку на органічний вуглець (ф.1) [5].

$$Coop.0{,}014-0{,}025.M\,0{,}63-0{,}80\frac{HCO_3\,77-83\,SO_4\,10-18\,Cl\,4-9}{Ca\,52-59\,Mg\,32-39\,(Na+K)\,3-12}\,pH\,7{,}0-7{,}3\,ед.pH \qquad (ф.1)$$

З метою з'ясування вегетативно-гуморальних механізмів дії Нафтусі в умовах відносного спокою та через 20, 40 і 60 хв. після внутрішнього вживання МВ оцінювали стан холінергічно-адренергічної регуляції методом варіаційної кардіоінтервалометрії за Р.М. Баєвським, використовуючи апаратно-програмний комплекс „КардіоЛаб+ВСР" ("ХАІ-МЕДИКА", Харків).

Аналіз показників варіабельності ритму серця (ВРС) проводився згідно з рекомендаціями Європейського товариства

кардіологів та Північно-Американського товариства по електростимуляції і електрофізіології [1, 4, 15].

При аналізі ВРС нами розглядалися наступні показники:

1. Статистичні показники:

Стандартне відхилення інтервалу (SDNN, мс) – відображає сумарну ВРС;

Індекс Баєвського (ІБ) – характеризує ступінь напруги систем регуляції. Інтегральний показник рівня регуляції серцевим ритмом, який визначається відношенням: ІБ = АМ0 / (2. М0. DX);

(АМ0) – кількісне вираження моди (у % від загальної кількості кардіоітнтервалів);

RMSSD, мс – середньоквадратичне відхилення різниць величин сусідніх RR-інтервалів;

LF / HF – відношення LF до HF – характеризує вегетативний баланс (симпатичний тонус / парасимпатичний тонус);

VLF (Very Low Frequency) – коливання дуже низької частоти (0,003–0,04 Гц);

LF (Low Frequency) (мс2, потужність в діапазоні низьких частот (0,04–0,15 Гц)) – відображає низькочастотну складову ВРС, що характеризує симпатичний тонус;

HF (High Frequency) – (мс2, потужність в діапазоні високих частот 0,15–0,4 Гц) – відображає високочастотну складову ВРС, що характеризує парасимпатичний тонус.

Також використовували індекс вегетативної балансу (ІВБ), та індекс напруження регуляторних систем Баєвського (ІНБ). Відношення ІНБ, зареєстрованого через одну хв. після вставання – при проведенні активної ортостатичної проби, до ІНБ в положенні лежачи характеризує вегетативну реактивність [1, 4]. Проводили визначення індексу Кердо (ІК) за стандартною методикою. Практично синхронно реєстрували також електроенцефалограму у 16 уніполярних відведеннях апаратно-програмним комплексом „НейроКом” (“ХАІ-МЕДИКА”, Харків).

Результати оброблено методами варіаційного, кореляційного, канонічного, факторного і дискримінантного аналізів з використанням пакету програм „Statistica-5”.

Результати досліджень

В стані відносного спокою при вивченні показників адаптації у спостережуваних було визначено, що всі хворі знаходилися у стадії ремісії захворювання. За показниками виявлено помірне зниження адаптаційних можливостей, як симпатичного, так і парасимпатичного відділу ВНС.

За даними спектрального аналізу кардіоінтервалографії (спектральні та статистичні показники варіабельності серцевого ритму) виявлено нормальний рівень активності надсегментарної ланки регуляції. Слід відзначити, що у 8,57 % обстежуваних значення показника не перевищувало 113 та відображало значне пригнічення регуляторних впливів. Рівень активності симпатичної та парасимпатичної ланок регуляції були помірно зниженими у всіх обстежених, загалом відмічали помірну симпатикотонію. Характеристики вегетативної реактивності вказували на знижену реакцію ВНС за симпатичним типом.

Для визначення термінової реакції на внутрішнє вживання Нафтусі було проведено дослідження рівня артеріального тиску (АТ), стану ВНС, центральної нервової системи (ЦНС), гуморальної регуляції. В табл. 1 представлена порівняльна динаміка основних показників, які було одержано.

Як видно з представлених у табл.1 даних, коливання всіх показників було в межах норми, тобто подразник викликає термінові реакції адаптивного характеру. Суттєвих змін зазнав рівень клініко-функціонального стану вегетативного балансу за ІК, а саме для здорових осіб була притаманна помірна парасимпатикотонія з переходом на 20 хв. до виразної симпатікотонії та поступовим зниженням показника, однак зі збереженням переваження симпатичної ланки регуляції. Така ж динаміка була й в групі хворих на ХП, однак початковий рівень характеризувався як виразна парасимпатікотонія, і вегетативна реактивність у відповідь на влив бальнеочинника була значно вищою.

Означена динаміка за даними кореляційного аналізу супроводжувалась комплексною симпатоадреналовою активацією з одночасним клінічним проявом – зміна значення ІК з парасимпатикотонії до симпатікотонії, до 60-ї хв. до нормотонії. Слід відзначити, що такі коливання супроводжувались фізіологічною реакцією показників адекватності процесів регуляції та помірним збільшенням тонусу обох відділів ВНС.

Таблиця 1

Динаміка показників регуляції у відповідь на одноразове вживання води Нафтуся

Показник	До вживання	20 хв.	40 хв.	60 хв.
САТ П	114,7± 2,8	115,3± 3,5	117,3± 2,4	114,1± 2,5
САТ Зд	117,84 ± 1,92	116,83 ± 2,15	118,45 ± 1,81	115,55 ± 1,95
ДАТ П	75,0 ± 1,3	66,7± 2,3	64,8 ± 1,6	69,9 ± 1,3*
ДАТ Зд	73,82 ± 1,21	69,5 ± 1,6*	68 ± 1,36*	69,76 ± 1,01*
ЧСС П	71,8 ± 3,8	74,8 ± 3,2	75,9± 3,3	72,5 ± 2,6
ЧСС Зд	71,89 ± 1,97	73,51 ± 1,86	73,73 ± 2	72,93 ± 1,78
Мо П	0,84 ± 0,04	0,83 ± 0,03	0,83 ± 0,04	0,83 ± 0,03
Мо Зд	0,86 ± 0,03	0,83 ± 0,02	0,85 ± 0,02	0,83 ± 0,03
АМо П	16,8 ± 1,4	17,5 ± 1,7	16,7 ± 1,5	17,1 ± 1,4
АМо Зд	17,20 ± 0,81	18,34 ± 0,96	17,58 ± 0,96	16,47 ± 0,77
ІК П	-8,7 ± 1,1	9,0 ± 0,6*	12,2 ± 1,6*	1,7 ± 0,1*
ІК Зд	-2,33±0,24, **	5,64±0,47*	7,13±0,43*	3,5±0,5*, **

Примітки: *P < 0,05 у порівнянні з початковим рівнем, **P < 0,05 у порівнянні з відповідним показником у групі П. П – пацієнти, Зд – практично здорові.

Позитивна канонічна кореляція під впливом МВ виявлена між змінами вегетативної регуляції і електрогенеза головного мозку (R=0,84). Методом дискримінантного аналізу виявлено, що кожен варіант вегетотропного ефекту МВ Нафтуся супроводжується характерними змінами семи параметрів альфа-ритму електроенцефалограми, за сукупністю яких може бути пізнаний з точністю 87,5÷100 %. За даними кореляційного аналізу, у хворих на ХП коливання рівня САТ у відповідь на внутрішнє вживання Нафтусі було відображенням симпатоадреналової активації, підтверджувалося позитивною кореляцію з рівнем симпатичного тонусу та показників адекватності процесів регуляції, ІК Однак слід відзначити, що зміни показників регуляції були більш виразні порівняно з коливанням рівня АТ, що підтверджує фізіологічність реакції. При проведенні кореляційного аналізу зв'язків між параметрами ВРС, з одного боку, та основних ритмів фонової ЕЕГ виявлено, що найбільш тісно пов'язані характеристики потужності високочастотного (0,15-0,4 Гц) (HF) (R=0,82) і RMSSD (R=0,821), а найбільш слабо – LF (0,04-0,15 Гц) (R=0,65), та SDNN (R=0,68) і амплітуда моди (R=0,64).

На рис. 1 представлені результати кореляційного аналізу між рівнем САТ та показниками симпатичної регуляції серцевої діяльності (0,49).

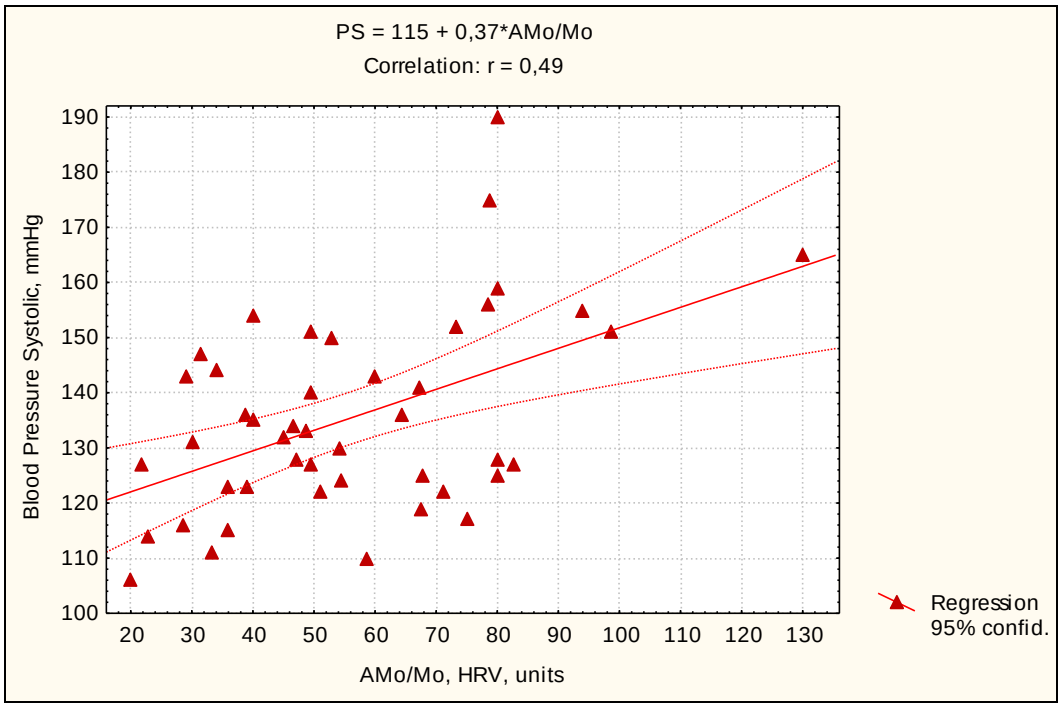


Рис.1. Зв'язок між рівнем систолічного АТ (BPS), та АМо.
R=0,61, RI=0,36, Adjusted RI=0,32, F(2,42)=11,57, p<,0001, Std.Error of estimate:14,584

Порівняльний аналіз динаміки показників регуляції показав, що у здорових осіб зміни парасимпатичного тонусу залежать від функціонального стану центральної нервової системи, тоді як у хворих на ХП зміни функціонального стану ЦНС призводять до збільшення активності симпатичного відділу.

В період формування адаптивних реакцій організму на прийом МВ проходять регуляторні зміни, що обумовлюють можливість використання МВ, як саногенетичного чинника [7, 11].

При аналізі результатів спостереження за формуванням термінових реакцій адаптації на бальнеочинник було виявлено, що в групі практично здорових осіб було два варіанти адаптивної відповіді, що визначали за різноспрямованою динамікою показників адаптації, а саме: суттєво різнилася динаміка ІНБ, індексу вегетативної реактивності, показників вегетативного забезпечення. Реакція термінової адаптації до 20-ї хв. супроводжується активацією нейрогуморальної регуляції, а саме: помірним збільшенням тонусу обох відділів ВНС, з переходом до 60-ї хв. до нормотонії, та формуванням стрес-лімітуючої дії бальнеочинника. Виявлено два варіанти реакції вегетативної реактивності, яка до 60-ї хв. змінюються протилежно: надмірна, за симпатичним типом з пригніченням центрального впливу на регуляцію або парасимпатичним типом – з виразним перевантаженням центральної ланки регуляції.

На одноразовий вплив система відповідає фазовими змінами функції та реактивності, що мають згасаючий характер. Включення механізмів саморегуляції призводить до відновлення гомеостазу, але вже на якісно новому рівні, який характеризується бальнеологами як результативна фаза [5, 6, 11].

Адаптивна відповідь у хворих на ХП характеризувалась підвищенням активності як симпатичного, так і парасимпатичного тонусу в межах норми з одночасним помірним зниженням активності надсегментарної ланки регуляції. Така динаміка супроводжувалась збільшенням реактивності та зниженням напруження регуляції ВНС.

Таким чином, підвищення загальної неспецифічної резистентності в результаті однократного впливу МВ, досягається не простою активацією гормонів кишкової гормональної системи, а певною адаптаційною перебудовою активності гормональних систем організму, різних рівнів регуляції, де визначальним є активація ВНС. Означена динаміка супроводжувалась нормалізацією показника вегетативного балансу до помірної симпатикотонії (LF/HF з 3,8 до 2,5 ($p<0,05$)) та помірною активацією регуляторних впливів на серцеву діяльність парасимпатичної (RMSSD – 28,62 до 35,67 мс ($p<0,05$)), та симпатичної нервової системи (SDNN з 44,5 до 47,9 мс), помірним збільшенням діурезу. Однократне внутрішнє вживання Нафтусі згідно з динамікою показників регуляції є фізіологічним подразником, що приймає участь у формуванні реакції адаптації [1, 10].

Термінові механізми адаптації, що були сформовані у відповідь на вживання Нафтусі, полягають у збільшенні адаптивних можливостей сегментарних ланок та нормалізації тонусу надсегментарної ланки ВНС з формуванням у хворих на ХП нормотонії та достатнього рівня вегетативної реактивності.

Висновки

1. Практично здорові особи та пацієнти з ХП у фазі ремісії не мають специфічних відмінностей показників адаптації та вегетативної регуляції за даними кардіоінтервалографії і характеризуються помірним зниженням адаптаційних можливостей. Для хворих на ХП притаманний виразна парасимпатікотонія, за ІК у стані відносного спокою.
2. Порівняльний аналіз динаміки показників регуляції показав, що у здорових осіб зміни парасимпатичного тонусу залежать від функціонального стану центральної нервової системи, тоді як у хворих на ХП зміни функціонального стану ЦНС призводять до збільшення активності симпатичного відділу.
3. Адаптивна відповідь у хворих на ХП на однократне внутрішнє вживання МВ Нафтуся характеризується підвищенням активності як симпатичного так і парасимпатичного тонусу в межах норми з одночасним помірним зниженням активності надсегментарної ланки регуляції. Така динаміка супроводжується збільшенням вегетативної реактивності та зниженням напруження регуляції ВНС, що позитивно корелює з характеристикам альфа-ритму ЕЕГ.

Література

1. Баевский РМ, Сыркин АЛ, Ибатов АД, Соболев АВ, Черникова АГ. Оценка адаптационных возможностей организма и проблемы восстановительной медицины. Вестник восстановительной медицины. 2004;2:18-22.
2. Вісьтак ГІ. Взаємозв'язки між вегетотропними та ендокринними, імунотропними і клінічними ефектами біоактивної води Нафтуся у жінок з гіперплазією щитовидної залози. Медична гідрологія та реабілітація. 2012;10(2):37-66.
3. Вісьтак ГІ. Поліваріантність вегетотонічних ефектів біоактивної води Нафтуся та їх гемодинамічний супровід. Медична гідрологія та реабілітація. 2009;7(2):88-91.
4. Гоженко АІ. Дизрегуляція як основа патофізіології гомеостазу. Клінічна та експериментальна патологія. 2004;3(2):191-3.
5. Попов ВВ, Фрицше ЛН. Вариабельность сердечного ритма: Возможности применения в физиологии и клинической медицине. Український медичний часопис. 2006;52(2):24-31.
6. Гоженко АИ, Гоженко ЕА. Саногенез — теоретическая основа медицинской реабилитации. Медична гідрологія та реабілітація. 2007;5(2):4-8.
7. Методы анализа и возрастные нормы вариабельности ритма сердца. (Метод. рекомендации). Состав. ОВ Коркушко, ВБ Шатило, АВ Писарук, НД Чеботарев, ВЮ Лишневская. Киев: Ин-т геронтологии, 2003.
8. Мінеральні води України / за ред. ЕО Колесник, КД Бабов. Київ: Купріянова, 2005.
9. Попович ІЛ, Козявкіна ОВ. Термінові вегетотропні ефекти біоактивної води Нафтуся та їх нейро-ендокринно-імунний супровід у практично здорових чоловіків. Медична гідрологія та реабілітація. 2012;10(3):32-7.
10. Попович ІЛ. Стреслімітуючий адаптогенний механізм біологічної та лікувальної активності води Нафтуся. Київ: Видавничий дім "Комп'ютерпрес", 2011.
11. Радченко ОМ. Оптимізація санаторно-курортної реабілітації з використанням концепції загальних неспецифічних адаптаційних реакцій. Медична гідрологія та реабілітація. 2008;6(1):11-13.
12. Ружило СВ, Гучко БЯ, Попович ІЛ. Механізми амбівалентних термінових реакцій гемодинаміки на вживання біоактивної води "Нафтуся". Вісник наукових досліджень. 2001;3:30-4.
13. Флюнт ІС, Даскалюк ОІ, Стефанюк ВД, Тимочко ОБ, Головач ЛІ, Павелко ОМ, Ковальчук ГЯ. Одночасні термінові жовчогінні і сечогінні ефекти біоактивної води Нафтуся та можливість їх прогнозування. Медична гідрологія та реабілітація. 2007;5(1):15-22.
14. Polovynko IS, Zayats LM, Zukow W, Popovych IL. Neuro-endocrine-immune relationships by chronic stress at male rats. J Health Sci. 2013;3(12):365-74.
15. Popovych IL, Kozyavkina OV, Kozyavkina NV, Korolyshyn T.A., Lukovych Yu.S., Barylyak L.G. Correlation between Indices of the Heart Rate Variability and Parameters of Ongoing EEG in Patients Suffering from Chronic Renal Pathology. Neurophysiology. 2014;46(2):139-48.

References

1. Baievskiy RM, Syrkin AL, Ibatov AD, Sobolev AV, Chernikova AG. Estimation of adaptation possibilities of organism and problems of restoration medicine. Bulletin of restoration medicine. 2004;2:18-22.
2. Vistak HI. Intercommunications between autonomic and endocrine, immunotropic and clinical effects of bioactive water Naftussya in women with hyperplasia of thyroid gland. Medical hydrology and rehabilitation. 2012;10(2):37-66.
3. Vistak HI. Multivariance of autonomic stimulatory effects of bioactive water of Naftusya and them haemodynamic accompaniment. Medical hydrology and rehabilitation. 2009;7(2):88-91.
4. Gozhenko AI. Dysregulation as a basis of pathophysiology of homeostasis. Clinical and experimental pathology. 2004;3(2):191-3.
5. Popov VV, Fritzsche LN. Heart rate variability: Possibilities of application in physiology and clinical medicine. Ukrainian medical Journal. 2006;52 (2) : 24-31
6. Gozhenko AI, Gozhenko EA. Sanogenesis is theoretical basis of medical rehabilitation.

Medical hydrology and rehabilitation. 2007;5(2):4-8.

7. Korkushko OV,Shatylo VB, Pysaruk AV, Chebotarev ND, Lishnevskaya VYu. Methods of analysis and age norms of heart rate variability. (Method. recommendations). Kyiv: Institute of gerontology, 2003.

8. Kolesnyk EO, Babov KD, ed. Mineral waters of Ukraine. Kyiv: Kupriyanova, 2005.

9. Popovych IL, Koziavkina OV. Immediate autonomic effects of bioactive water Naftussya and their neuro-endocrine-immune accompaniment in practically healthy men. Medical hydrology and rehabilitation. 2012;10(3):32-7.

10. Popovych IL. Stress limiting adaptogenic mechanism of biological and therapeutic activity of water Naftussya. Kyiv: Publishing house ”Computerpress”, 2011.

11. Radchenko OM. Optimization of sanatorium and resort rehabilitation using the concept of general non-specific adaptive reactions. Medical hydrology and rehabilitation. 2008;6(1):11-3.

12. Ruzhilo SV, Huchko BYa, Popovych IL. Mechanisms of ambivalent immediate reactions of hemodynamics on the use of bioactive water "Naftussya". Bulletin of scientific researches. 2001;3:30-4

13. Flyunt IC, Daskalyuk OI, Stefanyuk VD, Tymochko OB, Golovach LI, Pavelko OM, Kovalchuk HYa. Simultaneous immediate bile-expelling and diuretic effects of bioactive water Naftussya and possibility of their prediction. Medical hydrology and rehabilitation. 2007;5(1):15-22.

14. Polovynko IS, Zayats LM, Zukow W, Popovych IL. Neuro-endocrine-immune relationships by chronic stress at male rats. J Health Sci. 2013;3(12):365-74.

15. Popovych IL, Kozyavkina OV, Kozyavkina NV, Korolyshyn T.A., Lukovych Yu.S., Barylyak L.G. Correlation between Indices of the Heart Rate Variability and Parameters of Ongoing EEG in Patients Suffering from Chronic Renal Pathology. Neurophysiology. 2014;46(2):139-48.

Дата надходження 16.10.15

УДК: 616.36-002: 616-092.9:576.385

Цитопротективна дія блокатора полі(АДФ-рибозо)полімерази 4-гідроксиквіназоліну при експериментальному імунному гепатиті: дозозалежність, механізми та перспективи терапевтичного застосування

Н.В. Макогон, Н.Г. Грушка, В.О. Срібна, Т.М. Бризгіна, Т.В. Мартинова, С.І. Павлович, В.С.Сухіна, Р.І. Янчій

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАНУ, відділ імунофізіології, Київ; grushkanata@gmail.com

Дослідження останніх років свідчать, що ядерний фермент полі (АДФ-рибоза) полімераза (ПАРП) залучений у пошкодження тканин, аутоімунні та запальні процеси. Протективний ефект інгібіторів ПАРП показаний на моделях деяких іммуноопосередкованих захворювань. Ми досліджували дію різних доз інгібітора ПАРП 4-гідроксиквіназоліна (4-ГК) при конканавалін А (КонА)-індукованому пошкодженні печінки у мишей – моделі аутоімунного гепатиту. Було встановлено, що введення 4-ГК (50, 100, 150 мг/кг, за 2 год до КонА) призводило до істотного поліпшення гістоструктури печінки. Інгібування ПАРП значно знижувало активність аланінамінотрансферази у сироватці та рівень малонового діальдегіду в печінці, які були підвищені при введенні КонА. Усі використані дози 4-ГК значною мірою захищали від індукованої КонА клітинної загибелі. Життєздатність клітин тимуса, лімфовузлів і селезінки при введенні 4-ГК підвищувалася, головним чином, в результаті зниження некрозу, без істотних змін апоптозу. Максимальний гепато- і цитопротективний ефект виявлено при найменшій дозі 4-ГК (50 мг / кг). Запобігання клітинної загибелі за прозапальним та імуногенним некротичним шляхом може бути важливим механізмом гепатопротективної дії інгібіторів ПАРП при індукованому КонА гепатиті.
Отримані дані свідчать про перспективність терапевтичного застосування інгібіторів ПАРП при лікуванні аутоімунних захворювань печінки.
Ключові слова: конканавалін А-індукований гепатит, полі(АДФ-рибозо)полімераза, некроз, апоптоз.

ЦИТОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ БЛОКАТОРА ПОЛИ(АДФ-РИБОЗО) ПОЛИМЕРАЗЫ 4-ГИДРОКСИКВИНАЗОЛІНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИММУННОМ ГЕПАТИТЕ: ДОЗОЗАВИСИМОСТЬ, МЕХАНИЗМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Н.В. Макогон, Н.Г. Грушка, В.О. Срібна, Т.М. Бризгіна, Т.В. Мартинова, С.І. Павлович, В.С.Сухіна, Р.І. Янчій
Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАНУ, отдел иммунофизиологии, Киев

Исследования последних лет свидетельствуют, что ядерный фермент поли(АДФ-рибозо) полимераза (ПАРП) вовлечен в повреждение тканей, аутоиммунные и воспалительные процессы. Протективный эффект ингибиторов ПАРП показан на моделях некоторых иммуноопосредованных заболеваний. Мы исследовали действие разных доз ингибитора ПАРП 4-гидроксиквиназолина (4-ГК) при конканавалин А (КонА)-индуцированном повреждении печени у мышей – модели аутоиммунного гепатита. Было установлено, что введение 4-ГК (50, 100, 150 мг/кг, за 2 часа до КонА) приводило к существенному улучшению гистоструктуры печени. Ингибирование ПАРП значительно снижало активность аланинаминотрансферазы в сыворотке и уровень малонового диальдегида в печени, повышенные при введении КонА. Все использованные дозы 4-ГК в большой мере защищали от индуцированной КонА клеточной гибели. Жизнеспособность клеток тимуса, лимфоузлов и селезенки при введении 4-ГК повышалась, главным образом, в результате снижения некроза,

без существенных изменений апоптоза. Максимальный гепато- и цитопротективный эффект выявлен при наименьшей дозе 4-ГК (50 мг/кг). Предотвращение клеточной гибели по провоспалительному и иммуногенному некротическому пути может быть важным механизмом гепатопротективного действия ингибиторов ПАРП при индуцированном КонА гепатите.
Полученные данные свидетельствуют о перспективности терапевтического применения ингибиторов ПАРП при лечении аутоиммунных заболеваний печени.
Ключевые слова: конканавалин А-индуцированный гепатит, поли(АДФ-рибозо) полимераза, некроз, апоптоз.

CYTOPROTECTIVE EFFECT OF POLY (ADP-RIBOSE) POLIMERASE INHIBITOR 4-HYDROXYQUINAZOLINE IN EXPERIMENTAL IMMUNE-MEDIATED HEPATITIS: DOSE DEPENDENCE, MECHANISMS AND THERAPEUTIC PERSPECTIVE

N.V. Makogon, N.G. Grushka, V.O. Sribna, T.M. Bryzgina, T.V. Martynova, S.I. Pavlovich, V.S. Sukhina, R.I.Yanchiy.
Bogomoletz Institute of Physiology NAS of Ukraine, Department of Immunophysiology, Kyiv

Recent findings have suggested that nuclear enzyme poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) is involved in tissue injury, autoimmune and inflammatory diseases. Inhibition of PARP provides significant protection in some animal models of immune-mediated disturbances. Here, we studied the influence of different doses of PARP inhibitor 4-hydroxyquinazoline (4-HQN) on concanavalin A (ConA) - induced liver injury, a mouse model of immune-mediated hepatitis in humans. Experiments showed that pretreatment with 4-HQN (50, 100, 150 mg/kg, 2h before ConA) resulted in marked improvement in liver histology. PARP inhibition significantly decreased serum alanine aminotransferase activity and hepatic malondialdehyde level elevated by ConA administration. All used doses of 4-HQN protected against ConA-induced cell death. The viability of thymus, lymph node and spleen cells under pretreatment with 4-HQN was increased mainly due to reduced level of necrosis, without significant changes in apoptosis. Maximal hepato- and cytoprotective effects occurred at a lowest dose of 4-HQN (50 mg/kg). Prevention of pro-inflammatory and immunogenic necrotic cell death may be an important mechanism of hepatoprotective action of PARP inhibitors on ConA-induced liver injury.
Altogether, these data suggest potential therapeutic application of PARP inhibitors in the treatment of autoimmune liver disorders.
Keywords: concanavalin A-hepatitis, poly(ADP-ribose) polymerase, necrosis, apoptosis.

Вступ

Полі(АДФ-рибозо)полімерази (ПАРП) – родина із 18 ферментів, наявних практично у всіх еукаріот. ПАРП-1, найбільш розповсюджена ізоформа, відіграє значну фізіологічну роль, здійснюючи посттрансляційну модифікацію білків. Фермент активується при ушкодженні ДНК, синтезує ланцюги полімеру АДФ-рибози із нікотинамідаденіндинуклеотиду (НАД$^+$) та приєднує їх до гістонів, білків репарації ДНК, транскрипційних факторів тощо. Відомо, що ПАРП-1 приймає участь у таких важливих клітинних процесах, як ремоделюваня структури хроматину, репарація ДНК, регулювання експресії генів, у поділі клітин, клітинній загибелі тощо [3]. За надмірної активації ферменту проявляється його патологічна роль. Останнім часом встановлено, що ПАРП задіяний в патогенезі багатьох захворювань (враховуючи аутоімунні), а застосування інгібіторів ферменту мало виражену протективну дію [5, 12]. Значна кількість доклінічного матеріалу дозволила розпочати клінічні випробування інгібіторів ПАРП при критичних станах, таких як інсульт, нейротравми, циркуляторний шок та гострий інфаркт міокарду [9]. На багатьох моделях патології серцево-судинної системи, нейродегенеративних, запальних і аутоімунних захворювань також доведено перспективність застосування різних класів інгібіторів ПАРП і при хронічних хворобах [7, 9, 12]. Нещодавно отримані дані свідчать про участь даного ферменту в розвитку уражень печінки різного генезу - токсичного, алкогольного тощо [11, 13, 14, 15], однак патогенетична роль ПАРП

при аутоімунних захворюваннях названого органу досліджена недостатньо. Є окремі роботи, що вказують на ПАРП-1 як терапевтичну мішень при лікуванні ураженої печінки, тим не менш широка база преклінічних даних щодо застосування інгібіторів даного ферменту при аутоімунному гепатиті ще має бути створена. З цією метою в даному дослідженні використовували достатньо охарактеризовану і розповсюджену модель аутоімунного гепатиту, який відтворюється введенням мишам поліклонального активатора Т-клітин мітогена конканаваліну А (КонА) [17].

Патологічна роль ферменту ПАРП-1 може бути опосередкована двома основними механізмами: 1) через коактивацію прозапальних транскрипційних факторів NF-кВ та АР-1, що сприяє посиленому утворенню медіаторів запалення; 2) через вплив на життєздатність та шляхи загибелі клітин. За умов надмірної активації ферменту відбувається виснаження клітинних ресурсів НАД$^+$ та АТФ, що може призводити до некрозу або переключати шлях загибелі з апоптотичного (який потребує значного енергетичного забезпечення) на некротичний. Крім того, активація ПАРП-1 викликає вивільнення апоптоз-індукуючого фактора (AIF) із мітохондрій, що спричиняє загибель клітин з порушенням цілісності плазматичної мембрани - так званий AIF-опосередкований програмований некроз [5, 8, 11]. Отже, однією з ключових ланок протективної дії інгібіторів ПАРП є їх здатність позитивно впливати на виживання/загибель клітин. Встановлення цитопротективного ефекту за умов аутоімунного гепатиту може бути підгрунтям для терапевтичного застосування інгібіторів ПАРП. В даному дослідженні ми використовували інгібітор 4-гідроксиквіназолін (4-ГК), який діє більш специфічно на ПАРП-1 [16].

Метою роботи було на моделі аутоімунного гепатиту Т-клітинного генезу у мишей встановити можливу гепатопротективну дію різних доз 4-ГК та дослідити клітинну загибель за апоптотичним і некротичним шляхами.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження проведені на 40 статевозрілих самцях мишей лінії СВА масою 20-24 г, яких утримували в стандартних умовах віварію з вільним доступом до води та корму. При роботі дотримувались положень Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною метою (Страсбург, 1986). Модель імунного гепатиту відтворювали шляхом введення в хвостову вену мишей КонА в дозі 25 мг/кг. Через 20 год тварин виводили з експерименту під ефірним наркозом, вилучали печінку, селезінку, тимус, лімфовузли та отримували сироватку крові. 4-ГК (100 мг/кг) вводили внутрішньоочеревинно за 2 год до КонА. Контрольними були миші, яким вводили фізіологічний розчин замість КонА та 4-ГК у відповідному об'ємі.

Активність аланінамінотрансферази (АЛТ) у сироватці крові визначали колориметричним методом [4]. Рівень ПОЛ оцінювали за концентрацією в печінці одного з кінцевих його продуктів – малонового діальдегіду (МДА) - стандартним методом в реакції з тіобарбітуровою кислотою [4].

Клітини тимуса, селезінки та лімфовузлів виділяли за загальноприйнятою методикою механічної дисоціації з наступним гіпотонічнім лізисом еритроцитів. Більшість клітин (біля 90 %) в отриманих суспензіях становили лімфоцити, як було встановлено при їх забарвленні за Папенгеймом. Апоптоз і некроз визначали за морфологічними ознаками при прижиттєвому подвійному забарвленні свіжоізольованих клітин флуоресцентними барвниками нуклеїнових кислот Хехст 33342 і йодид пропідіума [18]. Зв’язані з хроматином барвники дають змогу оцінити риси ядерного матеріалу, притаманні апоптозу: виражену конденсацію хроматину та його периферичне розташування, ущільнення та фрагментацію ядер. Хехст 33342 може проникати в клітини через неушкоджені мембрани (забарвлюючи їх ядра в синій колір), тоді як йодид пропідіума проникає тільки в клітини з ушкодженими мембранами й забарвлює їх в червоний колір, що (за умов відсутності морфологічних ознак апоптозу), дає можливість визначити некротичну загибель. Клітини без ушкодження плазматичної мембрани та без апоптотичних змін ядер враховувалися як живі. Забарвлення проводили в забуференому фосфатами фізіологічному розчині (ЗФР) при кінцевій концентрації барвників 10 мкмоль/л у темряві протягом 25 хв. Клітини відмивали в ЗФР центрифугуванням (2000 об хв$^{-1}$, 7 хв) та фіксували 5%-м формаліном в ЗФР протягом 2 хв. Після відмивання в ЗФР клітини ресуспендували та робили мазки. Використовували відеосистему передачі зображення з люмінесцентного мікроскопа

"Люмам И-1" (водно-імерсійний об'єктив х 85) на комп'ютер. Визначали відсоток живих, некротичних та апоптотичних клітин при підрахунку не менш як 200 клітин.
В роботі використовували КонА, 4-ГК, Хехст 33342 і йодид пропідіума фірми Sigma-Aldrich (США), решта реактивів були вітчизняного виробництва кваліфікації "хч" та "чда".
Статистичну обробку даних проводили за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA з подальшим порівнянням середніх значень між групами за тестом Ньюмена-Кейлса з використанням програми STATISTICA-6. Дані представлені як M±SD (середнє значення ± стандартне відхилення). Відмінності вважали статистично значущими при $p<0,05$.

Результати та їх обговорення

Введення мишам поліклонального активатора Т-клітин КонА моделює імунний гепатит Т-клітинного генезу, як за даними літератури, так і за нашими попередніми гістологічними та біохімічними дослідженнями [6, 11, 17]. Через 20 год після ін'єкції КонА спостерігалися гістологічна картина імунного ураження печінки, зміни лейкограми крові й активності лейкоцитів, характерні для імунозапальних процесів [6], підвищення рівня АЛТ в сироватці та посилення процесів перекисного окисненнчя ліпідів (ПОЛ) в печінці (табл. 1). Фармакологічне інгібування ПАРП мало виражений гепатопротективний та протизапальний ефект, що проявлялось в покращенні гістоструктури печінки, зменшенні активності АЛТ в сироватці, вмісту МДА (кінцевого продукту ПОЛ) в печінці, нормалізації лейкограми крові. Позитивний ефект 4-ГК залежав від його дози і був найбільш вираженим при введенні 50 і 100 мкг/кг маси миші (див. табл. 1). Застосування дози 4-ГК 150 мг/кг хоча й сприяло деякій нормалізації показників, однак не було виявлено статистично значущих змін активності АЛТ та вмісту МДА в печінці в порівнянні з тваринами із КонА - гепатитом. Отже, максимальний ефект інгібітора ПАРП спостерігався при застосуванні найменшої із досліджених доз (50 мг/кг), із її збільшенням протективна дія послаблювалася. Це може бути пов'язано з фізіологічною роллю даного ферменту. Відомо, що ПАРП володіє широким спектром функцій, серед яких найважливішими є участь в репарації ДНК, в регуляції експресії генів, в клітинній загибелі, проліферації і диференціації клітин, організації їх цитоскелету та хроматину [3, 8]. Ймовірно, значне пригнічення даного ферменту при застосуванні більших доз блокаторів, хоча й має деяку протективну дію, призводить до певних наслідків, опосередкованих виключенням ПАРП із регуляції вищеназваних фізіологічних процесів.

Таблиця 1.

Гепатопротективна дія 4-ГК при КонА-індукованому ушкодженні печінки за показниками активності АЛТ в сироватці крові, вмісту МДА в печінці та лейкограмою крові (% паличкоядерних нейтрофілів)

		Контроль	**КонА**	**4-ГК** 50 мг/кг	**4-ГК** 100 мг/кг	**4-ГК** 150 мг/кг
АЛТ, мМ/л за год	M±SD P, з контролем P, з дією КонА	1,7±0,5	59,7±9,1 <0,001	27,2±17,5 <0,01 <0,01	36,3±21,3 <0,001 <0,05	47,5±20,0 <0,001 --
МДА, нМ/мг	M±SD P, з контролем P, з дією КонА	6,80±1,30	13,18±3,15 <0,001	9,80±2,07 <0,01 <0,05	10,52±1,04 <0,01 <0,05	11,49±1,11 <0,001 --
% п/я нейтрофілів	M±SD P, з контролем P, з дією КонА	3,5±1,3	28,4±6,6 <0,001	15,1±6,3 <0,001 <0,001	16,6±5,2 <0,001 <0,001	19,3±6,1 <0,001 <0,001

Зменшення в сироватці ферменту АЛТ, який при некрозі виходить назовні через ушкоджені плазматичні мембрани, вказує на цитопротективну дію 4-ГК по відношенню до гепатоцитів. Про послаблення цитолітичного компоненту в КонА - опосередкованому ушкодженні печінки при введенні 4-ГК свідчать і наші морфологічні дослідження [10]. Представляло також суттєвий інтерес оцінити за даних експериментальних умов виживання та загибель імуноцитів. Імунне ушкодження печінки супроводжується значним посиленням інфільтрації даного органу активованими клітинами (нейтрофілами, лімфоцитами, моноцитами і т.д.) [6, 17]. Їх загибель за некротичним шляхом може посилювати вихід в тканини клітинного вмісту (в тому числі, аутоантигенів) і, таким чином, провокувати й

поглиблювати імунні й запальні процеси. З іншого боку, загибель імунокомпетентних клітин (ІКК), якщо вона відбувається фізіологічним шляхом (активаційний апоптоз) є найважливішим гомеостатичним механізмом гальмування і припинення запалення та імунної відповіді.

Ми встановили, що інгібування ПАРП за умов КонА-індукованого ушкодження печінки мало виражену цитопротективну дію по відношенню до імуноцитів, підвищуючи відсоток живих тимоцитів, спленоцитів та клітин лімфовузлів при введенні 4-ГК в дозах 50 та 100 мг/кг маси миші (табл. 2, А).

Таблиця 2.

Життєздатність та апоптотична загибель клітин, виділених з імунокомпетентних органів, при введенні мишам інгібітора ПАРП 4-ГК за умов КонА-індукованого гепатиту. Дані представлені у відсотках живих та апоптотичних клітин до їх загальної кількості.

	Вплив	**Контроль**	**КонА**	**4-ГК,** 50 мг/кг	**4-ГК,** 100 мг/кг	**4-ГК,** 150 мг/кг
	А. Відсоток неушкоджених клітин					
тимус	M±SD P, з контролем P, з дією КонА	92,0±3,9	80,3±6,1 P<0,001	88,2±3,3 -- P<0,05	87,4±4,7 -- P<0,05	85,2±6,0 -- --
лімфовузли	M±SD P, з контролем P, з дією КонА	92,6±2,2	81,4±3,0 P<0,001	84,3±3,7 -- P<0,05	86,3±2,6 -- P<0,05	85,6±4,8 -- --
селезінка	M±SD P, з контролем P, з дією КонА	92,0±2,0	82,1±3,1 P<0,001	87,4±1,6 P<0,01 P<0,01	85,7±3,3 P<0,001 P<0,05	84,8±3,2 P<0,001 --
	Б. Відсоток апоптотичних клітин					
тимус	M±SD P, з контролем P, з дією КонА	2,5±1,9	9,1±3,5 P<0,01	6,8±3,2 P<0,05 --	6,0±2,5 P<0,05 --	9,4±3,8 P<0,01 --
лімфовузли	M±SD P, з контролем P, з дією КонА	2,6±1,6	7,3±2,2 ** 	9,5±2,4 *** --	7,1±1,9 ** --	7,4±3,9 ** --
селезінка	M±SD P, з контролем P, з дією КонА	4,1±2,6	7,2±2,9 --	7,4±2,3 -- --	6,8±2,7 * --	7,9±1,1 * --

При моделюванні аутоімунного гепатиту введенням поліклонального активатора Т-клітин КонА відбувається запуск процесів обмеження імунозапальних процесів, що проявляється в закономірному посиленні апоптозу імунокомпетентних клітин - ІКК (табл. 2, Б). Введення інгібітора ПАРП ні в одній із застосованих доз не викликало статистично значущого пригнічення апоптозу в клітинах, виділених із первинного і вторинних органів імунної системи (див. табл 2, Б).

Дослідженнями методом прижиттєвого подвійного забарвлення встановлено, що введення КонА спричиняло значне зростання некрозу ІКК тимуса, лімфовузлів та селезінки (Рис.1). На відміну від апоптозу, 4-ГК в усіх застосованих дозах викликав зменшення некротичної загибелі клітин як первинного, так і вторинних імунокомпетентних органів. Введення 50 мг/мл сприяло дещо більшому ефекту. При множинному порівнянні між групами за тестом Ньюмена-Кейлса було встановлено, що 4-ГК в дозі 50 мг/кг сильніше зменшував некроз клітин селезінки, ніж в дозі 100 та 150 мг/кг (P<0,05 в обох випадках).

Представлені дані, отримані за умов КонА-опосередкованого запального ураження печінки Т-клітинного генезу, свідчать, що інгібування ПАРП за допомогою 4-ГК мало подібний за направленістю і вираженістю протективний ефект на клітини первинного і вторинних органів імунної системи, збільшуючи відсоток живих імуноцитів і суттєво послаблюючи їх загибель за некротичним шляхом. Цитопротективна дія виявлялася і при дослідженні інших інгібіторів ПАРП [8,11,13].

Застосування 4-ГК призводило до послаблення прозапальної та імуногенної некротичної загибелі і не впливало на апоптоз периферійних лейкоцитів. Це важливо, оскільки достатній рівень апоптозу сприяє вилученню активованих імуноцитів, в тому

числі аутореактивних лімфоцитів, що є необхідним для обмеження й термінації імунного запалення. За сучасними уявленнями, існує два основні механізми цитопротективної антинекротичної дії інгібіторів ПАРП. Перший - пов'язаний із здатністю ПАРП за умов надмірної активації пригнічувати життєздатність клітин, зменшувати їх енергетичні ресурси, переключати загибель з некрозу на апоптоз або безпосередньо ініціювати AIF-опосередкований програмований некроз [5,8,11]. Другий механізм може здійснюватись через пригнічення інгібіторами ПАРП експресії цитокінів, які впливають на виживання/загибель клітин, зокрема фактору некрозу пухлин. Це повязано з тим, що даний фермент є коактиватором транскрипційних факторів родин NF-kB, AP-1 і HIFα, які відіграють ключову роль в запальній відповіді та розвитку імунних реакцій і є визначальними в патогенезі багатьох захворювань [3,16]. Раніше методом імуноблотингу нами виявлено збільшення транслокації NF-kB з цитоплазми в ядра клітин печінки та імунокомпетентних органів при введенні КонА, що вказує на активацію даного фактору в тканинах [1]. За цих умов 4-ГК зменшував транслокацію NF-kB в ядра. Це свідчить, що гепато- та цитопротективний ефект інгібування ПАРП, встановлений в наших дослідженнях на моделі КонА-індукованого гепатиту, принаймні частково пов'язаний із здатністю 4-ГК зменшувати NF-kB-опосередковані деструктивні запальні процеси.

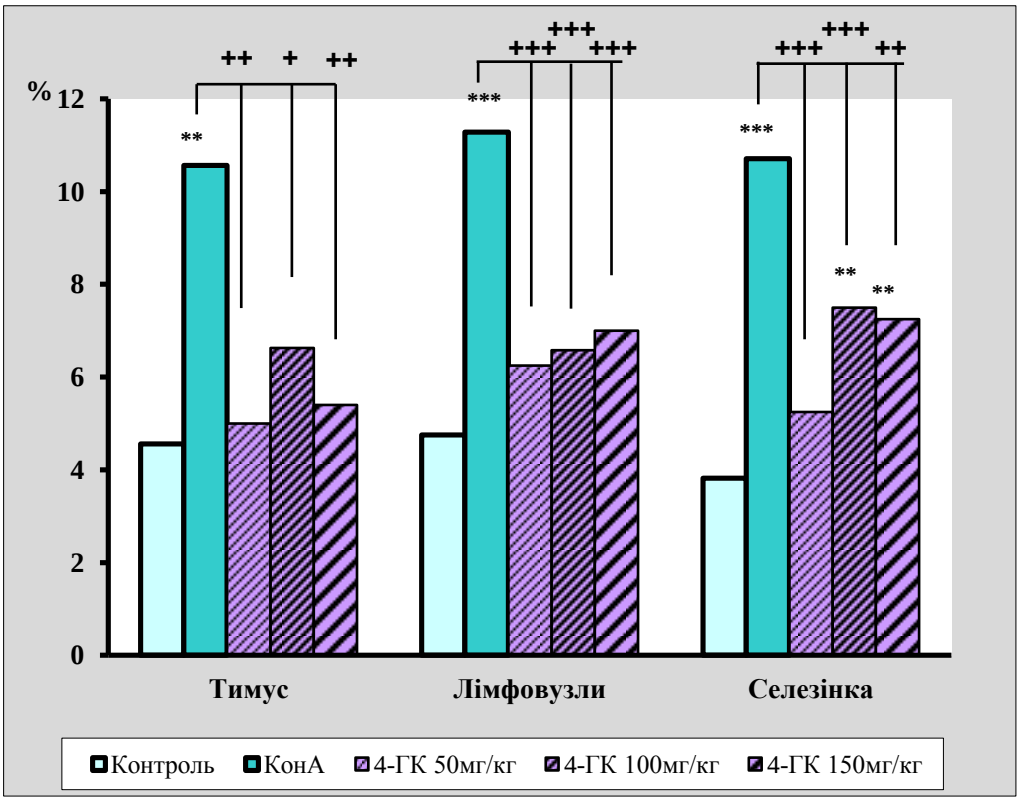


Рисунок 1. Зміни некрозу клітин тимуса, лімфовузлів та селезінки при дії КонА та введенні 4-ГК (50,100 та 150 мг/кг маси миші) на тлі КонА. Дані представлені у відсотках некротичних клітин до їх загальної кількості.
* - P<0,05; ** - P<0,01; ***- P<0,001 по відношенню до контролю.
$^{+}$ - P<0,05; $^{++}$ - P<0,01; $^{+++}$- P<0,001 по відношенню до дії КонА.

Необхідно акцентувати, що для лікування автоімунних уражень надзвичайно важливою є розробка препаратів, які диференційовано впливали б на клітинну загибель за різними шляхами. Вони повинні зменшувати прозапальний та імуногенний некроз клітин, в той же час не пригнічуючи апоптоз ІКК. За наведеними вище результатами, такими специфічними модуляторами клітинної загибелі є інгібітори ПАРП, зокрема застосований нами 4-ГК. Ефективність терапії, пов'язаної з інгібуванням ПАРП, була доведена на моделях таких запальних та аутоімунних захворювань, як септичний шок, ревматоїдний артрит, хвороба Крона, системний червоний вовчак, нейродегенеративні захворювання, серцева недостатність тощо [5,8,12]. Встановлена нами

виражена гепатопротективна, цитопротективна та антинекротична дія 4-ГК за умов імунного КонА-опосередкованого гепатиту у мишей дає експериментальне обґрунтування застосування інгібіторів ПАРП при патології печінки імунного генезу у людей. На часі створення таких інгібіторів, які мали б поліпшену біодоступність, можливість введення таблетованих форм тощо, для профілактики, терапії та реабілітації при хронічно-запальних процесах [9]. Існує думка, що з огляду на фізіологічну роль ПАРП-1, часткове інгібування ферменту буде більш безпечним лікувальним підходом [8,12]. В зв'язку з цим слід зазначити, що ПАРП-інгібуючі властивості мають численні ендогенні та екзогенні природні фактори, включаючи флавоноїди, активні форми вітаміну Д, похідні кофеїну, поліфеноли червоного вина, різні кінази, тиреоїдні гормони, поліаміни, пурини тощо [2,7]. Застосування таких натуральних модуляторів активності ПАРП могло б бути ефективним довготривалим безпечним засобом попередження та послаблення хронічних запальних хвороб через дієтотерапію [Banasik Kirkland]. Цей підхід до лікування та реабілітації хворих потребує подальших детальних досліджень.

Висновки

1.Інгібування ПАРП за умов моделювання імунного ушкодження печінки введенням КонА спричиняло виражену гепатопротективну та цитопротективну дію на клітини печінки, тимуса, селезінки та лімфовузлів.
2.Посилення життєздатності клітин при дії інгібітора ПАРП залежало від дози 4-ГК та відбувалося за рахунок зменшення некротичної загибелі без суттєвих змін апоптозу, що важливо для послаблення та обмеження аутоімунних та запальних процесів.
3.Проведені дослідження дають експериментальне обґрунтування розробки та доклінічного тестування фармакологічних препаратів на основі інгібіторів ПАРП для лікування гепатитів імунного генезу у людей.

Література

1. Алексеева ИН, Макогон НВ, Алексюк ЛИ, Брызгина ТМ, Мартынова ТВ, Павлович СИ, Сухина ВС. Роль транскрипционного фактора Nf-KB и ядерного фермента поли(АДФ-рибоза) –полимеразы (ПАРП) в механизмах развития экспериментального иммунного воспаления печени. Научные труды III съезда физиологов СНГ. Под ред. АИ Григорьева, ОА Крышталя, ЮВ Наточина, РИ Сепиашвили. Мосвка: Медицина–Здоровье; 2011.

2. Дрель ВР, Сибірна НО. Нефропротекторна дія виноградних вин у тварин із експериментальним цукровим діабетом. Біол студії. 2009;3(3):59-68.

3. Дрель ВР, Шиманський ІО, Сибірна НО, Великий ММ. Роль PARP та процесу полі-ADP-рибозилювання протеїнів у регулюванні клітинних функцій. Укр біохім журн. 2011;83(6):5-34.

4. Камышников ВС. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. Москва: МЕДпресс-информ; 2004.

5. Макогон НВ, Алексєєва І.М. Полі(АДФ-рибозо) полімераза-1: фізіологічна і патофізіологічна роль. Фізіол журн. 2012;58(3):95-112.

6. Павлович СИ, Брызгина ТМ, Макогон НВ, Алексюк ЛИ, Мартынова ТВ, Янчий РИ, Алексеева ИН. Инфильтрация печени клетками естественного и адаптивного иммунитета и их гибель в динамике експериментального иммунного конканавалин-А индуцированного гепатита. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2011;21(6):42-9.

7. Banasik M, Stedeford T, Strosznajder RP. Natural inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase-1. Mol Neurobiol. 2012 Aug;46(1):55-63.

8. Besson VC. Drug targets for traumatic brain injury from poly(ADP-ribose)polymerase pathway modulation. Br J Pharmacol. 2009 Jul;157(5):695-704.

9. Curtin NJ, Szabo C. Therapeutic applications of PARP inhibitors: anticancer therapy and beyond. Mol Aspects Med. 2013 Dec;34(6):1217-56.

10. Grushka N, Makogon N, Pavlovich S, Bryzgina T, Martynova T, Sukhina V, Yanchii R. Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor 4-hydroxyquinazoline exerts a protective effect against concanavalin A-induced hepatitis in mice. J Health Sci. 2013;3(11):463-8.

11. Jouan-Lanhouet S1, Arshad MI, Piquet-Pellorce C, Martin-Chouly C, Le Moigne-Muller G, Van Herreweghe F, Takahashi N, Sergent O, Lagadic-Gossmann D, Vandenabeele P, Samson M, Dimanche-Boitrel MT. TRAIL induces necroptosis involving RIPK1/RIPK3-dependent PARP-1 activation. Cell Death Differ. 2012 Dec;19(12):2003-14.

12. Kirkland JB. Poly ADP-ribose polymerase-1 and health. Exp Biol Med (Maywood). 2010 May;235(5):561-8.

13. McCluskey JD1, Sava D, Harbison SC, Muro-Cacho CA, Giffe JT, Ping X, Harbison RD. Hepatoprotective effects of select water-soluble PARP inhibitors in a carbon tetrachloride model. Int J Crit Illn Inj Sci. 2011 Jul;1(2):97-103.

14. Mukhopadhyay P1, Rajesh M, Cao Z, Horváth B, Park O, Wang H, Erdelyi K, Holovac E, Wang Y, Liaudet L, Hamdaoui N, Lafdil F, Haskó G, Szabo C, Boulares AH, Gao B, Pacher P. Poly (ADP-ribose) polymerase-1 is a key mediator of liver inflammation and fibrosis. Hepatology. 2014 May;59(5):1998-2009.

15. Tas Hekimoglu A1, Toprak G, Akkoc H, Evliyaoglu O, Tas T, Kelle I, Colpan L. Protective effect of 3-aminobenzamide, an inhibitor of poly (ADP-ribose) polymerase in distant liver injury induced by renal ischemia-reperfusion in rats. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2014;18(1):34-8.

16. Veres B1, Radnai B, Gallyas F Jr, Varbiro G, Berente Z, Osz E, Sumegi B. Regulation of kinase cascades and transcription factors by a poly(ADP-ribose) polymerase-1 inhibitor, 4-hydroxyquinazoline, in lipopolysaccharide-induced inflammation in mice. J Pharmacol Exp Ther. 2004 Jul;310(1):247-55.

17. Wang HX1, Liu M, Weng SY, Li JJ, Xie C, He HL, Guan W, Yuan YS, Gao J. Immune mechanisms of Concanavalin A model of autoimmune hepatitis. World J Gastroenterol. 2012 Jan 14;18(2):119-25.

18. Wrede CE, Dickson LM, Lingohr MK, Briaud I, Rhodes CJ. Protein kinase B/Akt prevents fatty acid-induced apoptosis in pancreatic beta-cells (INS-1). J Biol Chem. 2002 Dec 20;277(51):49676-84.

References

1. Alekseieva IN, Makogon NV, Aleksyuk LI, Bryzgina TM, Martynova TV, Pavlovich SI, Sukhina VS. Role of transcription factor Nf-KB and nuclear enzyme poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) in mechanisms of development of experimental immune inflammation of liver. Proc. the III Congress of CIS physiologists. Ed. AI Grigorieva, OA Kryshtal, YuV Natochin, RI Sepiashvili. Moskow: Medical-Health; 2011.

2. Drel VR, Sybirna NO. Nephroprotective effect of wine in animals with experimental diabetes. Biol studies. 2009;3(3):59-68.

3. Drel VR, Shymanskyi IO, Sybirna NO, Velykyi MM. The role of PARP and process of poly-ADP-ribosylation of proteins in the regulation of cellular functions. Ukr Biochem J. 2011;83(6):5-34.

4. Kamyshnikov VS. Handbook on clinical and biochemical studies, and laboratory diagnostics. Moscow: MEDpress-Inform; 2004.

5. Makogon NV, Alekseieva IM. Poly(ADP-ribose) polymerase-1: Physiological and pathophysiological role. Fiziol Zhurn (Kiev). 2012; 58 (3): 95-112.

6. Pavlovich SI, Bryzgina TM, Makogon NV, Aleksyuk LI, Martynova TV, Yanchii RI, Alekseieva IN. The infiltration of the liver by cells of the natural and adaptive immunity, and their death in the dynamics of immune Concanavalin A-induced hepatitis. Ros J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2011; 21 (6): 42-9.

7. Banasik M, Stedeford T, Strosznajder RP. Natural inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase-1. Mol Neurobiol. 2012 Aug;46(1):55-63.

8. Besson VC. Drug targets for traumatic brain injury from poly(ADP-ribose)polymerase pathway modulation. Br J Pharmacol. 2009 Jul;157(5):695-704.

9. Curtin NJ, Szabo C. Therapeutic applications of PARP inhibitors: anticancer therapy and beyond. Mol Aspects Med. 2013 Dec;34(6):1217-56.

10. Grushka N, Makogon N, Pavlovich S, Bryzgina T, Martynova T, Sukhina V, Yanchii R. Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor 4-hydroxyquinazoline exerts a protective effect against concanavalin A-induced hepatitis in mice. J Health Sci. 2013;3(11):463-8.

11. Jouan-Lanhouet S1, Arshad MI, Piquet-Pellorce C, Martin-Chouly C, Le Moigne-Muller G, Van Herreweghe F, Takahashi N, Sergent O, Lagadic-Gossmann D, Vandenabeele P, Samson M, Dimanche-Boitrel MT. TRAIL induces necroptosis involving RIPK1/RIPK3-dependent PARP-1 activation. Cell Death Differ. 2012 Dec;19(12):2003-14.

12. Kirkland JB. Poly ADP-ribose polymerase-

1 and health. Exp Biol Med (Maywood). 2010 May;235(5):561-8.

13. McCluskey JD1, Sava D, Harbison SC, Muro-Cacho CA, Giffe JT, Ping X, Harbison RD. Hepatoprotective effects of select water-soluble PARP inhibitors in a carbon tetrachloride model. Int J Crit Illn Inj Sci. 2011 Jul;1(2):97-103.

14. Mukhopadhyay P1, Rajesh M, Cao Z, Horváth B, Park O, Wang H, Erdelyi K, Holovac E, Wang Y, Liaudet L, Hamdaoui N, Lafdil F, Haskó G, Szabo C, Boulares AH, Gao B, Pacher P. Poly (ADP-ribose) polymerase-1 is a key mediator of liver inflammation and fibrosis. Hepatology. 2014 May;59(5):1998-2009.

15. Tas Hekimoglu A1, Toprak G, Akkoc H, Evliyaoglu O, Tas T, Kelle I, Colpan L. Protective effect of 3-aminobenzamide, an inhibitor of poly (ADP-ribose) polymerase in distant liver injury induced by renal ischemia-reperfusion in rats. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2014;18(1):34-8.

16. Veres B1, Radnai B, Gallyas F Jr, Varbiro G, Berente Z, Osz E, Sumegi B. Regulation of kinase cascades and transcription factors by a poly(ADP-ribose) polymerase-1 inhibitor, 4-hydroxyquinazoline, in lipopolysaccharide-induced inflammation in mice. J Pharmacol Exp Ther. 2004 Jul;310(1):247-55.

17. Wang HX1, Liu M, Weng SY, Li JJ, Xie C, He HL, Guan W, Yuan YS, Gao J. Immune mechanisms of Concanavalin A model of autoimmune hepatitis. World J Gastroenterol. 2012 Jan 14;18(2):119-25.

18. Wrede CE, Dickson LM, Lingohr MK, Briaud I, Rhodes CJ. Protein kinase B/Akt prevents fatty acid-induced apoptosis in pancreatic beta-cells (INS-1). J Biol Chem. 2002 Dec 20;277(51):49676-84.

Дата надходження: 02.03.15

УДК: 616.831-005.-06-085.8

Додаткові можливості корекції розладів неврологічних функцій у пацієнтів з наслідками перенесеного геморагічного інсульту

Андріюк Л.В., Магулка І.В.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Кафедра реабілітації та нетрадиційної медицини; mahulka@i.ua

Проведено аналіз методик відновлення втрачених функцій у пацієнтів з наслідками перенесеного геморагічного інсульту із додатковим використанням немедикаментозних засобів (рефлексо-, гірудо-, апітерапії та мануальної терапії). Проведено порівняння цих методів із класичними схемами реабілітації. Показано, що поєднане, поетапне використання фізичних методів реабілітації, фізіотерапевтичних та немедикаментозних засобів (голкорефлексо-, апі-, гірудотерапії, мануальної терапії) достовірно покращує результати відновного лікування пацієнтів з перенесеним геморагічним інсультом у відновному періоді. Доповнення реабілітаційної програми голкорефлексо-, апітерапією та м'якими техніками мануальної терапії достовірно покращує рухову та чутливу функції пацієнтів, що складає 8% за шкалою NIHSS у пацієнтів основної групи.

Ключові слова: реабілітація, інсульт, голкорефлексотерапія, гірудотерапія, апітерапія, постізометрична релаксація.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСЛЕДСТВИЯМИ ПЕРЕНЕСЕННОГО ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Андриюк Л.В., Магулка И.В.

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Кафедра реабилитации и нетрадиционной медицины

Проведен анализ методик восстановления утраченных функций у пациентов с последствиями перенесенного геморрагического инсульта с дополнительным использованием немедикаментозных средств (рефлексо-, гирудо-, апитерапии и мануальной терапии). Проведено сравнение данных методов с классическими схемами реабилитации. Показано, что совместное, поэтапное использование физических методов реабилитации, физиотерапевтических и немедикаментозных средств (иглорефлексо-, апи-, гирудотерапии, мануальной терапии) достоверно улучшает результаты восстановительного лечения пациентов с перенесенным геморрагическим инсультом в восстановительном периоде. Дополнение реабилитационной программы иглорефлексо-, апитерапией и мягкими техниками мануальной терапии достоверно улучшает двигательную и чувствительную функции пациентов, что составляет 8% по шкале NIHSS у пациентов основной группы.

Ключевые слова: реабилитация, инсульт, иглорефлексотерапия, гирудотерапия, апитерапия, постизометрическая релаксация.

ADDITIONAL FEATURES OF CORRECTION OF NEUROLOGICAL FUNCTION DISORDERS IN PATIENTS WHO SUFFERED HEMORRHAGIC STROKE

Andriyuk L.V. Mahulka I.V.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Department of Rehabilitation and Alternative Medicine

In the article, the methods of restoring functions in patients suffering the consequences of hemorrhagic stroke with additional drug-free modalities (reflexo-, hirudo-, apitherapy, and manual

therapy) were analyzed. The article compares these methods with the classical rehabilitation schemes.

The combined gradual use of physical methods of rehabilitation, physio therapeutic and drug-free modalities (acupuncture, apitherapy, hirudotherapy, manual therapy) significantly improves the results of rehabilitation of patients transferred to recovery period after hemorrhagic stroke. Rehabilitation program that includes apitherapy, acupuncture, and soft techniques of manual therapy, significantly improves motor and sensitivity function of the patients, representing 8% on the NIHSS scale in the patients of the main group.

Keywords: rehabilitation, stroke, acupuncture, hirudotherapy, apitherapy, postisometric relaxation.

Вступ

Щорічне зростання кількості пацієнтів з наслідками перенесеного інсульту та збільшення випадків захворювання у людей працездатного віку зосереджує увагу сучасних науковців на удосконаленні відновного лікування пацієнтів даного профілю [6,8]. За даними літератури, на темпи відновлення втрачених функцій впливають вік хворого, розміри вогнища ураження, тяжкість інсульту, наявність супутньої патології та час початку проведення реабілітаційних заходів [10]. Важливим є також комплексність та поетапність використовуваних методів [20,21]. В літературі достатньо широко представлені методики ранньої реабілітації пацієнтів з наслідками перенесеного інсульту, проте не так багато робіт, які описують ефективність реабілітаційних заходів у пізньому відновному періоді [1,5]. Недостатньо описано застосування натуропатичних методів у відновленні втрачених функцій, можливості використання їх в комплексній терапії [13].

Так, використання рефлексотерапії дає можливість мобілізації власних функціональних резервів організму, стимуляції відновної корекції рухових та чутливих порушень [5, 19], ініціації збільшення потужності центральних та локальних стрес-лімітуючих систем і адаптаційних реакцій в організмі [7, 18]. Апітерапія – вплив бджолиної отрути на організм людини – є менш вивченою методикою, ніж рефлексотерапія, проте не менш ефективною у відновленні втрачених функцій [12]. В результаті призначення апітоксинотерапії посилюється активність клітин центральної нервової системи, активніше проводяться імпульси по периферичній, знижується кров'яний тиск, зменшується гемоліз еритроцитів, скорочення поперечносмугастих і гладких м'язів, збільшується проникність капілярів [15]. Мелітин бджолиної отрути знижує тонус судин великого кола кровообігу, збільшує пульсове наповнення судин головного мозку та кінцівок і покращує функціональну здатність міокарда [17]. Завдяки вмісту в бджолиній отруті пептиду апаміну, збільшується проникність гемато-енцефалічного бар’єру, збуджується нервова система та активується рухова активність, пригнічуються гальмівні процеси в центральній нервовій системі. Іншим важливим біологічними ефектом бджолиної отрути є вплив на обмін серотоніну та допаміну, протисудомні [16] та мієлінізуючі властивості апітоксину [17]. Гірудотерапія в реабілітації втрачених функцій використовується з метою патогенетичного впливу (судинорозширюючий, бактеріостатичний, аналгетичний, протизапальний, антикоагулянтний, протинабряковий), в результаті чого покращується мікроциркуляція, відновлюється проникність судин тканин і органів, зменшується гіпоксія, знижується артеріальний тиск та збільшується активність імунної системи [14].

Мануальну терапію застосовують для відновлення втрачених функцій у післяінсультних хворих з метою релаксації вкорочених м’язів, які знаходяться в гіпертонусі [3,6]. Для цього використовують м’які техніки – постізометричну релаксацію м’язів (ПІРМ), яка поєднується із мобілізацією суглобів кінцівок і хребта та з активно-пасивними рухами паретичних кінцівок. Ця методика використовується для релаксації та аналгезії м'язів [4, 13], ліквідації тригерних точок, які є проявом міофасціальної дисфункції [7], в результаті змін в системах аферентації сегментарного апарату спинного мозку.

Метою даного дослідження є удосконалення діагностичного та лікувального процесу реабілітації пацієнтів, що перенесли геморагічний інсульт шляхом розробки базової

програми реабілітації, а також порівняння ефективності розробленої програми в процесі відновного лікування з класичною схемою.

Матеріал і методи дослідження

Нами проведено дослідження ефективності комплексної поетапної методики реабілітації пацієнтів працездатного віку з наслідками перенесеного геморагічного інсульту із використанням немедикаментозних методів (голкорефлексотерапія, апітерапія, гірудотерапія та мануальна терапія).

В дослідженні брали участь 116 пацієнтів, які були поділені на дві групи (основну та контрольну). З метою виявлення додаткових факторів впливу на відновний процес, пацієнтів основної і контрольної групи було поділено на підгрупи за віком, статтю, терміном захворювання та стороною ураження головного мозку.

Пацієнтам першої групи – основної (n=66) призначали комплексну поетапну реабілітацію з додатковим використанням немедикаментозних методів (гірудо-, апі-, рефлексотерапії та мануальної терапії). Середній вік хворих у цій групі становив 46,4±10,4 роки, серед них 44 чоловіка та 22 жінки. Реабілітаційний процес проводився в п`ять етапів: діагностичний етап, адаптаційний, контрольно-корекційний, стабілізаційний, підсумковий етапи з додатковим використанням немедикаментозних методів (гірудотерапії, апітерапії, мануальної терапії, голкорефлексотерапії).

У пацієнтів другої, контрольної групи (n=50) середній вік становив 44,2±9,9 років, серед них 23 чоловіка, 27 жінок. Пацієнтам цієї групи призначали лише медичну (медикаментозну, фізичну) реабілітацію.

Гірудотерапія проводилась на стабілізаційному етапі, ставили 2-4 п’явки на проекцію сосцевидних відростків скроневої кістки, по задній волосистій лінії голови, в проекції куприкової кістки, 8-10 сеансів.

Апітерапію призначали на контрольно-корекційному етапі. Після трьохразової негативної проби на апітоксин ставили 2-6 бджіл на точки GI_4, V_{17}, V_{31}, GI_{11}, GI_7.

Мануальну терапію застосовували у вигляді прийомів постізометричної релаксації м’язів (ПІРМ) на наступні групи: надпід’язикові та підпід’язикові м’язи, розгиначі верхньої кінцівки, кисті, згиначі нижньої кінцівки, стопи. ПІРМ призначали контрольно-корекційному етапі.

Голкорефлексотерапію призначали на адаптаційному стабілізаційному етапі. Використовували точки T_{14}, VB_{20} - на ураженій кінцівці, P_7, MC_5, MC_6 , GI_{11}, GI_{10}, - на здоровій стороні, T_{20}, IG_{14}, MC_5, MC_6 – за гальмівною методикою, TR_3, IG_3 , GI_4 – за тонізуючою методикою, проводилось 10-12 сеансів.

Ефективність проведених заходів оцінювалась за фізикальними методами (об’єктивний огляд, неврологічний статус), тестовими опитувальниками, які включали комплексне обстеження з використанням шкал. Оцінку неврологічного статусу проводили за шкалою інсульту національного інституту здоров’я (NIHSS), ступінь підвищення тонусу м’язів за модифікованою шкалою спастичності Ашфорта. Динаміку функціонального стану пацієнтів оцінювали за шкалою Ренкіна, індексом активності у щоденному житті Бартел, когнітивні функції за шкалою Mini-Mental State Examination (MMSE), психо-емоційний стан оцінювався за шкалами Бека та Монтгомері-Асберг. Використання бальних оціночних шкал дозволяє оцінити функціональний стан пацієнта і динаміку відновлення втрачених функцій.

Вміст нуклеїнових кислот (ДНК і РНК) в сироватці крові визначали методами спектрофотометрії по Р.Г. Цанєву і Г.Г. Маркову. Активність нуклеаз сироватки крові визначали спектрометричними модифікованими мікрометодами В.М. Коновець і А.П.Левицького для РНК-аз, і О.І. Самойлюк для ДНК-аз [2].

При виконанні статистичної обробки отриманих даних було використано наступні методи: аналіз варіаційних рядів – розрахунок середнього арифметичного та його середньої похибки (M ± m), проведення оцінки вірогідності різниці отриманих результатів у порівнюваних групах за методом Ст’юдента, кореляційний аналіз – розрахунок парних коефіцієнтів кореляції за методом Пірсона.

Результати дослідження

В результаті проведеного дослідження спостерігали позитивну динаміку у пацієнтів обох груп. Так, неврологічний статус в основній групі пацієнтів достовірно покращився на 8%, у пацієнтів контрольної групи – на 6 % ($p < 0,05$, рис. 1).

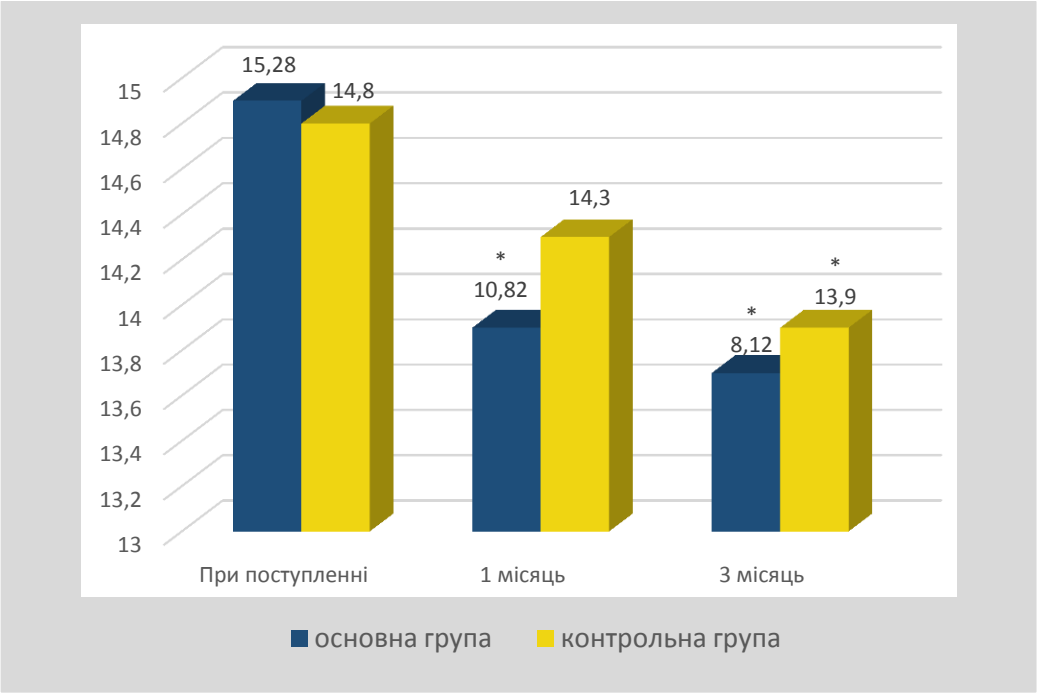


Рис.1. Загальна динаміка показників важкості неврологічних розладів за шкалою NIHSS у пацієнтів основної і контрольної групи протягом періоду реабілітації. *Тут і далі*: * p <0,05.

Функціонування організму за шкалою Ренкіна достовірно покращилось в пацієнтів основної групи на 29% (p<0,05) у пацієнтів контрольної групи на 23% (p<0,05, рис. 2).

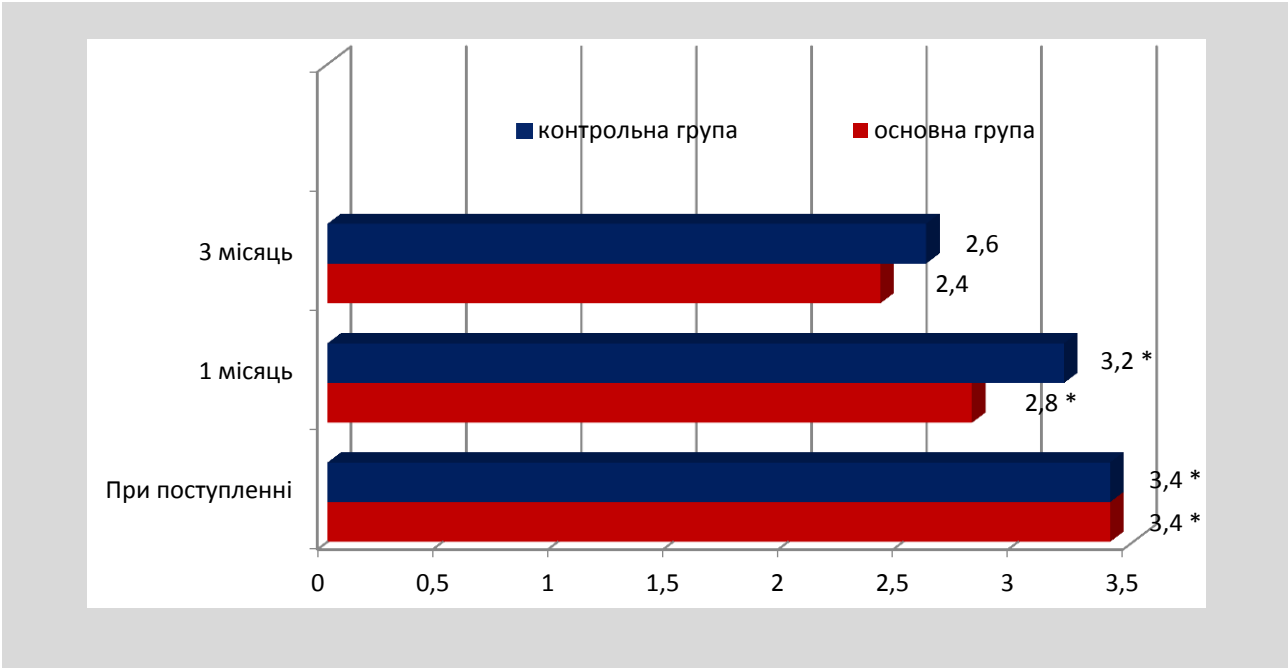


Рис.2. Загальна динаміка показників інвалідизації за шкалою Ренкіна у пацієнтів основної і контрольної групи протягом реабілітації.

Спостерігали достовірне покращення функціонування організму за шкалою Бартеля у пацієнтів обох груп, проте у пацієнтів основної групи покращення становило 20% (p<0,05), а у групі порівняння – 11% (p<0,05, рис. 3).

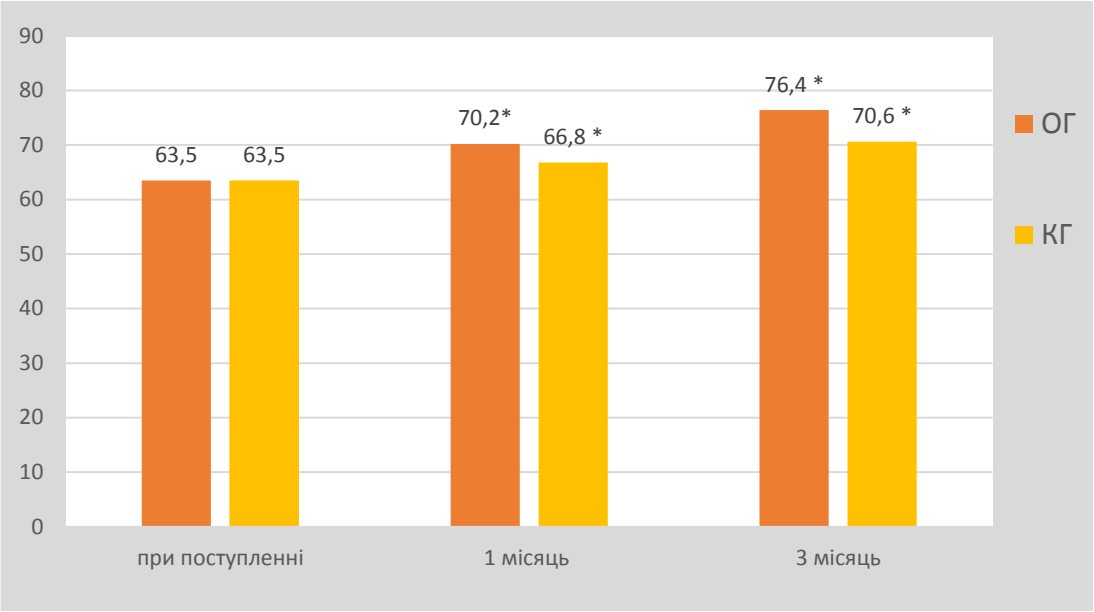


Рис.3. Загальна динаміка показників функціонування організму пацієнтів, які перенесли геморагічний інсульт, за індексом Бартеля в основній і контрольній групі протягом реабілітації. *Тут і далі*: ОГ – основна група; КГ – контрольна група.

Зменшення спастичності м'язів за шкалою Ашворт у пацієнтів основної групи було достовірним і становило 12% (p<0,05), на відміну від результатів пацієнтів контрольної групи - 6% (p>0,05, рис. 4).

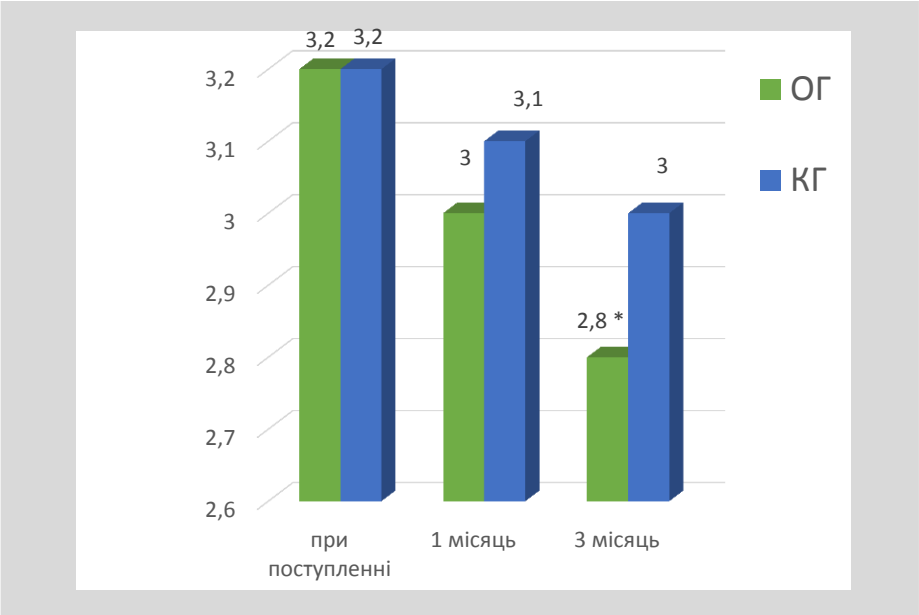


Рис.4. Загальна динаміка показників спастичності за шкалою Ашворта у пацієнтів основної і контрольної групи протягом реабілітації.

Спостерігали достовірне покращення когнітивних функцій за шкалою MMCE на 19% (p<0,05) у пацієнтів основної групи та на 12% в групі контролю (p<0,05, рис. 5).

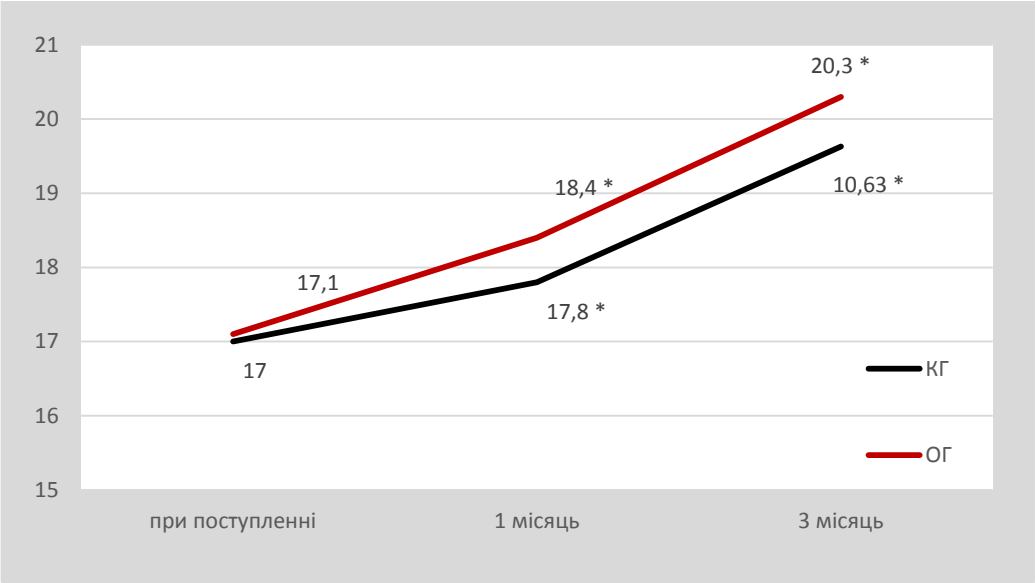


Рис.5. Загальна динаміка показників когнітивних розладів у пацієнтів, які перенесли геморагічний інсульт, за шкалою MMSE в основній і контрольній групі протягом періоду реабілітації.

Зменшення депресивних розладів за шкалою MADRS становило 44% (p<0,05) у пацієнтів основної групи та 40% в групі контролю (p<0,05, рис. 6).

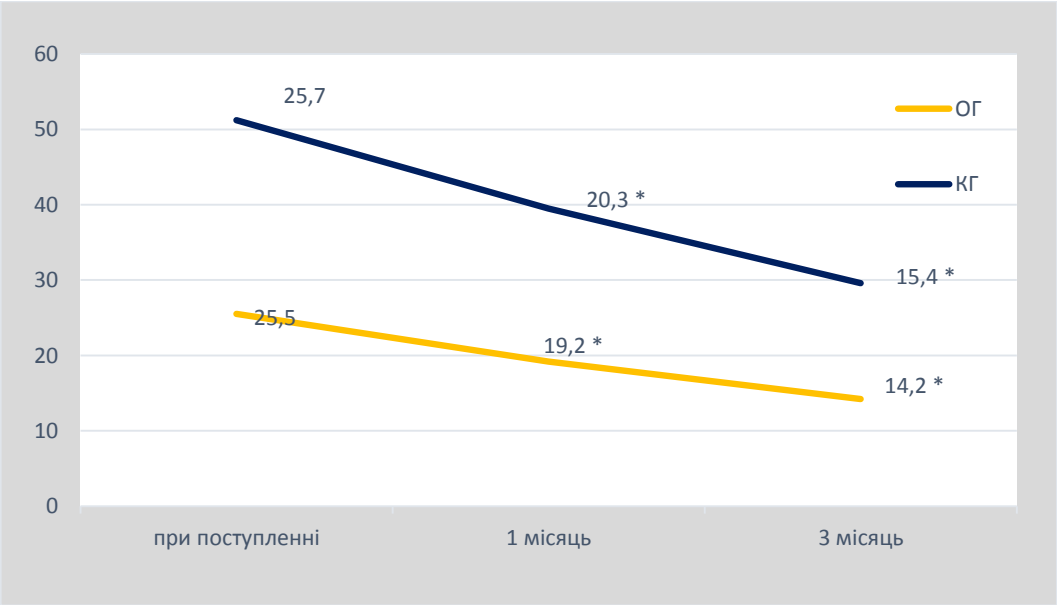


Рис.6. Загальна динаміка депресивних розладів у пацієнтів, які перенесли геморагічний інсульт за шкалою MADRS в основній і контрольній групі протягом реабілітації.

Спостерігали покращення психоемоційного стану пацієнтів основної групи за шкалою Бека на 40% (p<0,05) та на 37% (p<0,05) у пацієнтів групи порівняння (рис. 7).

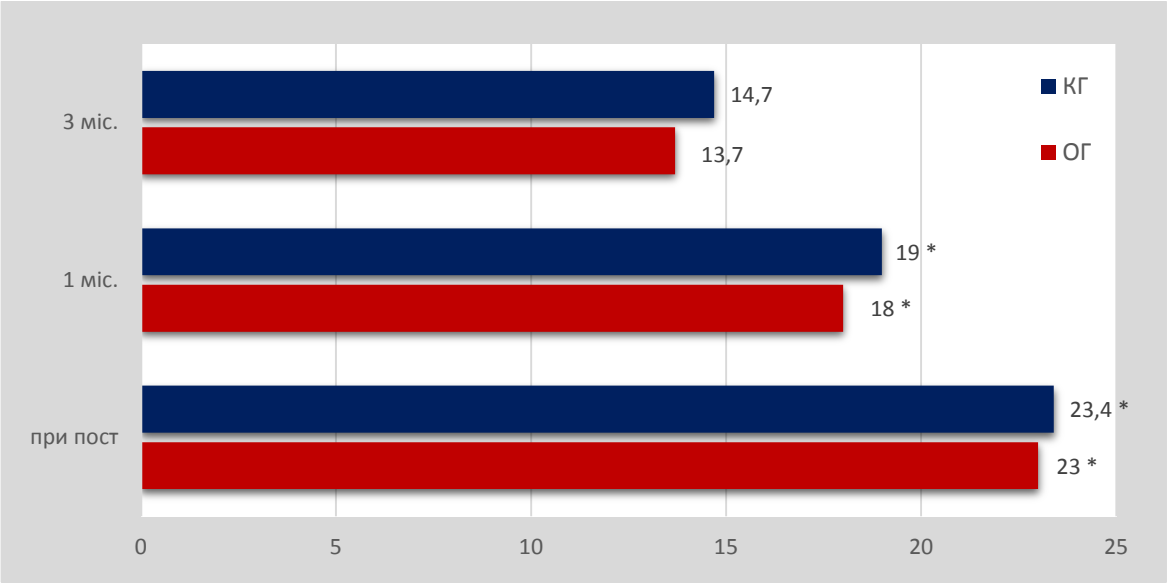


Рис.7. Загальна динаміка депресивних розладів у пацієнтів, які перенесли геморагічний інсульт, за шкалою Бека в основній і контрольній групі протягом лікування.

Після 3 місяців комплексної реабілітації рівень ДНК у пацієнтів основної групи достовірно зменшився на 32%, кількість РНК зменшилась на 41 % (p<0,05, рис. 8). Підвищення вмісту РНК та зниження ДНК в сироватці крові відображає послаблення деструктивних процесів і посилення компенсаторних процесів в корі головного мозку та свідчить про сприятливий перебіг реабілітаційного процесу.

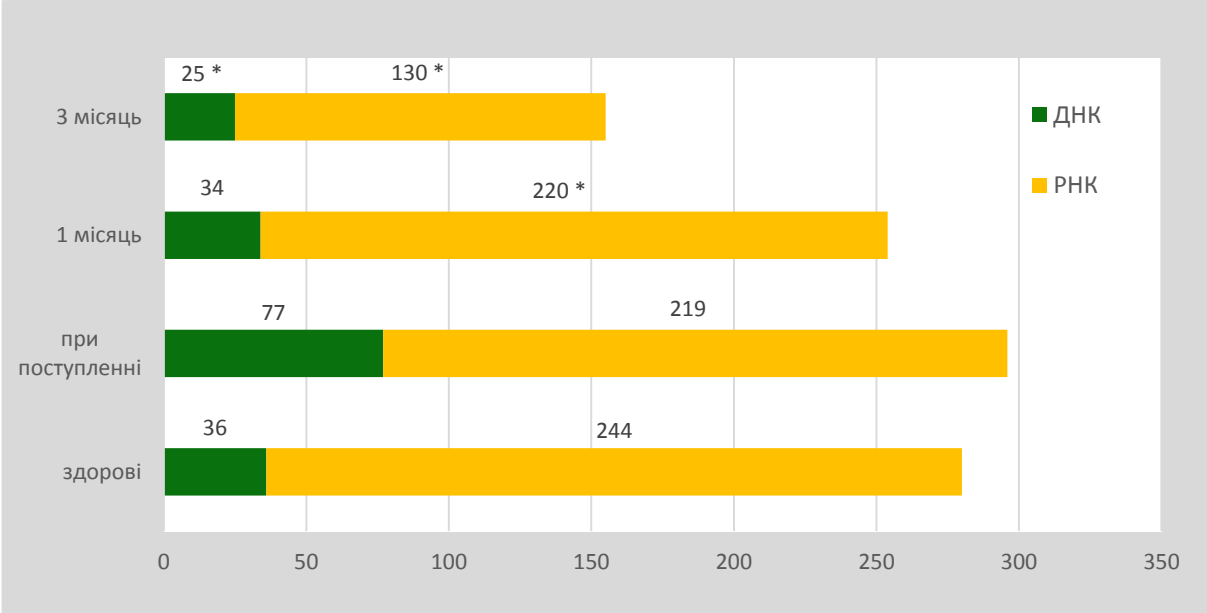


Рис.8. Динаміка вмісту нуклеїнових кислот в сироватці крові пацієнтів основної групи з наслідками перенесеного геморагічного інсульту протягом реабілітації.

У пацієнтів контрольної групи після проведеної реабілітації спостерігали менш виражене зменшення кількості РНК сироватки крові, в порівнянні із основною групою на 19% (p<0,05), кількість ДНК зменшилась на 59% (p<0,05, рис. 9).

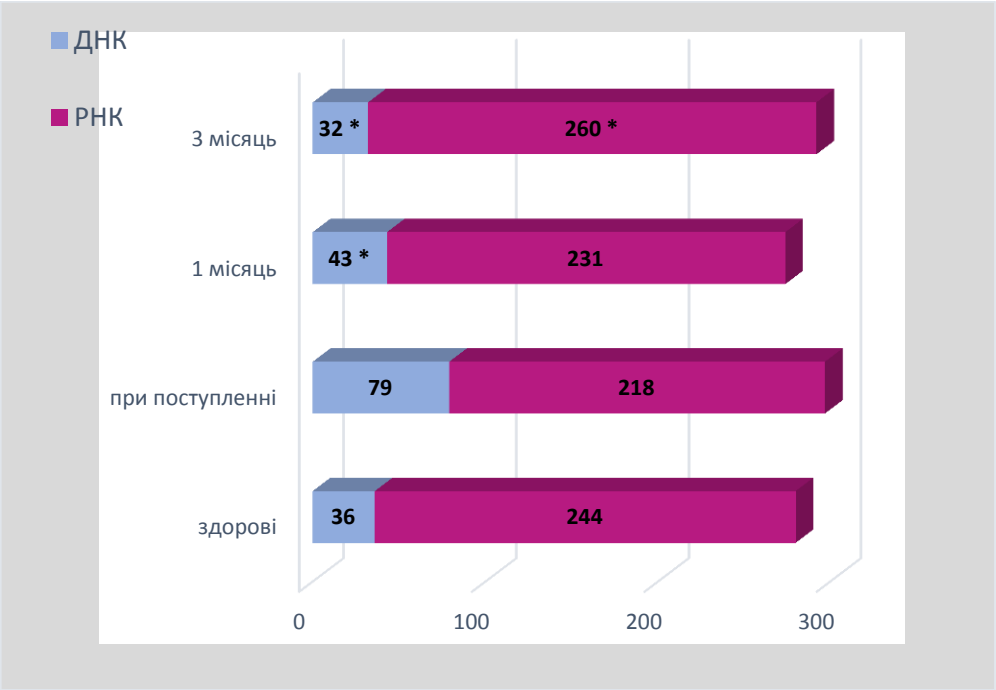


Рис.9. Динаміка вмісту нуклеїнових кислот в сироватці крові пацієнтів контрольної групи з наслідками перенесеного геморагічного інсульту після реабілітації (мг/л).

Протягом періоду реабілітації відмічали зміну активності нуклеаз. У пацієнтів основної групи спостерігали достовірне збільшення ДНК-аз та зменшення активності РНК-аз, яке пояснюється зменшенням процесів деструкції нуклеїнових кислот та включенням продуктів розпаду РНК в репаративні процеси в тканинах головного мозку (рис. 10).

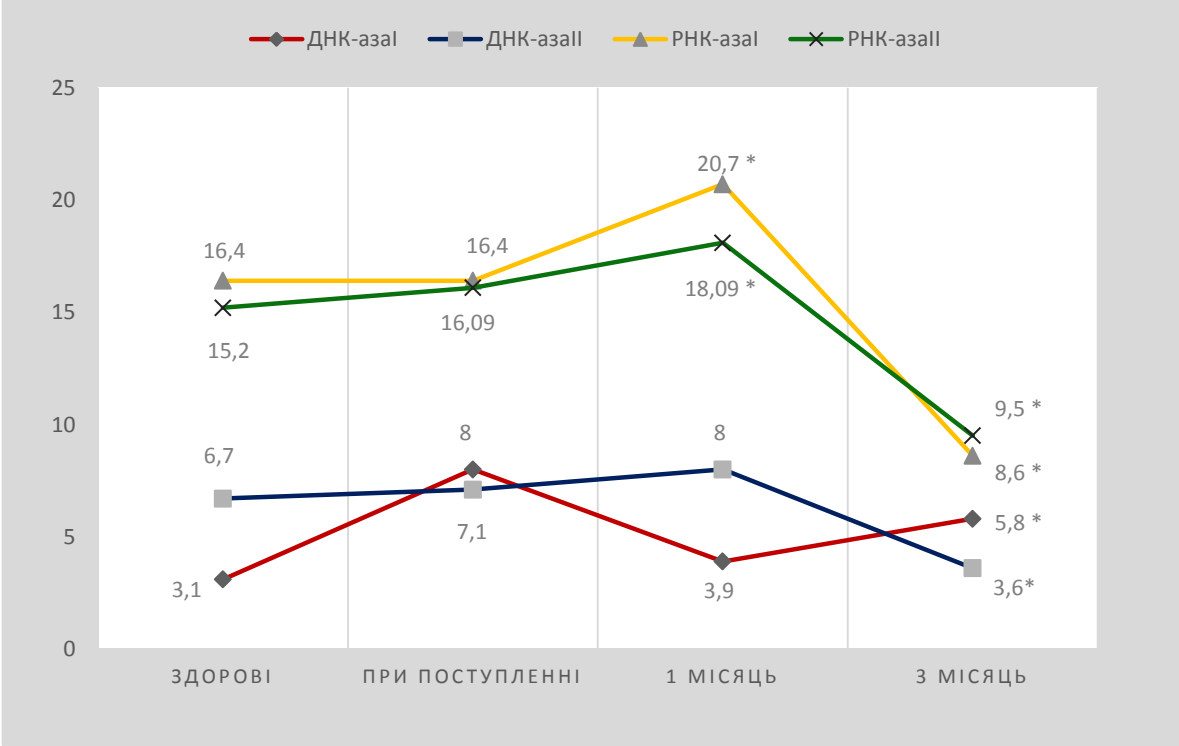


Рис.10. Динаміка вмісту нуклаз сироватки крові пацієнтів основної групи з наслідками перенесеного геморагічного інсульту після реабілітації (мО/мл).

У пацієнтів контрольної групи спостерігали значно вищу активність ДНК-аз та достовірне зменшення РНК-аз (рис. 11).

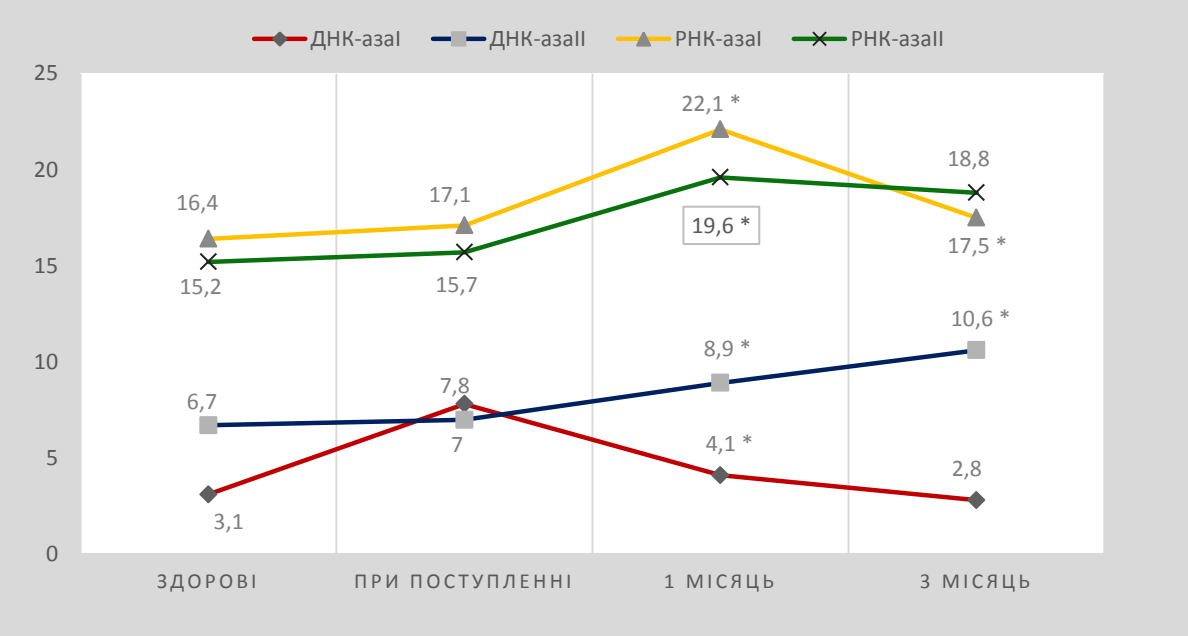


Рис.11. Динаміка вмісту нуклаз сироватки крові пацієнтів контрольної групи з наслідками перенесеного геморагічного інсульту після реабілітації (мО/мл).

При порівнянні результатів дослідження в основної та контрольної групи, показників бальних оціночних шкал та біохімічних показників між собою, виявили наступні результати: виявлено кореляційний зв'язок між характером змін кількісного складу показників нуклеїнового гомеостазу та показниками функціонування організму за шкалою Ренкіна у пацієнтів основної групи. При зменшенні кількості ДНК, покращуються показники функціонування організму за даною шкалою.

Таблиця 1

Кореляційний зв`язок між даними шкали MMSE та показниками шкал NIHSS, Ренкіна, індексом Бартеля, шкалою Ашворт та кількістю ДНК сироватки крові

Основна група (n=66)	ДНК	NIHSS	шкала Ренкіна	індекс Бартел	шкала Ашворт
Шкала MMSE	-0,56	-0,6	-0,61	0,35	-0,27

Виявлено достовірний кореляційний зв’язок між показниками когнітивних функцій (за шкалою MMSE) та функціонуванням організму (шкали Ренкіна та Бартеля) пацієнтів основної групи. Відмічається достовірний кореляційний зв’язок між даними шкали MMSE та шкалою спастичності Ашворта, шкалою Бартеля пацієнтів основної групи, що свідчить про залежність функціонального відновлення організму та тонусу м’язів від рівня когнітивних розладів. Відмічено достовірний кореляційний зв’язок між динамікою показників неврологічного статусу та психо-емоційним станом пацієнтів за шкалою MADRS у пацієнтів основної групи.

Відповідність етичним стандартам

Дослідження пацієнтів проведені відповідно до положень Гельсінкської Декларації 1975 року, переглянутої та доповненої в 2002 році, директив Національних Комітетів з етики наукових досліджень. Під час проведення тестів від всіх учасників отримано інформовану згоду і вжиті

всі заходи для забезпечення анонімності учасників.

У всіх авторів (Андріюка Л.В., Магулки І.В.) відсутній будь-який конфлікт інтересів.

Висновки

1. Поєднане, поетапне використання фізичних методів реабілітації, фізіотерапевтичних та немедикаментозних засобів (голкорефлексотерапії, апітерапії, гірудотерапії, мануальної терапії) достовірно покращує результати відновного лікування пацієнтів з перенесеним геморагічним інсультом у відновному періоді.
2. Доповнення реабілітаційної програми голкорефлексотерапією апітерапією та м'якими техніками мануальної терапії достовірно покращує рухову та чутливу функції пацієнтів, що складає 8% за шкалою NIHSS у пацієнтів основної групи.
3. У пізньому відновному періоді, в комплексі реабілітаційних заходів, голкорефлексотерапію рекомендовано проводити мінімум 2 курсами по 10 процедур, з інтервалом 8-10 днів.

Література

1. Белова АН, Щепетова ОЯ Руководство по реабилитации пациентов с двигательными нарушениями. – М: Антидор; 1999: 648.
2. Бородулин ВБ Структура и химические свойства нуклеозидов и нуклеотидов. Учебно-метод. пособие - Саратов. - Изд-во Сарат. мед. ун-та; 2012:91.
3. Губенко ВП, Федоров СМ, Ткаліна АВ, Зачатко ТМ Мануальна терапія в лікуванні та реабілітації хворих із руховими порушеннями - Международний неврологический журнал. – 2014; 7: 94-100.
4. Губенко ВП, Федоров СМ, Ткаліна АВ, Зачатко ТМ Мануальна терапія в системі медичної реабілітації - Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2013; 22: 113-123.
5. Гудкова ВВ, Петрова ЕА, Митрофанова ИН Раннее восстановительное лечение больных с церебральным инсультом. - Consilium medicum; 2003. – Спец. Выпуск: 30-33.
6. Гусев ЕИ, Гехт АБ, Гаптов ВБ, Тихопой ЕВ Реабилитация в неврологии. Учебное пособие. - М. – 2000: 327.
7. Ежов ВВ, Иванюк ЕС Методы физиотерапии в программах восстановительного лечения больных, перенесших мозговой инсульт. - Судинні захворювання головного мозку. - 2010; 4: 22-32.
8. Зозуля ІС, Зозуля АІ Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні - Укр. мед. часопис. – 2011; 5: 38–41.
9. Козелкин АА, Ревенько АА, Козелкина СА Этапная реабилитация больных, перенесших мозговой інсульт - Терапия. – 2007;10: 2-5.
10. Козелкин АА, Ревенько АВ, Медведкова СА Современные аспекты нейрореабилитации постинсультных больных - Международный неврологический журнал. – 2010; 8: 23-25.
11. Королев АА, Суслова ГА, Кузьмина СВ, Шарипова РР Особенности клиники двигательных нарушений и методика рефлексотерапии при спастических гемипарезах у больных после мозгового инсульта - Фундаментальные исследования. – 2010; 6: 54-57.
12. Самосюк ИЗ, Самосюк НИ Физические факторы в лечении болевых синдромов у больных после перенесенного инсульта - Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2008; 4: 13-20.
13. Стаднік СМ, Данилков РІ Мультидисциплінарний підхід при реабілітації пацієнтів із мозковим інсультом - Международный неврологический журнал. – 2010; 8: 28-33.
14. Buote NJ The use of medical leeches for venous congestion. A review and case report - Vet Comp Orthop Traumatol. – 2014; 27(3): 173-178.
15. Noh JH, Park JA, Cho SW Effect of Bee-venom Acupuncture on Upper Limb Spasticity of Stroke Patients - J. Korean acupuncture moxibustion soc. – 2010;27(4): 115-125.

16. Elyassi AR, Terres J, Rowshan HH Medicinal leech therapy on head and neck patients: a review of literature and proposed protocol - Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. - 2013; 116(3): 167-172.
17. Eom JY, Won SH, Kwon KR, Lee HS Comparative study of Acupuncture, Bee Venom Acupuncture and Bee Venom Herbal Acupuncture on the treatment of Post-stroke Hemiplegic Shoulder Pain - J. Korean pharmacopuncture institute. - 2006; 9(1): 139-154.
18. Gao WB, Yang JL Acupuncture treatment of uninhibitory neuronal dysuria: a clinical report of 60 cases - Int. J. Clin. Acupunct. – 1994; 5(3): 361-363.
19. Kim MB, Shin HD, Kim SS Influences of Electroacupuncture at Interosseous Muscle for Hand Function in Hemiplegic Patients after Stroke [in Korean] - J.Orient. Rehabilitation Med. – 2005; 15 (4): 17-28.
20. Management of patients with stroke: Rehabilitation, prevention and management of complications, and discharge planning. A national clinical guideline - Scottish Intercollegiate Guidelines Network. – Edinburgh. – 2010: 101.
21. Prigatano GP. Principles of neurological rehabilitation. - Oxford: Oxford University Press. – 1999: 31.

References

1. Belova AN, Schepetova AJ Guide to Rehabilitation patients with movement disorders. - M: Antidor; 1999: 648.
2. Borodulin VB Structure and chemical properties of nucleosides and nucleotides. Teaching method. Guide - Saratov. - Publ Sarat. Med. Univ; 2012: 91.
3. Hubenko VP, Fedorov SM, Tkalina AV, Zachatko TM Manual therapy in the treatment and rehabilitation of patients with movement disorders - International Neurological Journal. - 2014; 7: 94-100.
4. Hubenko VP, Fedorov SM, Tkalina AV, Zachatko TM Manual therapy in system of rehabilitation - Scientific works of employees NMAPO them. PLShupyk. - 2013; 22: 113-123.
5. Gudkova VV, Petrova EA, Mitrofanova IN Early rehabilitation of patients with cerebral stroke. - Consilium medicum. – 2003; Spec. Release: 30-33.
6. Gusev EI, Hecht AB, Haptov VB Tihopoy EV Rehabilitation in neurology. Tutorial. - M. - 2000: 327.
7. Ezhov VV, Ivanyuk ES Methods of physical therapy programs in rehabilitation of patients after stroke. - Vascular diseases of the brain. - 2010; 4: 22-32.
8. Zozulya IS, Zozulya AI Epidemiology of cerebrovascular diseases in Ukraine - Ukr. med. magazine. - 2011; 5: 38-41.
9. Kozelkin AA, Revenko AA, Kozelkina SA -Stage rehabilitation of patients after cerebral stroke - Therapy. - 2007; 10: 2-5.
10. Kozelkin AA Revenko AV, Medvedkova SA Modern aspects of neurorehabilitation of patients with post-stroke - International Neurological Journal. - 2010; 8: 23-25.
11. Korolev AA, Suslov GA, Kuzmin SV, Sharipova RR Features of clinic movement disorders and methods of acupuncture in spastic hemiparesis patients after stroke - Fundamental Research. - 2010; 6: 54-57.
12. Samosyuk IZ Samosyuk NI Physical factors in the treatment of pain in patients after a stroke - Acute and emergency conditions in the practice. - 2008; 4: 13-20.
13. Stadnik SM Danylkov RI Multidisciplinary approach in the rehabilitation of patients with brain stroke - Journal of International neurology. - 2010; 8: 28-33.
14. Buote NJ The use of medical leeches for venous congestion. A review and case report - Vet Comp Orthop Traumatol. – 2014; 27(3): 173-178.
15. Noh JH, Park JA, Cho SW Effect of Bee-venom Acupuncture on Upper Limb Spasticity of Stroke Patients - J. Korean acupuncture moxibustion soc. – 2010;27(4): 115-125.
16. Elyassi AR, Terres J, Rowshan HH Medicinal leech therapy on head and neck patients: a review of literature and proposed protocol - Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. - 2013; 116(3): 167-172.
17. Eom JY, Won SH, Kwon KR, Lee HS Comparative study of Acupuncture, Bee Venom Acupuncture and Bee Venom Herbal Acupuncture on the treatment of Post-stroke Hemiplegic Shoulder Pain - J. Korean

pharmacopuncture institute. - 2006; 9(1): 139-154.

18. Gao WB, Yang JL Acupuncture treatment of uninhibitory neuronal dysuria: a clinical report of 60 cases - Int. J. Clin. Acupunct. – 1994; 5(3): 361-363.

19. Kim MB, Shin HD, Kim SS Influences of Electroacupuncture at Interosseous Muscle for Hand Function in Hemiplegic Patients after Stroke [in Korean] - J.Orient. Rehabilitation Med. – 2005; 15 (4): 17-28.

20. Management of patients with stroke: Rehabilitation, prevention and management of complications, and discharge planning. A national clinical guideline - Scottish Intercollegiate Guidelines Network. – Edinburgh. – 2010: 101.

21. Prigatano GP. Principles of neurological rehabilitation. - Oxford: Oxford University Press. – 1999: 31.

Дата надходження: 1.11.15

УДК 616.8-085.831: 84;616.832-001.35

Системний підхід у фізіотерапевтичному лікуванні грижі міжхребцевого диска

М.В. Чухраєв, О.А. Владимиров, В.І. Левківська, О.О. Данілова

НМЦ «Медінтех», Київ; nv11111@mail.ru

У статті наведені результати фізіотерапевтичного лікування міжхребцевих гриж з корекцією тривожно-депресивного розладу фізичними методами. Було проведено розробку протоколів і дослідження ефективності багаторівневого підходу у психофізіологічній корекції тривожно-депресивних розладів у хворих з хронічними захворюваннями. Для визначення ефективного лікування обстежено 90 хворих, розподілених на 5 груп. Групи відрізнялися за характером проведеної психологічної та фізіотерапевтичної корекції: від 1-ї до 5-ї групи збільшувався арсенал і рівень психологічного та фізіотерапевтичного впливу. Згідно з аналізом отриманих результатів, найбільш ефективним протоколом лікування є поєднання місцевого впливу з введенням Каріпаїну за допомогою ультрафонофорезу в поєднанні з магнітолазерною терапією.

Ключові слова: грижа між хребцевого диска, магнітолазерна терапія, ультрафонофорез, мікрополяризація, тривожно-депресивні розлади.

СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД В ФИЗИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ГРЫЖИ МЕЖПОЗВОНКОВОГО ДИСКА

Н.В. Чухраев, А.А. Владимиров, В.И. Левковская, О.А. Данилова
НМЦ «Мединтех», Киев

В статье приведены результаты физиотерапевтического лечения межпозвоночных грыж с коррекцией тревожно-депрессивного расстройства физическими методами. Была проведена разработка протоколов и исследования эффективности многоуровневого подхода в психофизиологической коррекции тревожно-депрессивных расстройств у больных с хроническими заболеваниями. Для определения эффективного лечения обстежено 90 больных, распределенных 5 групп с различным характером и уровнем психологической и физиотерапевтической коррекции. Согласно анализу полученных результатов, наиболее эффективным протоколом лечения является сочетание местного воздействия с введением Карипаина с помощью ультрафонофорезу в сочетании с магнитолазерной терапии

Ключевые слова: грыжа межпозвонкового диска, магнитолазерная терапия, ультрафонофорез, микрополяризация, тревожно-депрессивные расстройства.

SYSTEMIC APPROACH TO PHYSIOTHERAPY OF INTERVERTEBRAL DISK HERNIA

M.V. Chukhraev, O.A. Vladimirov, V.I. Levkivska, O.O. Danilova
"Medintech" Research Centre, Kyiv

This pilot clinical study presents physiotherapy treatment results of herniated nucleus pulposus aggravated by concomitant depression and anxiety. We have developed therapeutic methodologies based upon a multilevel approach to psycho-physiological correction of anxiety and depression in patients with chronic somatic pathologies, including those accompanied by chronic pain. In this particular study, 90 patients has been split into five distinct groups. These groups were different by the character of treatment methods

applied: from group 1 to group 5 the scope of such methods has been broadened and the intensity/dose of the used therapeutic factors increased. Final analysis of the trial results has demonstrated that the combination of local administration of Caripain to the hernia site using ultraphonophoresis with cold laser and pulsed magnetic field therapy was most effective.

Key words: intervertebral disk hernia, cold laser and pulsed magnetic field therapy, ultraphonophoresis, tDCS, chronic pain, anxiety, depression

Вступ

Хребет людини складається з хребців, між якими розташовані міжхребцеві диски (discus intervertebralis), які дають можливість хребту рухатися і забезпечують його амортизацію, пом'якшуючи навантаження. Міжхребцевий диск складається з жорсткого зовнішнього фіброзного кільця (annulus fibrosus) і м'якого внутрішнього пульпозного ядра (nucleus pulposus). Коли виникає грижа міжхребцевого диска (ГМХД), відбувається розрив фіброзного кільця і невелика частина пульпозного ядра виштовхується назовні, стискаючи спинний мозок або нервовий корінець. Так виникає біль у спині.

За даними експертів ВООЗ, дегенеративні захворювання хребта з больовим синдромом досягли розмірів пандемії. В розвинутих країнах поширеність захворювання досягає 40-80 %, а річна захворюваність становить 5 %. Одна з причин больового синдрому є грижа міжхребцевого диску. Оперативне лікування є “золотим стандартом” у випадку неефективного консервативного лікування протягом 2-місяців і при протрузії диску по даним комп’ютерної томографії більше 6 мм. В останні роки спостерігається тенденція до мінімізації хірургічних втручань, серед яких слід відмітити мікродискектомію з ендоскопічним асистуванням. Позитивні результати після мікродискектомії становлять 95-97 % [4-7].

Сучасні вимоги до реалізації медичних протоколів лікування різних захворювань припускають необхідність використання нових технологій, що дозволяють зменшити медикаментозне навантаження, забезпечити максимальне відновлення порушення роботи органів або функціональних систем, прискорити процеси реабілітації і поліпшити якість життя хворих. [1-3].

Мета дослідження: розробка протоколів і дослідження ефективності системного підходу у фізіотерапевтичному лікуванні грижі між хребцевого диска та психофізіологічної корекції тривожно-депресивних розладів у хворих з ГМХД.

Матеріали та методи дослідження

Лікування виконувалося на основі запропонованих раніше методик [7-11]. Для визначення найефективнішого протоколу лікування хворих з ГМХД було досліджено 90 хворих, розподілених на 5 груп. Критерієм для включення в досліджувану групу була наявність у хворих з ГМХД тривожно-депресивного розладу, а також його інформаційної згоди на участь в експерименті. Всі хворі з діагнозом міжхребцеві грижі поперекового відділу хребта перебували на амбулаторному лікуванні у відділенні відновного лікування та денного стаціонару поліклініки Державний заклад Дорожня клінічна лікарня №2 ст. Київ. До групи увійшли особи віком 25-65 років, в тому числі 42 жінки і 48 чоловіків. Хворі розподілялися випадковим чином на п'ять груп, а саме: 1 група - 19 хворих; 2 група - 17; 3 - 5 групи з 18 хворих.

1 група - проводилася терапія відповідно до рекомендованих протоколів (поєднання місцевого впливу з введенням Каріпаїну на уражену ділянку - ультрафонофорез в поєднанні з магнітолазерною терапією).

2 група - лікування проводилося відповідно до рекомендованих протоколів і додатково виконувалося ендоназальне дихання синглетно-кисневою сумішшю. Параметри процедури дихання: апарат МІТ-С, час процедури 15 хвилин. Курс лікування становив 12 процедур, процедури проводилися 3 рази тиждень.

3 група - лікування проводилося відповідно до рекомендованих протоколів і додатково

виконувалася імпульсна мікрополяризація кори головного мозку. Параметри процедури: апарат МІТ-ЕФ2, частота повторення імпульсу відповідала 9.4±0,94 Гц, тривалість імпульсу дорівнює 0,5 мс, сила струму - до появи легкого відчуття дії електричного струму, час однієї процедури встановлюється 15 хвилин, на курс лікування призначалося 12 процедур, процедури проводилося 3 рази тиждень. Електроди 1 каналу встановлюються на праву сторону "+" на зону соскоподібного відростка, "-" на надбрівну дугу. Електроди 2 каналу встановлюються аналогічно на ліву сторону.

4 група - лікування проводилося відповідно до рекомендованих протоколів і додатково виконувалася імпульсна магнітолазерна терапія кори головного мозку.

Параметри процедури: апарат МІТ-МТ, частота повторення імпульсів - 9.4 Гц, магнітна індукція - 30 мТл, потужність оптичного потоку червоного спектру - 30 мВт, потужність оптичного потоку інфрачервоного спектру - 50 мВт, час однієї процедури - 15 хвилин, курс лікування - 12 процедур, процедури проводяться 3 рази на тиждень. Магнітолазерний аплікатор червоного спектру встановлюється на зону надбрівних дуг. Магнітолазерний аплікатор інфрачервоного спектру встановлюється на зону великого потиличного отвору.

5 група - лікування проводилося на основі поєднання методів груп 2, 3 і 4. Курс лікування становив 12 процедур, процедури проводилися 3 рази тиждень. Розташування хворих на кушетці в стані декомпресії хребта і варіант відпуску процедур представлені на рис.1.

Рис.1. Розташування хворих на кушетці в стані декомпресії хребта і варіант проведення процедур.

Модель дослідження включала клініко-неврологічну оцінку хворих, визначення інтенсивності болю за певними шкалами (шкала оцінки стану вегетативної нервової системи, шкала оцінки якості життя SF-36, шкалу за ВАШ) до і після лікування, динамічні загально клінічні аналізи (ЗАК, ЗАС, б/х), при необхідності, реовазографія, для визначення венозного відтоку нижніх кінцівок, магніто-резонансна томографія поперекового відділу хребта.

Для оцінки клінічних проявів використовуються опитувальник інтенсивності больового синдрому по J.Fairbank, шкала оцінки стану вегетативної нервової системи, шкала оцінки якості життя SF-36, шкала за ВАШ. Для оцінки рівня тривожно-депресивних розладів застосовуються опитувальники Бека і Спілберга-Ханіна.

Результати та їх обговорення

До лікування клінічна картина у хворих на ГМХД була типовою. Основним симптомом був біль у поперековому відділу хребта. До початку лікування всі показники, оцінювані хворими за ВАШ, були однорідні у всіх групах хворих.

Результати наших досліджень показали позитивну динаміку клінічних проявів у всіх групах хворих. Після аналізу отриманих даних було встановлено, що поєднання низькочастотної ультразвукової терапії та магнітолазерної терапії ГМХД в поєднанні з магнітолазерною і електронейростимуляцією кори головного мозку з додатковим виконанням ендоназального дихання синглетно-кисневої сумішшю на 45-65% знижуються клінічні прояви болю і майже в два рази рівень тривоги і депресії. У цьому випадку спостерігається більш виражена позитивна динаміка симптомів вегетативної дисфункції, зменшення больового синдрому і збільшення тривалості ремісії, що, у свою чергу, сприяло поліпшенню якості життя даної категорії хворих.

Використання опитувальника SF-36 дозволяє реєструвати і кількісно оцінювати зміни якості життя хворих до і після проведеного лікування, а також виділити фактори, які більшою мірою впливають на психічні та фізичні компоненти якості життя, які можна відкоригувати в процесі моніторингу хворих. Згідно з результатами опитувальника SF-36 у хворих спостерігається поліпшення фізичного (PF), рольового фізичного (RP) функціонування, загального здоров'я (GH), життєвої активності (VT),

емоційного функціонування (RE), зменшення болю (BR) у всіх досліджуваних групах, але різною мірою. Зменшення м'язово-тонічного і особливо больового синдрому під дією розробленого комплексу лікування призводить до значного поліпшення емоційного стану хворих. За наведеними даними якість життя хворих в результаті проведеного курсу лікування підвищився, особливо за шкалами больової чутливості. Це можна пояснити тим, що зниження болю в результаті проведеного лікування у хворих значно знімає обмеження на виконання повсякденної роботи, збільшення обсягу робіт, підвищення якості виконання роботи. У хворих 5 групи показники виявилися найбільш високими, порівняно з іншими досліджуваними групами хворих. Динаміка зміни даних за ВАШ наведена на рис.2.

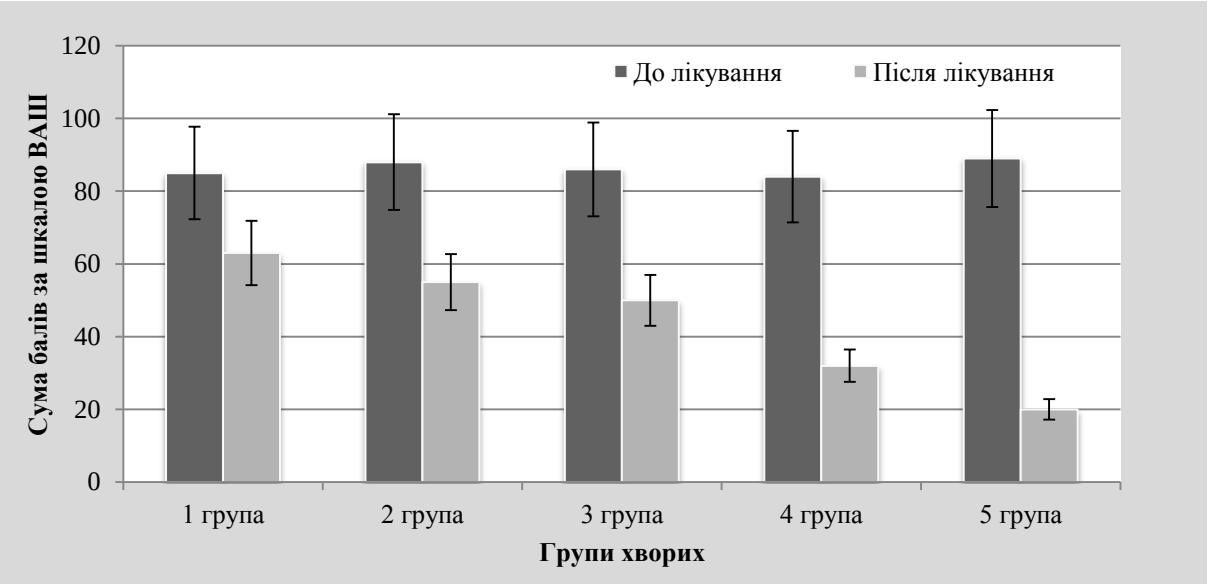


Рис.2. Динаміка зміни больового синдрому хворих, визначеного за результатами опитування за шкалою ВАШ

В результаті застосування фізіотерапевтичних методів лікування суб'єктивне поліпшення за ВАШ відзначали всі хворі. За отриманими даними найкраще знеболювання досягнуто в 5 групі.

Зміна рівня тривожно-депресивного розладу оцінювалося на основі шкали ситуаційної та особистої тривожності Спілберга-Ханіна і депресії Бека. Результати обстеження за обраними шкалами наведені на рис.3 і рис.4, відповідно.

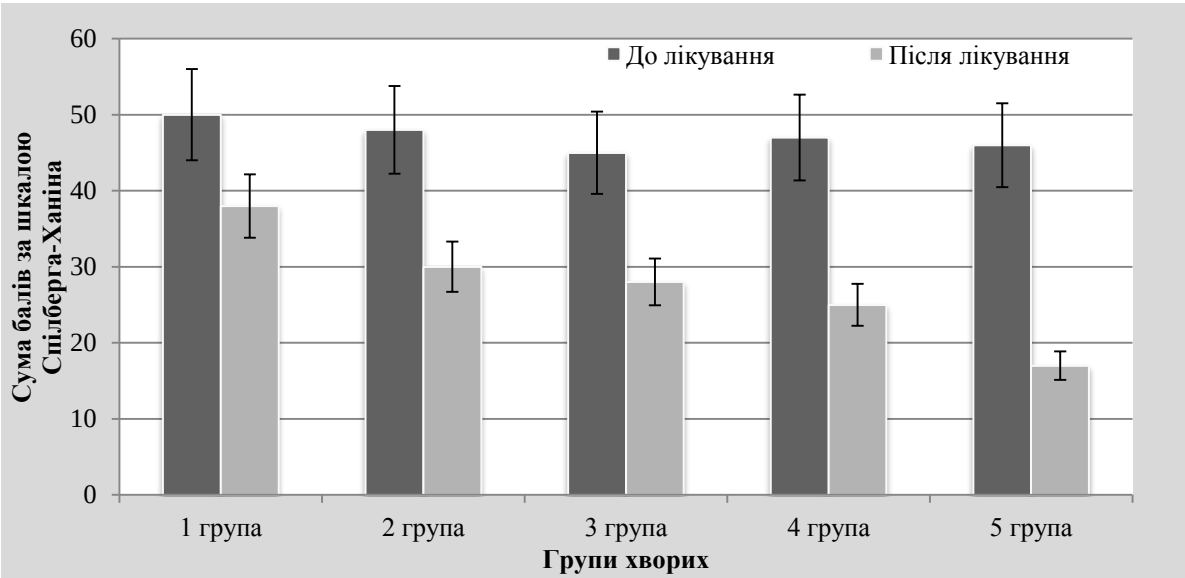


Рис. 3. Рівень тривоги хворих, визначений за результатом опитування за шкалою Спілбергера-Ханіна.

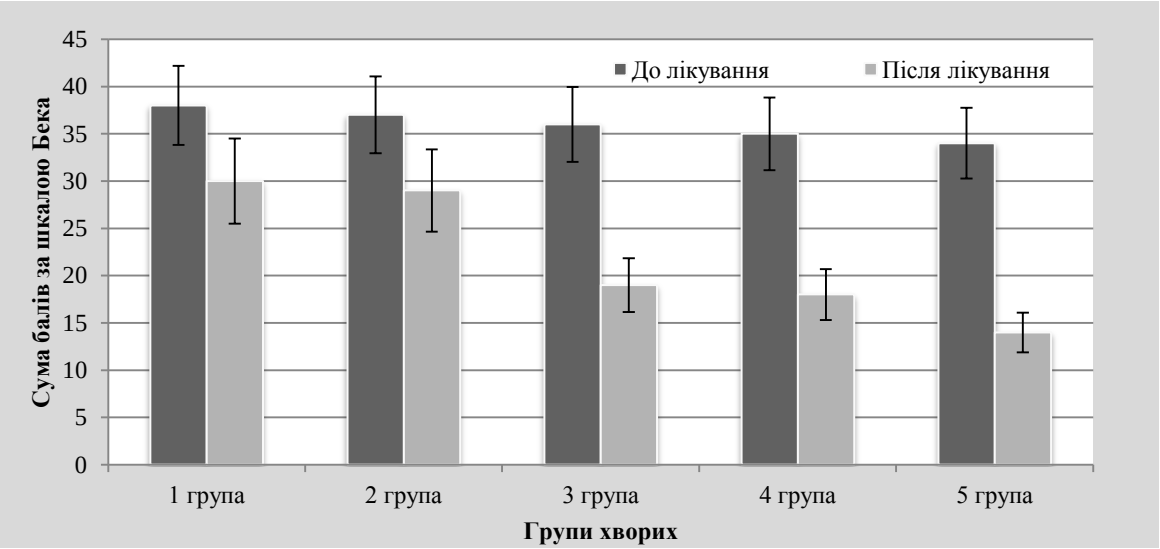


Рис. 4. Рівень депресії хворих за результатом опитування за шкалою Бека.

Висновки

Згідно з одержаними результатами, найбільш ефективним протоколом лікування є поєднання місцевого впливу з введенням Каріпаїну - ультрафонофорезу в поєднанні з магнітолазерною терапією. Додаткове комбіноване проведення корекції тривожно-депресивних розладів на основі застосування транскраніальної електронейро- і магнітостимуляції на частоті альфа-ритму (9.4±0,94 Гц) з одночасним ендоназальним вдиханням синглетно-кисневої суміші посилює терапевтичний ефект лікування і більш ефективно знижує рівень тривожно-депресивного розладу.

Актуальним є подальше вивчення поєднаного застосування фізіотерапевтичних протоколів лікування та психофізіологічної корекції тривожно-депресивних розладів для підвищення ефективності лікування ГМХД.

Література

1. Allan D, Waddell G. An historical perspective on low back pain and disability. Acta Orthop. Scand. 1989;234(Suppl):1-23.

2. Боренстайн Д. Епідеміологія, етіологія, діагностична оцінка та лікування поперекового болю. Межд. Мед. Ж. 2000;(1):С:36-43.

3. Самосюк ИЗ, Самосюк НИ, Чухраева ЕН, Чухраев НВ. Болевые синдромы (клиника, диагностика, лекарственные и физические методы терапии). Киев: «НМЦ Мединтех»; 2007.

4. Т.М. Зачатко, И.З. Самосюк, Н.И. Самосюк, Н.В. Чухраев. Системно-многоуровневый принцип использования физических факторов для лечения болевых синдромов. Вестник физиотерапии и курортологии. 2002;3:25-27

5. Самосюк І.З., Самосюк Н.І., Чухраєв М.В. Системний принцип організації рухових функцій і можливість багаторівневого впливу для їх відновлення з застосуванням фізичних чинників. Український вісник психоневрології. 2007;15:110-113.

6. Владимиров А.А., Левковская В.И., Униченко А.В., Чухраев Н.В. Многофакторный подход в психофизиологической коррекции тревожно-депрессивных расстройств у больных с хроническими заболеваниями. Фотобіологія та фотомедицина: Міжнародний науково-практичний журнал. 2014;XII:35-40.

7. Горбунов О.В., Коробов А.М., Михайлов А.И., Чухраев Н.В., Посохов Н.Ф. Результаты экспериментально-морфологического исследования регенерации периферического нерва под влиянием красного излучения светодиодов и импульсного магнитного поля. Фотобіологія та фотомедицина. Міжнародний науково-практичний журнал. 2014;XII:71-78.

8. Н.В.Чухраев, А.А.Владимиров Коррекция тревожно-депрессивных расстройств на основе латеральной импульсной микрополяризации. Научные труды VII Международного конгресса «Слабые и сверхслабые поля и излучения в биологии и медицине». СПБ: 2015

9. Владимиров А.А., Чухраев Н.В. Применение транскраниальной физиотерапии для коррекции тревожно депрессивных расстройств. Всероссийская научно-практическая междисциплинарная конференция с международным участием 14–16 октября 2015 года, Москва; «Реабилитация и профилактика–2015» (в медицине и психологии):207-209.

10. Vladimirov A., Levkovskaya V., Chuhraev N., Zukow W. Psychophysiological correction anxious depressive disorders in patients dorsopathy. Journal of Education, Health and Sport. 2015;5:273-280.

11. Vladimirov A., Chukhraiyeva O., Chukhraiyev M., Zukow W., Zabulonov Y. Diabetic peripheral angiopathy treatment using a multi-laser therapy device. Journal of Education, Health and Sport. 2015; 5:227-233.

References

1. Allan D, Waddell G. An historical perspective on low back pain and disability. Acta Orthop. Scand. 1989;234 (Suppl):1-23.

2. Borenstein D. Epidemiology, aetiology, diagnosis and treatment of lumbar pain. International Medical Journal 2000;(1):36-43.

3. Samosjuk IZ, Samosjuk NI, Chuhraeva EN, Chuhraev NV. Pain syndromes (manifestations, diagnosis, pharmaco- and physiotherapy). Kiev:«Medintech»;2007.

4. Zachatko T.M. Samosjuk I.Z, Samosjuk N.I, Chuhraev N.V Systemic multilevel approach to physiotherapy of pain syndromes. Bulletin of Physiotherapy and Balneology. 2002;3:25-27

5. Samosjuk I.Z, Samosjuk N.I, Chuhraev N.V Systemic organisation of locomotor functions and possibilities of their multilevel rehabilitation using physical factors. Ukrainian Psychoneurology Bulletin, 2007;15:110-113.

6. Vladimirov A.A, Levkivska V.I, Unichenko A.V, Chuhraev N.V. Multi-factor approach to psychophysiological correction of anxiety and depression in patients with chronic somatic illnesses. International Journal of Photobiology and Photomedicine. 2014;XII:35-40.

7. Gorbunov O.V, Korobov A.M, Mikhailov A.I, Chuhraev N.V, Posokhov N.F. The results of experimental morphology study of red LED light and pulsed magnetic field influence on peripheral nerve regeneration. International Journal of Photobiology and Photomedicine. 2014;XII:71-78.

8. Chuhraev N.V. Vladimirov A.A Craniosacral electroneurostimulation in rehabilitation treatment of dorsopathies. Transactions of the VII International Congress «Weak and Ultraweak Fields and Emissions in Biology and Medicine». SPB: 2015

9. Vladimirov A.A, Chuhraev N.V. Application of transcranial neurostimulation in treatment of anxiety and depression. All-Russia and International Interdisciplinary Applied Research Conference. 14–16 Oct 2015, Moscow; «Rehabilitation and Prevention–2015» (in medicine and psychology):207-209.

10. Vladimirov A., Levkovskaya V., Chuhraev N., Zukow W. Psychophysiological correction anxious depressive disorders in patients dorsopathy. Journal of Education, Health and Sport. 2015;5:273-280.

11. Vladimirov A., Chukhraiyeva O., Chukhraiyev M., Zukow W., Zabulonov Y. Diabetic peripheral angiopathy treatment using a multi-laser therapy device. Journal of Education, Health and Sport. 2015; 5:227-233.

Дата надходження: 5.11.15

УДК: 612.63.014:618.39]-08:614.215

Стан окислювально-антиоксидантного гомеостазу вагітних з невиношуванням в анамнезі на етапі санаторного оздоровлення

В.Г. Сюсюка, А.В. Абрамов , І.Ф. Бєленічев

Запорізький державний медичний університет; svg.zp@i.ua

На підставі дослідження маркерів окиснювальної модифікації білків та антиоксидантної системи захисту у 62 вагітних з невиношуванням в анамнезі, встановлено порушення в регуляції окислювально-антиоксидантного гомеостазу, який залежав від рівня тривожності. Такі зміни обумовлені переважанням жінок з високою тривожністю та нейротизмом серед вагітних с навиношуванням в анамнезі, що свідчить про їх емоційну нестійкість. Результати проведеного дослідження свідчать про доцільність комплексного підходу до реабілітації даного контингенту вагітних з урахуванням психоемоційного стану та особливостей гомеостазу.

Ключові слова: ускладнення вагітності, психоемоційний стан, окиснювальна модифікація білків, антиоксидантна система захисту.

СОСТОЯНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНО-АНТИОКСИДАНТНОГО ГОМЕОСТАЗА БЕРЕМЕННЫХ С НЕВЫНАШИВАНИЕМ В АНАМНЕЗЕ НА ЭТАПЕ САНАТОРНОГО ОЗДОРОВЛЕНИЯ

В.Г. Сюсюка, А. В. Абрамов, И. Ф. Беленичев

Запорожский государственный медицинский университет

На основании исследования маркеров окислительной модификации белков и антиоксидантной системы защиты у 62 беременных с невынашиванием в анамнезе, установлено нарушение в регуляции окислительно-антиоксидантного гомеостаза, который зависел от уровня тревожности. Такие изменения обусловлены преобладанием женщин с высокой тревожностью и нейротизмом среди беременных с навиношиваннием в анамнезе, что свидетельствует о их эмоциональной неустойчивости. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о целесообразности комплексного подхода к реабилитации данного контингента беременных с учетом психоэмоционального состояния и особенностей гомеостаза.

Ключевые слова: осложнения беременности, психоэмоциональное состояние, окислительная модификация белков, антиоксидантная система защиты.

STATE OF OXIDATIVE AND ANTIOXIDATIVE HOMEOSTASIS OF PREGNANT WOMEN WITH MISCARRIAGE IN ANAMNESIS AT THE STAGE OF SANATORIUM HEALTH RECOVERY

V.G. Syusyuka, A.V. Abramov, I.F. Belenichev

State Medical University of Zaporozhye

Based on investigation of markers of oxidative protein modification and antioxidative system of protection among 62 pregnant women with miscarriage in the past medical history there was found disorder in regulation of oxidative and antioxidative homeostasis which is dependent on anxiety level. Such changes are stipulated by domination of women with high anxiety and neuroticism among pregnant women with miscarriage in the past medical history that indicates their emotional instability. Results of performed investigation show expedience of the complex approach to rehabilitation of the present group of pregnant women regarding psycho-emotional state and

features of homeostasis.

Keywords: complications of pregnancy, psycho-emotional state, oxidative modification of proteins, antioxidative system of protection

Вступ

Невиношування вагітності (НВ) входить до складу найважливіших проблем акушерсько-гінекологічної практики та має соціальне значення. Це обумовлено значним відсотком випадків самовільного переривання вагітності, що в популяції досягає 20-25% і не має тенденції до зниження [9, 11, 14].

Тривала активація процесів вільнорадикального окиснення лежить в основі патогенезу різних патологічних станів. При цьому встановлено взаємозв'язок між характером патологічного процесу і змінами маркерів антиоксидантної системи захисту організму [8]. Важливу роль у патогенезі НВ грає тканинна гіпоксія, яка багато в чому пов'язана з процесами вільнорадикального перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і механізмом антиоксидантного захисту (АОЗ). Недостатність антиоксидантів для підтримки гомеостазу у жінок при НВ призводить до виснаження системи АОЗ крові, що в свою чергу сприяє значному зростанню процесів радикалоутворення [12].

Загрозу переривання вагітності незрозумілого походження багато авторів вбачають у дії різного роду стресових факторів. НВ може виникнути внаслідок як фізичного, так і психологічного або соціального неблагополуччя. Всі ці фактори пов’язані один з одним і можуть спільно впливати, посилюючи один одного [4]. Практично всі дослідники приходять до висновку, що існують і певні психологічні особливості, які стають передумовою переривання вагітності [2]. Враховуючи такі взаємозв’язки, визначення показників окислювально-антиоксидантного гомеостазу з урахуванням психоемоційного стану у вагітних з невиношуванням сприятиме розробці більш ефективної програми лікування та реабілітації вказаного контингенту жінок.

Мета роботи – оцінити окислювально-антиоксидантний гомеостаз у вагітних з невиношуванням на етапі санаторної реабілітації.

Контингент обстежених і методи дослідження

Проведено обстеження 62 вагітних з терміном гестації 22-33 тижні. Пацієнтки перебували в умовах спеціалізованого відділення для вагітних санаторію «Великий Луг» (головний лікар Шапран Н.Ф.) м. Запоріжжя. Програма санаторного оздоровлення включала дієтотерапію, лікувальну фізкультуру, кліматотерапію, бальнеотерапію та інші види гідротерапії, оксигенотерапію, фізіотерапевтичні методи лікування, хромотерапію, психорелаксацію та фізіопсихопрофілактичну підготовку до пологів [3, 5].

Включення у групу дослідження вагітних у термін понад 22 тижні було обумовлено такими причинами, як початок перинатального періоду та стабільне відчуття ворушіння плоду, що дозволяє матері конкретизувати її «стартовий» стиль емоційного супроводу. Основну групу склали 32 вагітні з невиношуванням в анамнезі. Контрольна група була представлена 30 жінками, вагітність яких не ускладнилась невиношуванням. Критеріями виключення були захворювання серцево-судинної, сечовидільної систем та ендокринна патологія. З кожною вагітною було проведено бесіду про доцільність додаткових методів дослідження та отримано згоду на їх проведення. Дослідження відповідає сучасним вимогам морально-етичних норм згідно з правилами ICH / GCP, Хельсинської декларації (1964), Конференції Ради Європи про права людини і біомедицини, а також положень законодавчих актів України.

Середній вік жінок основної групи склав 28,8±1,5 роки, а контрольної групи – 27,5±1,3 роки ($p>0,05$). Суттєвої різниці за соціальним та професійним складом, а також результатами антропометричних вимірювань не встановлено.

Індивідуально-психологічні особливості вагітних та їх психоемоційний стан досліджували з використанням комплексу психодіагностичних методів: шкала ситуативної (СТ) та особистісної тривожності (ОТ) Ч.Д. Спілбергера, адаптована Ю.Л. Ханіним; опитувальник EPQ Айзенка та

САН (самопочуття, активність, настрій) [1, 6, 7, 10].

Дослідження маркерів окиснювальної модифікації білків (ОМБ) оцінювали у сироватці крові спектрофотометричним методом при довжині хвилі 270 нм (аліфатичні альдегіддинітрофенілгідразони основних амінокислотних залишків – АФГ) та 363 нм (карбонільні динітрофенілгідразони основних амінокислотних залишків – КФГ). Метод ґрунтується на реакції взаємодії окислених амінокислотних залишків з 2,4-динітрофенілгідразином (2,4-ДНФГ) з утворенням 2,4-динітрофенілгідразонів. Для дослідження брали два зразки біопроби: для спонтанної та металіндукованої реєстрації окислювальної модифікації і ступеня фрагментації білка. Ступінь ОМБ виражали в одиницях оптичної щільності на 1 г білка [15]. Стан антиоксидантної системи захисту визначали за рівнем активності супероксиддисмутази (СОД), що займає центральне місце в системі ферментативного антиоксидантного захисту організму [13]. Дослідження проводились у навчальному медико-лабораторному центрі (НМЛЦ) Запорізького державного медичного університету (начальник НМЛЦ – професор А.В. Абрамов, начальник біохімічного відділу – професор І.Ф. Бєленічев).

Варіаційно-статистична обробка результатів здійснювались з використанням ліцензованих стандартних пакетів прикладних програм багатовимірного статистичного аналізу “STATISTICA 6.0” (ліцензійний номер AXXR712D833214FAN5).

Обраний напрямок дослідження тісно пов`язаний з планом науково-дослідної роботи кафедри акушерства і гінекології Запорізького державного медичного університету «Наукове обґрунтування впливу немедикаментозних та медикаментозних методів лікування вагітних на зниження акушерських та перинатальних ускладнень» (№ держреєстрації 0110U000909) Ін. 14.01.01.09 та є фрагментом докторської дисертації.

Результати досліджень та їх обговорення

На підставі оцінки рівня тривожності як у основній, так і в контрольній групі виявлено достатньо значний відсоток жінок, серед яких показник ОТ та СТ перевищував межі 30 балів, що свідчить про низьку тривожність (табл. 1 і 2).

Таблиця 1.

Показники рівня особистісної тривожності в групах дослідження

	Основна група	Контрольна група
Низький рівень	9,4 %	10 %
Середній рівень	40,6 %	63,3 %
Високий рівень	50 %	26,7 %

Таблиця 2.

Показники рівня ситуативної тривожності в групах дослідження

	Основна група	Контрольна група
Низький рівень	18,8 %	30 %
Середній рівень	68,6 %	63,3 %
Високий рівень	12,5 %	6,7 %

Середній показник рівня тривожності вагітних основної та контрольної груп статистично не відрізнявся ($p > 0,05$). Однак, слід зазначити, що в основній групі показник високого рівня ОТ майже в 2 рази перевищував відповідний показник групи контролю. Така тенденція мала місце і при оцінці рівня нейротизму, високий рівень якого встановлений у 34,4 % вагітних основної групи та у 15,2 % групи контролю. Як відомо, рівень нейротизму має тісний зв’язок з тривожністю, що в нашому дослідженні підтверджено наявністю кореляційного зв’язку рівня ОТ та нейротизму як в основній ($r = +0,587$, $p < 0,05$), так і в контрольній ($r = +0,525$, $p < 0,05$) групах.

За результатами оцінки опитувальника САН в основній групі мало місце зниження показника, який характеризує самопочуття (5,04±0,32 балів), у порівнянні з групою контролю (5,54±0,26 балів, p < 0,05). Наявність вищезазначеної різниці та кореляційного зв'язку самопочуття та ОТ (r = -0,415, p < 0,05) свідчить про негативний вплив зростання тривожності на самопочуття вагітних основної групи. Як відомо під ОТ розуміється відносно стійка індивідуальна характеристика – риса, яка дає уявлення про схильність людини до тривожності, а також про її схильність сприймати досить широке коло ситуацій як загрозливі та реагувати на них станом тривожності різного рівня. Переважання жінок з високою тривожністю та нейротизмом серед вагітних з невиношуванням в анамнезі свідчить про їх емоційну нестійкість.

При аналізі вмісту ОМБ в групах дослідження статистично достовірна (p<0,05) різниця була встановлена тільки між показниками індукованої АФГ, яка свідчать про ступінь резервно-адаптаційні можливості організму (таблиця 3). Рівень СОД у вагітних контрольної групи, який склав 6,04±0,75 ум.од./мг/білка/хв. був статистично достовірно (p<0,05) вищим за відповідний показник вагітних основної групи – 4,98±0,61 ум.од./мг/білка/хв., що свідчить про пригнічення адекватного антиоксидантного захисту в групі вагітних з невиношуванням.

Таблиця 3.

Показники окислювальної модифікації білків у вагітних груп дослідження

Групи дослідження	Показник			
	АФГ (о.о.щ./мл)		КФГ (о.о.щ./мл)	
	спонтанна	індукована	спонтанна	індукована
Основна (n=32)	4,90±0,46	4,51±0,61 *	3,46±0,37	3,75±0,64
Контрольна (n=30)	4,47±0,47	4,06±0,59	3,36±0,35	3,22±0,57

Примітка: * p <0,05 – в порівнянні з контрольною групою.

Подальший аналіз дозволив встановити залежність зростання маркерів спонтанної і стимульованої ОМБ та рівня тривожності в групах дослідження. Однак, рівень нейротизму мав кореляційний зв'язок з показниками ОМБ тільки в основній групі (таблиця 4).

Таблиця 4.

Кореляційні зв'язки показників ОМБ та психологічного стану у вагітних груп дослідження

Групи дослідження		Показник			
		АФГ (о.о.щ./мл)		КФГ (о.о.щ./мл)	
		спонтанна	індукована	спонтанна	індукована
Основна	ОТ	+0,659 (p<0,05)	+0,684 (p<0,05)	+0,520 (p<0,05)	+0,503 (p<0,05)
	СТ	+0,577 (p<0,05)	+0,482 (p<0,05)	+0,534 (p<0,05)	+0,257 (p > 0,05)
	Нейротизм	+0,536 (p<0,05)	+0,684 (p<0,05)	+0,364 (p<0,05)	+0,355 (p > 0,05)
Контрольна	ОТ	+0,773 (p<0,05)	+0,681 (p<0,05)	+0,599 (p<0,05)	+0,545 (p<0,05)
	СТ	+0,521 (p<0,05)	+0,753 (p<0,05)	+0,315 (p > 0,05)	+0,507 (p<0,05)

У свою чергу, рівень СОД мав негативний зв'язок тільки з показником стимульованої АФГ та КФГ в основній (r = -0,449, p < 0,05; r = -0,538, p < 0,05) і КФГ в контрольній (r = -0,427, p < 0,05) групах.

Висновки

1. На підставі проведеного дослідження встановлено, що серед вагітних з невиношуванням в анамнезі переважали жінки з високим рівнем особистісної тривожності та нейротизму у порівнянні з групою контролю.

Такі результати свідчить про емоційну нестійкість вказаного контингенту жінок та є проявом психоемоційної дезадаптації.

2. Результати оцінки показників ОМБ, АОЗ рівня тривожності та нейротизму дозволили встановили взаємозв'язок психоемоційного стану та окислювально-антиоксидантного гомеостазу в групах дослідження.

3. Статистично достовірне зростання індукованої фракції ОМБ та зниження СОД в основній групі свідчать про нестачу резервно-адаптаційних можливостей організму та пригнічення адекватного антиоксидантного захисту у групі жінок з невиношуванням, що сприяє розвитку синдрому пероксидації і є проявом оксидативного стресу.

4. Проведене дослідження підтверджує необхідність комплексного підходу до реабілітації вагітних з урахуванням їх психоемоційного стану та особливостей гомеостазу.

Література

1. Астахов ВМ, Быцылева ИВ, Пузь ИВ. Методы психодиагностики индивидуально-психологических особенностей женщин в акушерско-гинекологической клинике. Донецк: Норд-Пресс; 2010.
2. Венцківська ІБ, Майданник ОФ, Вітовський ЯМ. Вплив психоемоційного навантаження на перебіг вагітності. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2010;20-24.
3. Владимиров АА, Гутман ЛБ, Пономаренко ГН, Тофан НИ. Лечебные физические факторы у беременных. СПб.: ИИЦ Балтика;2004.
4. Жук ІС, Щуревська ОД, Вітер ВП. Психологічні аспекти невиношування вагітності (огляд літератури). Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2011;2:132-136.
5. Лобода МВ, Бабов КД, Золотарьова ТА, Гріняєва ЛЯ. Стандарти (клінічні протоколи) санаторно-курортного лікування. Київ: «КІМ»; 2008.
6. Малкина-Пых ИГ. Психосоматика. Москва: Эксмо; 2010.
7. Муханова ИФ, Игнатова СВ, Лунев ВЕ. Психология беременной женщины. Макеевка: Полипресс; 2009.
8. Пешев СЛ, Чудайкин АН, Пешев ЛП, Фомина ОА, Пешева ОН. Биохимические индикаторы эндотоксикоза. Вестник РУДН. Серия: медицина. 2010;3:88-93.
9. Подзолкова НМ, Скворцова МЮ, Шевелева ТВ. Невынашивание беременности: руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2012.
10. Райгородский ДЯ. Практическая психодиагностика. Самара: Бахрах-М; 2002.
11. Сидельникова ВМ, Сухих ГТ. Невынашивание беременности. Руководство для практикующих врачей. Москва: Медицинское информационное агентство; 2010.
12. Сидорова ИС, Унанян АЛ. Невынашивание беременности: нарушение антиоксидантной защиты и ее коррекция. Российский вестник акушера-гинеколога. 2009;1:14-16.
13. Чевари С, Чаба И. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах. Лабораторное дело. 1998;11:678-681.
14. Якутовская СЛ, Силява ВЛ, Вавилова ЛВ. Невынашивание беременности (этиология, патогенез, диагностика, клиника, лечение). Минск: БЕЛМАПО; 2004.
15. Halliwell B, Yutteridge MC. Free radicals in Biology and Medicine. Oxford: Clarendon Press; 1999.

References

1. Astahov VM, Bycyleva IV, Puz IV. Methods of psychodiagnosis of individual psychological characteristics in women in the obstetric clinic. Donetsk:Nord-Press;2010.
2. Ventskivska IB, Maidannyk OF, Vitovskyy YaM. The impact of emotional stress on pregnancy. Collected scientific works of Association of obstetricians and gynecologists of Ukraine. 2010:20-4.
3. Zhuk IS, Shchurevska OD, Viter VP. Psychological aspects of miscarriage

(review). Neonatology, perinatal medicine and surgery. 2011;2:132-6.

4. Vladimirov AA, Gutman LB, Ponomarenko GN, Tofan NI. Therapeutic physical factors in pregnant women. St. Petersburg: IIC Baltika; 2004.

5. Loboda MV, Babov KD, Zolotariova TA, Griniaeva LYa. Standards (clinical protocols) of resort treatment. Kiev: KIM; 2008.

6. Malkina-Pykh IG Psychosomatics. Moskow: Jeksmo; 2010.

7. Muhanova IF, Ignatova SV, Lunev VE The psychology of the pregnant woman. Makiyivka: Polipress; 2009.

8. Peshev SL, Chudajkin AN, Peshev LP, Fomina OA, Pesheva ON. Biochemical indicators of endotoxemia. J Bull PFUR. Ser: Medicine. 2010;3:88-93.

9. Podzolkova NM, Skvorcova MYu, Sheveleva TV. Miscarriage: A Guide for Physicians. Moscow: GEOTAR-Media; 2012.

10. Rajgorodskii DYa. Practical psychodiagnostics. Samara: Bahrah-M; 2002.

11. Sidelnikova VM, Sukhikh GT. Miscarriage. A guide for practitioners. Moskow: Med Inform Agency; 2010.

12. Sidorova IS, Unanjan AL. Miscarriage: violation of antioxidant protection and its correction. Russian Bulletin of obstetrician and gynecologist. 2009;1:14-6.

13. Chevari S, Chaba I. The role of superoxide dismutase in cell oxidation processes and the method of its determination in biological materials. Laboratory work. 1998;11:678-81.

14. Yakutovskaya CL, Siliava VL, Vavilova LV. Miscarriage (etiology, pathogenesis, diagnosis, clinical features, treatment). Minsk: BELMAPO; 2004.

15. Halliwell B, Yutteridge MC. Free radicals in Biology and Medicine. Oxford: Clarendon Press; 1999.

Дата надходження 13.11.15

УДК: 612.2:796.015.6

Динаміка параметрів варіабельності та патерну довільного дихання висококваліфікованих спортсменів у відновному періоді після змагального навантаження

О.В. Гузій

Львівський державний університет фізичної культури, Львів, Україна; o.guzij@gmail.com

Досліджено зміни показників варіабельності та патерну довільного дихання у висококваліфікованих спортсменів до змагального навантаження та у періоді відновлення. У більш ніж 25% спортсменів спостерігали суттєве зменшення ЧД у відновному періоді. Вірогідно збільшувалося співвідношення Твд/Твид ($p<0,05$) на другу добу після гри у порівнянні з першою добою. У порівнянні з вихідним станом показники ДО у відновному періоді були вірогідно меншими ($p<0,05$) наступного ранку після гри та на другу добу ($p<0,01$). Інформативною виявилась динаміка показників загальної потужності варіабельності дихання. Наступного дня після гри відзначали достатньо велику дисперсію всіх показників варіабельності довільного дихання ($TP_Д$, $VLF_Д$, $LF_Д$, $HF_Д$). Проте на другу добу після гри вона вірогідно зменшувалася ($p<0,01$) нижче вихідного рівня, що свідчить про повне відновлення функції дихання.

Ключові слова: варіабельність та патерн довільного дихання, змагальне навантаження, період відновлення, функція дихання.

ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ И ПАТТЕРНА ПРОИЗВОЛЬНОГО ДЫХАНИЯ ВЫСОКОКВАЛИФИЦИРОВАННЫХ СПОРТСМЕНОВ В ПЕРИОД ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПОСЛЕ СОРЕВНОВАТЕЛЬНОЙ НАГРУЗКИ

О.В. Гузий

Львовский государственный университет физической культуры, Львов, Украина

Иследованы изменения показателей вариабельности и паттерна произвольного дыхания у высококвалифицированных спортсменов до соревновательной нагрузки и в период восстановления. У более чем 25% спортсменов наблюдали существенное уменьшение ЧД в восстановительном периоде. Достоверно увеличивалось соотношение Твд/Твыд ($p <0,05$) на вторые сутки после игры по сравнению с первыми сутками. По сравнению с исходным состоянием показатели ДО в восстановительном периоде были достоверно меньше ($p<0,05$) на следующее утро после игры и на вторые сутки ($p <0,01$). Информативной оказалась динамика показателей общей мощности вариабельности дыхания. На следующий день после игры отмечается достаточно большая дисперсия всех показателей вариабельности произвольного дыхания ($TP_Д$, $VLF_Д$, $LF_Д$, $HF_Д$). Однако на вторые сутки после игры она достоверно уменьшалась ($p<0,01$) ниже исходного уровня, что свидетельствует о полном восстановлении функции дыхания.

Ключевые слова: вариабельность и паттерн произвольного дыхания, соревновательная нагрузка, период восстановления, функция дыхания.

DYNAMICS OF PARAMETERS OF RANDOM BREATH VARIABILITY AND PATTERN IN HIGHLY SKILLED ATHLETES DURING RECOVERY PERIOD AFTER THE COMPETITIVE LOAD

O.V. Guziy
Lviv State University of Physical Culture, Lviv, Ukraine

We have examined the changes in random breath variability and pattern indicators in highly skilled athletes before the competitive load and during recovery period. More than 25% of athletes have significant decrease in the respiratory rate during recovery period. The relation Ti/Te ($p<0,05$) probably increases the day after the game, compared with the next day after the game. The indicators of respiratory volume are probably lower in the recovery period than in the initial state: ($p<0,05$) the next morning after the game and the day after the game ($p<0,01$). Dynamics of total breath variability power proves to be informative. There is a great variance of the random breath variability indicators the next day after the game (TPbreathing, VLFbreathing, LFbreathing, HFbreathing). However, the day after the game there is significant decrease in the variance ($p <0.01$) below the initial level, that indicates full recovery of respiratory function.

Key words: random breath variability and pattern, emulative load, recovery period, respiratory function.

Вступ

Ефективність планування тренувального процесу спортсменів залежить від якості взаємодії тренера з лікарем, який з урахуванням змін функціонального стану організму спортсменів може коригувати використання стимулюючих, відновних засобів та методів, а також рекомендувати тренеру індивідуально підібрані режими тренувальних навантажень [1,2]. Важливим аспектом роботи спортивного лікаря є виявлення станів перетренованості та перенапруження, які є передпатологічними та часто виникають в зв'язку із використанням неадекватних щодо поточного стану спортсмена фізичних навантажень [3,4]. Останні можуть слугувати чинниками розвитку гострих патологічних станів та призводити навіть до летальних випадків [5]. Тому пошук експресних методів дослідження функціонального стану організму спортсменів, які б могли використовуватись в умовах оперативного та поточного контролю, триває [6,7,8].

Відомі на сьогоднішній день підходи передбачають використання методів, які визначають стан серцево-судинної, дихальної систем, їх вегетативного забезпечення, імунної системи та системи метаболізму [9, 10]. Однак, їх використання обмежено тривалістю або інвазивністю, що в умовах тренувального процесу не завжди можливо.

Добре відомим є модуляторний вплив дихання на систему кровообігу, який реалізується через низку рефлекторних механізмів, проте модуляторні впливи на дихальний центр вивчені не до кінця. Їх пов'язують із низкою нейрогуморальних та рефлекторних факторів, в першу чергу, концентрацією CO_2 [11], іонів H^+ у крові [12], а також активністю аферентних волокон блукаючого нерва і нервових імпульсів з шийного симпатичного вузла, лімбічною системою, ГАМК- і серотонінергічними нейронами [13,14], нейронами кори головного мозку, які задають частоту, глибину та ритм дихання [15,16,17].

Саме тому дослідження змін параметрів патерну та варіабельності дихання є актуальним та може дозволити виявити нові критерії впливу фізичних навантажень на організм спортсмена.

Метою даного дослідження було визначити зміни показників варіабельності та патерну довільного дихання висококваліфікованих спортсменів до змагального навантаження та у період відновлення після нього.

Матеріали і методи дослідження

Проведено обстеження 9 спортсменів-футболістів команди майстрів – польових гравців, які брали безпосередню участь у календарній грі чемпіонату України грі та провели на полі не менше 2/3 ігрового часу. Середній вік обстежених складав 25,4±2,4 роки. Дослідження проводили вранці перед грою (вихідний стан), наступного після гри

ранку (перша доба) та вранці через день після гри (друга доба).

Для обстеження спортсменів, крім рутинних методів, застосовували сучасний поліфункціональний метод дослідження кардіореспіраторної системи – спіроартеріокардіоритмографію (САКР), який дає змогу в режимі одномоментної реєстрації визначати взаємопов'язані показники, які характеризують діяльність серця (за даними ЕКГ у І відведенні), судин (периферичного САТ і ДАТ на середній фаланзі пальця методом Пеназа), дихальної системи (за даними ультразвукової спірометрії) [18]. За допомогою ультразвукового спірометричного датчика у масці приладу САКР проводили високоточну реєстрацію потоків та об'ємів вдихуваного і видихуваного повітря, а з використанням запису їх протягом періоду вимірювання – оцінку перетворення Фур'є, яке характеризує загальну потужність функції дихання ($ТР_Д$) та потужність у її різних частотних діапазонах: наднизькому ($VLF_Д$), низькому ($LF_Д$) та високому ($HF_Д$), які відображують активність різних регуляторних ланок .

Дослідження дихальної системи спортсменів з використанням САКР проводилось у положенні сидячи у стані відносного м'язового та психічного спокою. Реєстрація параметрів кардіореспіраторної системи тривала 75 секунд. Для оцінки результатів дослідження з використанням САКР було застосовано непараметричні методи статистичного аналізу з визначенням критерію Вілкоксона.

Результати та їх обговорення

Середня довжина тіла дослідженої групи спортсменів складала 180,1±0,9 см. Результати визначення маси тіла (МТ) та інших рутинних параметрів діяльності серцево-судинної системи представлені у табл.1, серед останніх виміри ЧСС, артеріального тиску (АТ) та розрахунку похідних індексів, які свідчать про стан вегетативної (індекс Кердо) та серцево-судинної систем – індекс Робінсона та коефіцієнт економізації кровообігу (КЕК).

У діяльності серцево-судинної системи спортсменів відзначено зміни, які характеризують процес відновлення після змагального навантаження (табл. 1). На першу після гри добу виявлено вірогідно більші значення ЧСС, АТс, АТд, індексу Робінсона, та КЕК у порівнянні з вихідним станом. Проте за значеннями індексу Кердо, який свідчить про вегетативний баланс у організмі, стан організму на першу добу вже вірогідно не відрізнявся від вихідного.

Таблиця1

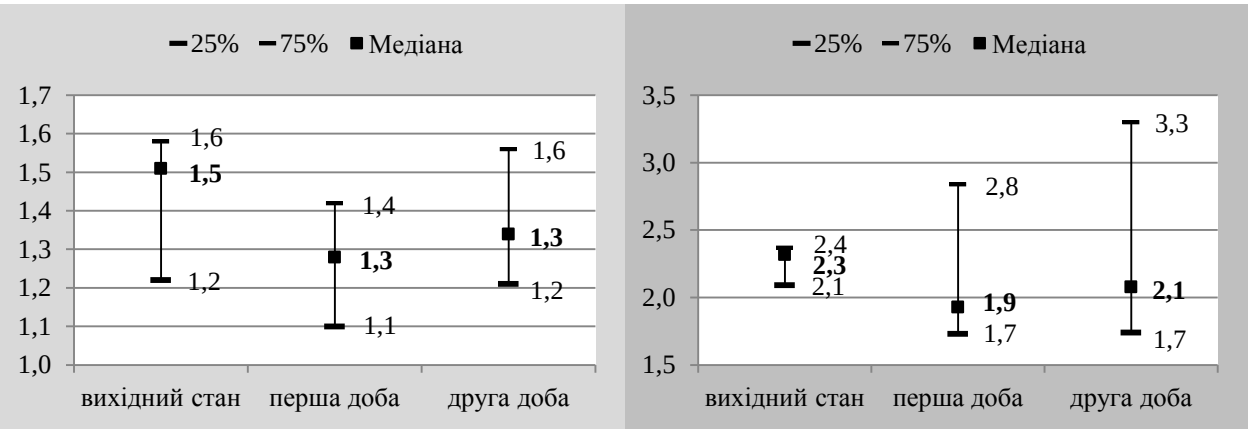
Зміни рутинних показників функціонального стану організму спортсменів у динаміці відновлення після змагального навантаження (n=9, Med (25;75))

Показник	Вихідний стан	Перша доба	Друга доба
МТ, кг	**77,0** (73,5; 78,7)	**76,4** (74,5; 78,8)	**77,8** (75,0; 79,3)
ЧСС, 1/хв.	**61,0** (54,0; 71,5)	**70,8** (65,9; 78,7)*	**62,7** (55,6; 64,7)$^{\#\#}$
АТс, мм рт.ст.	**109,5** (106,6; 117,5)	**124,4** (119,5; 139,5)**	**129,4** (121,2; 139,6)**
АТд, мм рт.ст.	**79,4** (69,5; 81,9)	**84,4** (79,5; 89,4)*	**79,5** (79,4; 82,6)
Індекс Кердо, у.о.	**-0,22** (-0,38; -0,07)	**-0,14** (-0,29; 0)	**-0,38** (-0,42; -0,27)$^{*\#\#}$
Індекс Робінсона	**78,3** (63,5; 81,8)	**97,9** (84,6; 107,8)**	**81,1** (72,2; 88,3)$^{\#}$
КЕК	**2262** (1799; 3005)	**3301** (2454; 4190)*	**3055** (2740; 3174)$^{*\#}$

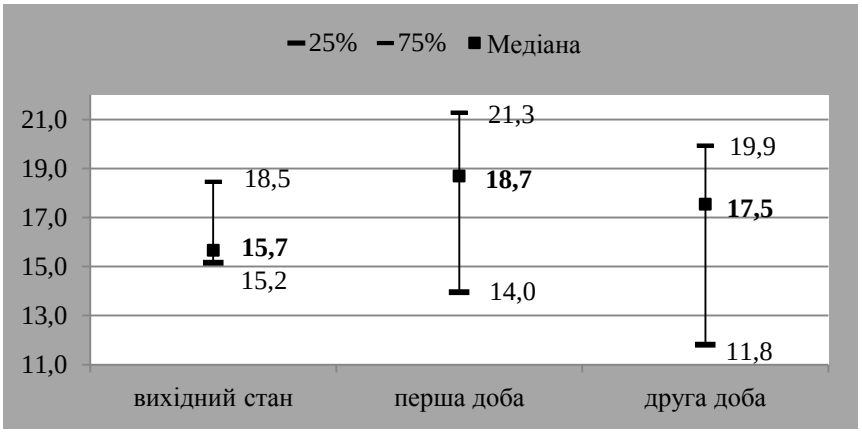
* - p<0,05 та ** - p<0,01 – між вихідним станом та першою і другою добою
$^{\#}$ - p<0,05 та $^{\#\#}$ - p<0,01 – між першою та другою добою

Достатньо суттєві зміни відбувалися на другу добу після гри, вони свідчать про продовження відновних процесів. Вірогідно відрізняючись від даних першої після гри доби, відновлювалися до вихідного рівня тільки параметри ЧСС. За іншими показниками відзначали різноспрямовані динаміки. А саме, на другу добу після гри відбувалося відновлення АТд до вихідного рівня, проте, воно не відрізнялося вірогідно від значень отриманих першої доби після гри. Аналогічна, однак вірогідна динаміка спостерігалася за даними розрахунку індексу Робінсона (p<0,05). Заслуговують на увагу результати розрахунку індексу Кердо, які на другу добу після гри вірогідно відрізнялися від вихідних даних (p<0,05) та отриманих на першу добу після гри (p<0,01), та свідчили про суттєве переважання регуляторних впливів парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи. При цьому рівень АТс залишався вірогідно (p<0,01) підвищеним у

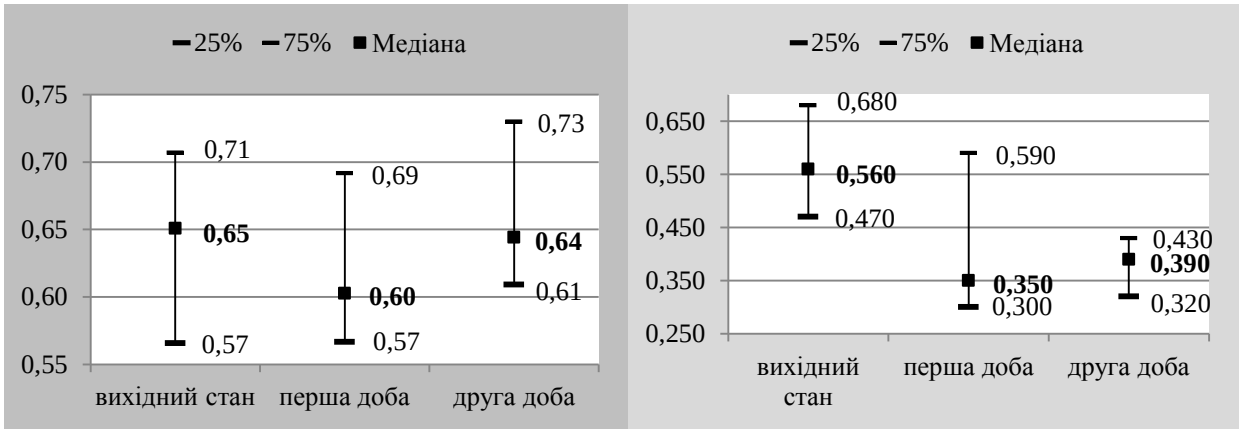
порівнянні з вихідними показниками. Не досягав вихідного рівня та вірогідно від нього відрізнявся й показник КЕК (p<0,05), що засвідчує наявність певного напруження системи кровообігу, хоча й вірогідно меншого, ніж попередньої доби.



а б



в



г д

Рис. 1 Показники патерну дихання висококваліфікованих спортсменів (n=9) при довільному диханні у вихідному стані (1), на першу (2) та на другу добу після гри (3), де а – Твд (с), б – Твид (с), в – ЧД (1/хв.), г – Твд/Твид, д – ДО (л).

Аналізуючи дані, представлені на рис. 1 (а, б, в), слід зазначити, що першої доби після гри відзначається вірогідне зменшення тривалості вдиху (p<0,05) та видиху (p<0,05), що засвідчує вірогідне збільшення ЧД у спортсменів. Проте, у низки спортсменів відбуваються зміни, які свідчать про зменшення ЧД за рахунок збільшення тривалості видиху, хоча й невірогідне. При цьому через день після гри ці зміни мають зворотній характер на тлі ще більш вираженого подовження видиху у низки спортсменів. Останнє підтверджується вірогідним збільшенням співвідношення

Твд/Твид (p<0,05) на другу добу після гри у порівнянні з першою добою після гри (рис. 1 г). Достатньо значущі зміни відбувались у показниках ДО (л), які були вірогідно меншими першої доби після гри ранку (p<0,05) та другої доби після гри (p<0,01) у порівнянні з вихідним станом (рис. 1 д). Такі зміни патерну дихання у період відновлення можуть свідчити про наявність втоми дихальної мускулатури першої після гри доби, яка до другої доби не відновлюється, або розвиток економізації дихання за впливу відновних засобів, що активно використовуються наступної після гри доби. Останнє більш вірогідне з урахуванням зменшення ЧД та ДО на тлі збільшення співвідношення Твд/Твид.

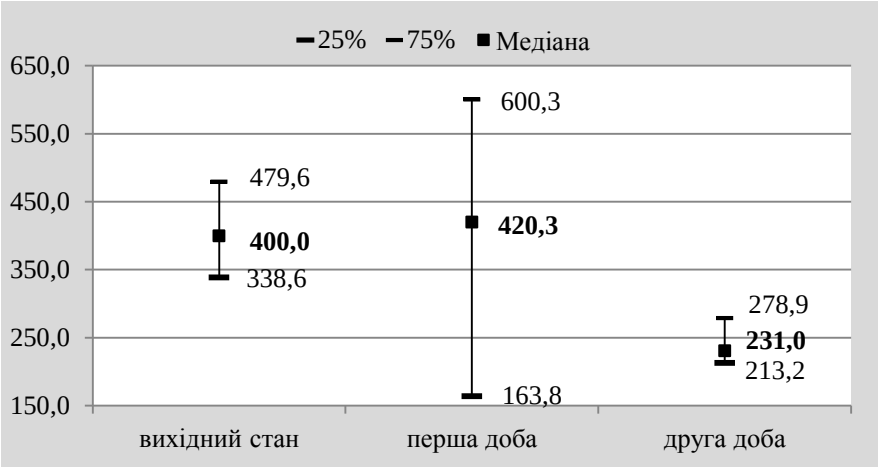


Рис.2. $ТР_Д$ ((л/хв.)^2) висококваліфікованих спортсменів (n=9) при довільному диханні у вихідному стані (1), першої (2) та другої доби після гри (3).

Раніше було показано, що $ТР_Д$ тісно пов'язане з максимальною вентиляцією легень (МВЛ) та є інтегральним показником, який характеризує частоту дихання (ЧД) та його глибину (ДО) у поєднанні з ритмом [19]. Як видно з рис. 2, на першу добу після гри відбувається достатньо велика дисперсія цього параметра, хоча за значеннями медіани він залишається на вихідному рівні. Така дисперсія свідчить про суттєву варіативність змін потужності варіабельності дихання наступної після змагального навантаження доби. Проте, на другу добу після гри цей показник вірогідно знижується (p<0,01), що нагадує динаміку показника ДО (л) та може підтверджувати економізацію функції дихання.

Достатньо інформативною виявилася динаміка показників $VLF_Д$, пов'язаних із центральними механізмами регуляції дихання, яка засвідчила істотне збільшення варіативності надсегментарних впливів на першу добу після гри. Останнє може характеризувати емоційну складову після проведеної гри. Хоча ці зміни не вірогідні, проте у 25% спортсменів вони перевищували вихідні показники вдвічі (рис. 3).

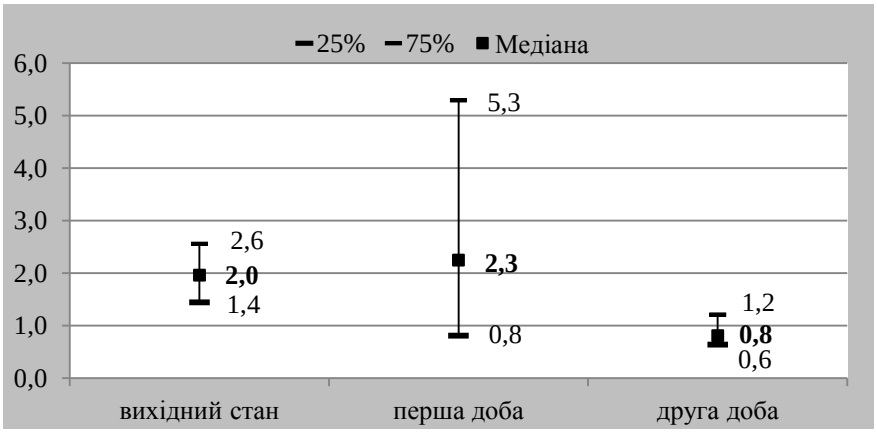


Рис. 3. $VLF_Д$ ((л/хв.)^2) висококваліфікованих спортсменів (n=9) при довільному диханні у вихідному стані (1), на першу (2) та на другу добу після гри (3).

На другу добу після гри активність дихання у наднизькочастотному діапазоні вірогідно зменшувалася у порівнянні з вихідним рівнем ($p<0,01$) та рівнем, зареєстрованим на першу добу після гри ($p<0,05$).

Нагадують попередню динаміку зміни варіабельності дихання у низькочастотному діапазоні $LF_Д$ ((л/хв.)^2), які в більшій мірі характеризують симпатичні впливи на ритм дихання (рис. 4). Достатньо висока варіативність показників на першу добу після гри змінювалася вірогідним зниженням показників ($p<0,05$) на другу добу у порівнянні з попередніми значеннями. Проте, у порівнянні з $VLF_Д$–складовою зміни $LF_Д$ мали менш виражений характер.

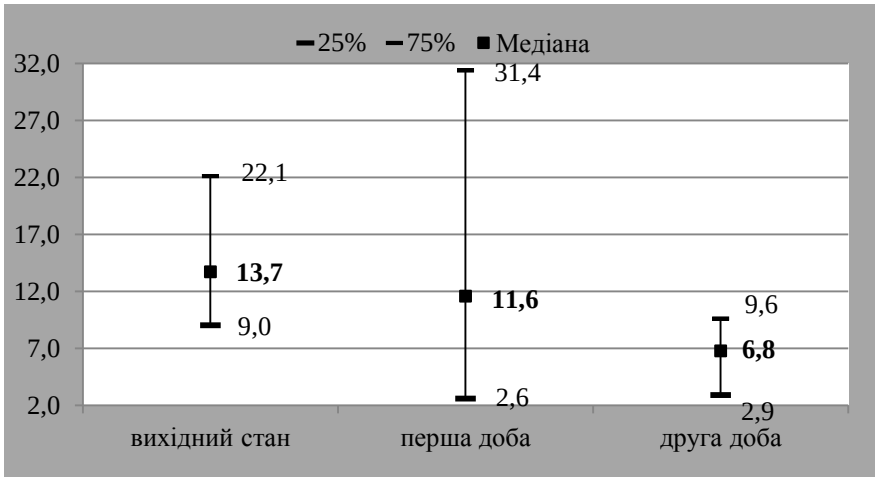


Рис. 4. $LF_Д$ ((л/хв.)^2) висококваліфікованих спортсменів (n=9) при довільному диханні у вихідному стані (1), на першу (2) та на другу добу після гри (3).

Як видно з рис. 5, зміни $HF_Д$–складової варіабельності дихання першої після гри доби вірогідно не змінювалися у порівнянні з вихідним станом. Проте на другу добу варіативність змін суттєво зменшувалася та вірогідно відрізнялася від стану перед грою ($p<0,05$) та зареєстрованого першої доби після гри ($p<0,05$). Асоціація даної складової з активністю парасимпатичної ланки дозволяє стверджувати, що активність високочастотних впливів, які забезпечують перебіг відновних анаболічних процесів у організмі зменшується до 2 доби після участі у змаганнях.

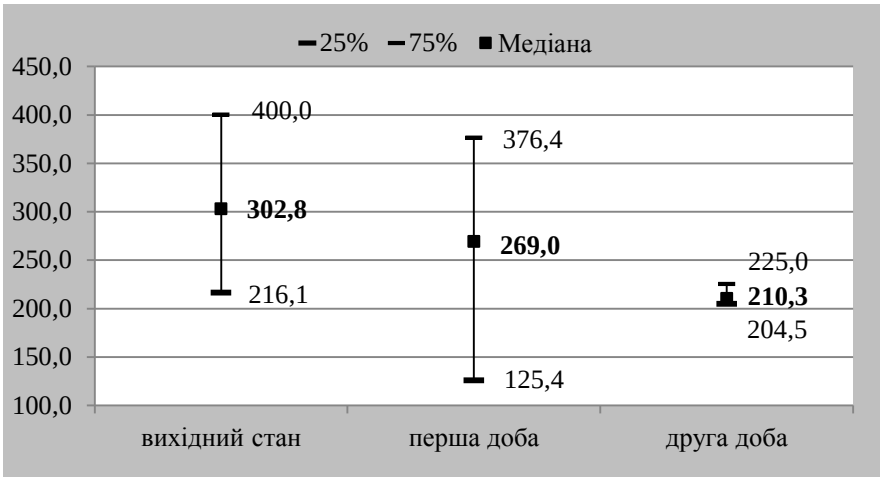


Рис. 5. $HF_Д$((л/хв.)^2) висококваліфікованих спортсменів (n=9) при довільному диханні у вихідному стані (1), на першу (2) та на другу добу після гри (3).

Аналіз динаміки показника $LF_Д$ / $HF_Д$ ((л/хв.)^2 /(л/хв.)^2), який свідчить про переважання активності симпатичної або парасимпатичної ланки ВНС (рис. 6) засвідчує, що першої після гри доби відзначалося певне вірогідне переважання симпатичних впливів на довільне дихання, а на другу добу день цей показник сягав вихідного рівня.

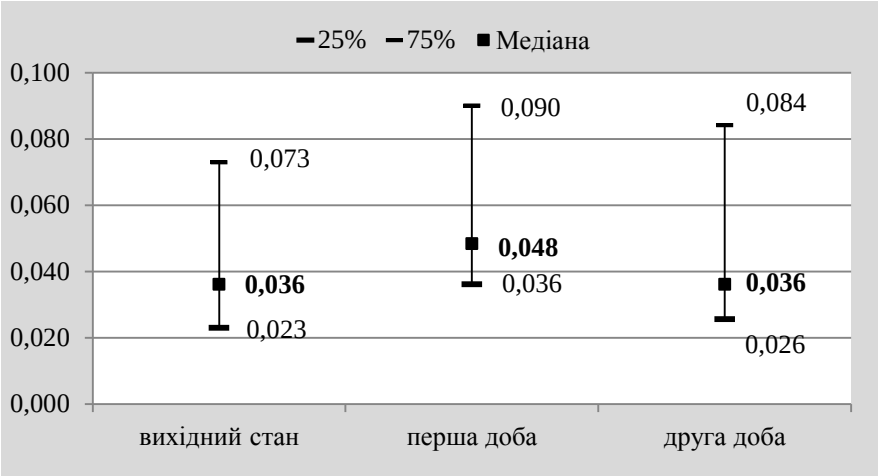


Рис. 6. $LF_Д$ / $HF_Д$ ((л/хв.)^2 /(л/хв.)^2) висококваліфікованих спортсменів (n=9) при довільному диханні у вихідному стані (1), на першу добу (2) та на другу добу після гри (3).

Таким чином, одержані результати дозволяють стверджувати, що змагальне навантаження викликає вірогідні зміни у показниках патерну дихання та його варіабельності, які після змагань мають тенденцію до повернення до вихідного рівня. Це може бути використано в умовах поточного контролю за функціональним станом спортсменів ігрових видів в змагальному періоді річного тренувального циклу.

Аналіз результатів дослідження показників діяльності серцево-судинної системи, а також патерну та варіабельності дихання у відновному періоді після змагального навантаження показав, що на першу добу після гри в організмі спортсменів відзначаються вірогідні зміни, які свідчать про істотний вплив навантаження на параметри кардіореспіраторної системи. В першу чергу, слід зазначити, що тільки один із досліджуваних показників, індекс Кердо, не демонструє вірогідних змін у порівнянні з вихідним рівнем. Проте ЧСС, АТс, АТд, індекс Робінсона та КЕК є вірогідно вищими, що свідчить про перебіг відновних процесів у організмі. До наступної доби ці показники вірогідно зменшуються за винятком АТс та АТд, при чому перший з них вірогідно відрізняється від вихідного рівня. В той же час величина індексу Кердо свідчить про суттєве переважання тонусу парасимпатичного відділу ВНС. На тлі цих змін виявлені параметри патерну та варіабельності дихання наступної після гри доби доповнюють отримані дані. Так, заслуговує на увагу динаміка часових параметрів патерну дихання. Якщо тривалість вдиху повністю відповідає змінам циклу дихання, то тривалість видиху змінюється дещо по іншому і визначає ЧД. При тому, що за показником медіани відзначається певне пришвидшення у порівнянні з вихідним рівнем, у низки спортсменів (не менше 25%) динаміка ЧД засвідчує суттєве зменшення ЧД, починаючи з першої після гри доби. При цьому за показником ДО відзначається його вірогідне поступове зменшення на першу та другу добу після змагального навантаження. Динаміка загальної потужності варіабельності дихання ($ТР_Д$), як і інших складових спектрального аналізу варіабельності дихання, свідчить про суттєве збільшення дисперсії показників першої доби після гри, які за медіанними значеннями вірогідно не відрізняються від вихідного рівня, що може свідчити про різну швидкість відновних процесів у окремих спортсменів та різні механізми відновлення після навантаження. В той же час другої після гри доби відбувається певна стабілізація спектральних показників, які свідчать про вірогідне зменшення загальної потужності дихання, надсегментарних, симпатичних та парасимпатичних впливів, при тому, що співвідношення останніх сягає вихідного рівня.

Висновки

Отже, проведене дослідження дозволило виявити динаміку показників патерну дихання та його варіабельності, які характеризують відмінності перебігу відновних процесів наступного після гри ранку та їх спрямованість на другу добу після гри. Враховуючи

експресність, неінвазивність, низьку собівартість даного методу дослідження, отримані результати можуть бути використані для характеристики перебігу відновних процесів у організмі, а при подальших дослідженнях можуть бути опрацьовані критерії відновлення організму після змагальних навантажень.

Література / References

1. Fabio Y. Nakamura, Andrew A. Flatt, Lucas A. Pereir, Rodrigo Ramirez-Campillo, Irineu Loturco, Michael R. Esco. Ultra-Short-Term Heart Rate Variability is Sensitive to Training Effects in Team Sports Players. Journal of Sports Science and Medicine. 2015 Sep; 14(3):602-5.
2. Kimberly G Harmon, Jonathan A Drezner, Mathew G Wilson, Sanjay Sharma. Incidence of sudden cardiac death in athletes: A state-of-the-art review. Br J Sports Med. 2014 Jul 02; 48(15):1–9.
3. Guenette JA, Sheel AW. Physiological consequences of a high work of breathing during heavy exercise in humans. Journal of Science and Medicine in Sport. 2007 Dec;10(6):341–350.
4. Dymytryev DA. Mechanisms of physiological functioning and reactivity of cardiorespiratory system. Cheboksary, Chuvash State Ped Univ; 2013.
5. Krasnikov GV, Tyurina MY, Tankanag AV, Piskunova GM, Chemeris NK. Analysis of heart rate variability and skin blood flow oscillations under deep controlled breathing. Respir Physiol Neurobiol. 2013 Jan;185(3):562–70.
6. Romanchuk AP. The Complex Approach to a Multipurpose Estimation of a Sportsmen Condition In: Polysystemic Approach to School, Sport and Environment Medicine, M. Karganov ed., OMICS Group eBooks, 731 Gull Ave, Foster City. CA 94404, USA;2014.
7. Romanchuk AP, Pisaruk VV. Change of central hemodynamics of qualified athletes for testing the use of controlled breathing and evaluation. Pedagogics, psychology, medical-biological problems of physical training and sports. 2013;11:77–84.
8. Romanchuk AP, Guziy OV, Petrov EP, Braslavsky IA, Perevoshchikov YA. Changing the parameters of variability of the cardiorespiratory system under the influence of the training load Book of Abstracts of the 20th Annual Congress of the European College of Sport Science – 24th - 27th June 2015, Malmö, Sweden. Radmann A, Hedenborg S, Tsolakidis E ed.; 604-605.
9. Guthrie J. Chapter 19: cardiorespiratory and health-related physical fitness assessments. In: Ehrman JK, deJong A, editors. ACSM's resource manual for guidelines for exercise testing and prescription. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2010:297–331.
10. Wallen MB, Hasson D, Theorell T, Canlon B, Osika W. Possibilities and limitations of the Polar RS800 in measuring heart rate variability at rest. European Journal of Applied Physiology. 2012; 112(3):1153-65.
11. Duffin J, Mohan R.M, Vasiliou P, Stephenson R, Mahamed S. A model of the chemoreflex control of breathing in humans: model parameters measurement. Respir Physiol. 2000;120:13–26.
12. Legrand R, Prieur F, Marles A, Nourry C, Lazzari S, Blondel N. Respiratory muscle oxygenation kinetics: relationships with breathing pattern during exercise. Int J Sports Med. 2007;28:91-9.
13. Riddle W, Younes M. A model for the relation between respiratory neural and mechanical outputs. II. Methods. J Appl Physiol. 1981;51:979–89.
14. Kalsås K, Thorsen E. Breathing patterns during progressive incremental cycle and treadmill exercise are different. Clin Physiol Funct Imaging. 2009;29:335-8.
15. Bernardi E, Melloni E, Mandolesi G, Uliari S, Grazzi G, et al. Respiratory Muscle Endurance Training Improves Breathing Pattern in Triathletes. Ann Sports Med Res. 2014;1(1):1003.
16. Trooster T, Gosselink R, Decramer M. Respiratory muscle assessment. In: Gosselink R., Stam H., Lung function testing. European Respiratory Monograph. 2005.
17. Bernardi LC, Porta A, Gabutti L, Spicuzza L, Sleight P. Modulatory effects of respiration. Auton. Neurosci. Basic and Clin. 2001;90(1-2):47–56.
18. Pivovarov VV. A spiroarteriocardiorhythmograph. Russia: Med Tekh 1; 2006.

19. Romanchuk AP, Noskin LA, Pivovarov VV, Karganov MYu. Kompleksnyiy podhod k diagnostike sostoyaniya kardiorespiratornoy sistemy u sportsmenov [Complex approach to the diagnosis of the cardiorespiratory systems state in athletes]. Odessa: Feniks; 2011.

Дата надходження 13.11.15

ОГЛЯДИ * REVIEWS

УДК 616.262:612.273.2:616-08

Перспективи використання сірководневих вод на курортах карпатського регіону (Огляд літератури)

О.Р. Дацько, В.Я. Березовський

Відділ клінічної патофізіології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ-Трускавець

Проаналізовано результати сучасних досліджень вітчизняних і зарубіжних авторів з проблеми використання сульфідних мінеральних вод для поліпшення стану здоров'я населення. Розглянуто транскутанний, трансгастральний і транспульмональний шляхи надходження газотрансміттера сірководню в організм пацієнта. Обговорено механізми дії H_2S на серцево-судинну, шлунково-кишкову та екскреторну системи організму. Наведено показання та протипоказання використання сірководневих ванн, питних слабосульфатних вод. Зроблено висновок про необхідність врахування індивідуальної реактивності організму пацієнта і можливої дії різних доз сірководню для досягнення максимальних ефектів поліпшення рівня здоров'я людини.
Ключові слова: сірководневі води, медичне застосування, механізми дії.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СЕРОВОДОРОДНЫХ ВОД НА КУРОРТАХ КАРПАТСКОГО РЕГИОНА (Обзор литературы)

О.Р. Дацько, В.А. Березовский
Отдел клинической патофизиологии Института физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины, Киев-Трускавец

Проанализированы результаты современных исследований отечественных и зарубежных авторов по проблеме использования сульфидных минеральных вод для улучшения состояния здоровья населения. Рассмотрены транскутанный, трансгастральный и транспульмональный пути поступления газотрансмиттера сероводорода в организм пациента. Обсуждены механизмы действия H_2S на сердечно-сосудистую, желудочно-кишечную и экскреторную системы организма. Приведены показания и противопоказания использования сероводородных ванн, питьевых слабосульфатных вод. Сделан вывод о необходимости учета индивидуальной реактивности организма пациента и возможного действия различных доз сероводорода для достижения максимальных эффектов улучшения уровня здоровья человека.
Ключевые слова: сероводородные воды, медицинское применение, механизмы действия.

PERSPECTIVES OF HYDROGEN SULFIDE WATER APPLICATION IN THE RESORTS OF THE CARPATHIAN REGION (Review)

O.R. Datsko, V.Ya. Berezovskyy
Bogomoletz Institute of Physiology, NAS of Ukraine, Department of Clinical Pathophysiology, Kyiv-Truskavets

We analyzed the results of modern research of ukrainian and foreign authors in the field of sulfide mineral water using to improve population health. Transcutaneous, transgastric, and transpulmonaly ways for penetration of gasotransmitter hydrogen sulfide to the patient fluids are considered. The mechanisms of H_2S action on the cardiovascular, gastrointestinal and excretory system are discussed. The indications and contraindications for hydrogen sulfide baths using, and low sulfate waters drinking are showed. Conclusion is drawn on the need to consider individual reactivity of the

patient and the possible influence of different doses of hydrogen sulfide to achieve the maximum effects for improvements in human health.
Keywords: hydrogen sulfide water, medical use, mechanisms of action.

Вступ

У 1998 дослідники Роберт Ферчгот, Луїс Ігнарро та Ферід Мурад отримали Нобелівську премію в галузі фізіології та медицини [23, 26] за дослідження ролі молекули газу оксиду азоту (NO) в регуляції діяльності серцево-судинної системи. Виявлення регуляторних властивостей NO відкрило принципово нову сторінку в розумінні механізмів регуляції фізіологічних функцій [35]. Фармакологічна активність добре відомого в медицині нітрогліцерину, як зараз встановлено, пов'язана саме з вивільненням в організмі оксиду азоту [4, 17]. Ця речовина розслаблює тонус гладеньких м'язів судин та поліпшує капілярне кровопостачання міокарду. Подальший розвиток досліджень дозволив відкрити принципово новий спосіб передачі сигналів в клітинах, який не пов'язаний з лігандрецепторною взаємодією [42, 43]. В середині 1990-х років було відкрито таку саму дію ще одного газу – оксиду вуглецю (CO) [11]. Незважаючи на свою високу токсичність, в малих дозах він збільшує проникність судинної стінки за рахунок своїх фізико-хімічних властивостей. Пізніше було виявлено аналогічну дію третього газу-регулятора – сірководню (H_2S) [12, 23, 31]. Цей газ також релаксує гладенькі м'язи судин резистивного типу і виконує багато інших функцій, які детально досліджуються в останні роки [6, 13, 15, 24]. Українськими дослідниками показано, що сірководень впливає на процеси проліферації клітин в культурі [1, 3, 16], збільшує капілярне кровопостачання тканин (гіперемія) завдяки своєму впливу на гладенькі м'язи судин [5], регулює кальційіндуковане відкривання мітохондріальної пори у міокарді [16].

Сірководневі (сульфідні) мінеральні води – це природні води різної мінералізації та іонного складу, які містять більше 10 мг/л загального сірководню [8]. Згідно міжнародних стандартів до сірководневих вод відносять мінеральні води з концентрацією сірководню більше 5 мг/л. Для купелів в залежності від концентрації сірководню розрізняють слабкосірководневі води (10 – 50 мг/л), середньої концентрації (50 – 100 мг/л), концентровані (100 – 250 мг/л) і дуже концентровані (більше 250 мг/л).

Україна має значні запаси сірководневих вод. Вони виявлені на Поділлі, Волині, Прикарпатті та Закарпатті. Аналогічні джерела розташовані також в Дніпровсько-Донецький западині, Причорномор'ї, Криму та Керченському півострові. У Львівській області знаходяться Роздольске, Яворівське, Немирівське родовище сульфідних вод. Частина цих вод використовується на курортах Немирів, Любінь-Великий, Шкло [9, 13, 18]. Вміст сірководню в окремих родовищах сягає 250 мг/л.

Прісні води з невеликим вмістом сірководню до 10 мг/л поширені на теренах Трускавця-Борислава-Східниці. До них відносяться в першу чергу мінеральні води з підвищеним вмістом органічних речовин типу Нафтуся. На сьогоднішній день вважається, що лікувальна дія Трускавецької Нафтусі спричинена комплексом розчинених органічних речовин [7, 19]. Однак, як випливає з огляду літературних даних сірководень також може чинити фізіологічну дію. На лікувальну дію сірководню в мінеральних водах типу Нафтуся Трускавця, Борислава і Східниці вказується в роботі [20].

Окрім того слід враховувати, що мінеральна вода Нафтуся вживається внутрішньо, тобто концентрація діючої речовини (сірководню) в порівнянні з зовнішнім використанням має бути приблизно на порядок меншою, що і спостерігаємо на практиці (вміст сірководню в джерелах Трускавця-Східниці 0,3-8,0 мг/л). На території Трускавця та його околиць відомі також джерела сірководневих вод (вміст сірководню більше 10 мг/л) різного складу і мінералізації. В більшості це старі затоплені шахти для видобутку озокериту, наприклад, дж. Фердинанд, дж. Катерина, дж. Барбара, дж. Едвард. Рівень сірководню в них сягає 20-170 мг/л і вони ще в минулому столітті використовувалися для купелі на курорті Трускавець [10]. Із невідомих причин у сімдесятих роках минулого сторіччя використання сірководневих ванн на курорті Трускавець було незаслужено припинено. В теперішній час це виправлено, і з 2014 р. в невеликому обсязі відновлено

використовування мінеральної води дж. Фердинанд для купелі.
Таким чином, в Україні є достатня сировинна база для розробки системних засад бальнеологічної корекції порушень синтезу ендогенного сірководню. Це може поліпшити стан здоров`я багатьох пацієнтів аналогічно прославленому ефекту таких курортів, як Старий Сочі, П'ятигорськ та Серноводськ.

Транскутанний ефект дії сірководню на організм людини

В бальнеології добре відома судиннорозширююча дія сірководневих ванн. В них поєднуються як дія теплої води, так і вплив розчинених в ній мінеральних солей і газів [1, 2,18]. Для таких ванн використовують насичені сірководнем води з природних джерел. Природні джерела сірководневих вод є численними та різноманітними і відоме їх широке використання на таких курортах: Сочі (Мацеста), Сергієвські мінеральні води, П'ятигорськ, Серноводськ, Усть-Качка (Росія), Немирів, Трускавець, Східниця (Україна), Пьєштяні (Чехія), Баден (Австрія), Дакс, Экс-ле-Бен (Франція), Сірміоне (Італія), Палм-Спрінгс (США) та інші.
В деяких санаторіях, де немає таких джерел, використовують штучно виготовлені сірководневі води з концентрацією цього газу від 50 до 200 мг/л. Мацестинська сірководнева вода в перекладі означає «вогняна», завдяки її властивості викликати інтенсивне почервоніння шкіри. Інтенсивна гіперемія свідчить про певне подразнення рецепторів шкіри, збільшення її капілярного кровопостачання та активації імунної активності дерми, якій зараз надається важливе значення в біохімічній регуляції резистентності організму до денатурованого цивілізацією середовища. Встановлено також, що сірководневе подразнення активує процеси ангеогенезу, що сприяє тривалій післядії цього чинника [22, 32].
Бальнеологам відомо, що ефект впливу сірководневих ванн на організм людини залежить від багатьох складових. До них належать – концентрація газу у воді та індивідуальна реактивність організму пацієнта. Слабосульфідні мінеральні води з концентрацією сірководню 10-50 мг/літр дозволяють проводити бальнеотерапію хворим із захворюваннями серцево-судинної, опорно-рухової, центральної та периферичної нервової систем. Вплив сірководню на серце реалізується через поліпшення коронарного кровообігу, зменшення периферичного опору судин, зниження артеріального тиску. Крім того сірководень викликає значні зміни оксидативних процесів, систематизує вуглеводний, жировий, білковий і мінеральний обмін. У тканинах головного мозку концентрація ендогенного H_2S втричі вище, ніж у рідинах організму, що свідчить про його участь у здійсненні регуляторних функцій центральної і вегетативної нервової системи [15, 16, 30]. Додаткове введення малих доз донорів H_2S активує процеси фізіологічної регенерації кісткової тканини, здійснює протизапальну, розсмоктуючу і знеболюючу дію, крім того нормалізує в'язкість крові [40, 43].

Транспульмональний вплив сірководню

Сірководень має специфічний неприємний запах (зіпсованого яйця). Під час приймання сірководневих ванн і недостатній вентиляції приміщення у частини пацієнтів з`являється чихання, сухий кашель, виділення слизу з носа, головний біль навіть нудота та загальна млявість [13, 21]. За умов високої концентрації сірководню у повітрі (близько 700 мг/м^3) у деяких осіб можливі локальні судоми, навіть втрата свідомості. При ще більшій концентрації H_2S у вдихуваному повітрі (1000 мг/м^3) можливі генералізовані судоми і параліч дихального центру [28, 29, 41]. Все це свідчить про те, що крім транскутанного надходження H_2S до організму, існує і транспульмональний шлях, який досі в лікувальних цілях не використовувався. Можливо, так сталося тому, що фізіологічна дія малих доз H_2S у минулі часи досліджувалась недостатньо [30, 31, 33].

Трансгастральний шлях дії сірководню на організм людини

Варто зауважити, що існує і третій – гастродуоденальний – шлях впливу H_2S, який реалізується при вживанні питних мінеральних вод із сірководневим компонентом, зокрема на курортах Трускавця і Східниці. Для трансгастрального (питного) застосування використовують мінеральні води з вмістом сірководню 0,3-10 мг/л. Такі води, наявні у Трускавці і Східниці, рекомендують для лікування патології шлунково-кишкового тракту, жовчного міхура, нирок та кишківника.

Вони гальмують шлункову секрецію, активують жовчовідділення та перистальтику кишківника, що особливо корисно для людей похилого віку, схильних до закрепів. Крім того сірководень діє як антиоксидант при пошкодженнях детоксикуючої функції печінки та професійних отруєннях важкими металами [1, 2].

За умов питного використання мінеральних вод, що містять сірководень, виникає чіткий ефект підсилення капілярного кровопостачання нирки, стимуляції секреції первинної сечі зі значним посиленням діурезу. Їх терапевтична дія обумовлена наявністю у воді не тільки сульфідів, але й вільної сірки та тіосульфатів, які не менш ефективно корегують знижений забрудненою атмосферою великих міст імунний статус організму. Завдяки м'якій фізіологічній дії слабо мінералізованих мінеральних вод, із незначним вмістом сірководню, їх застосовують навіть при лікуванні дітей віком від 7 до 17 років. Багатогранна позитивна дія прісних мінеральних вод, що містять сірководень, на організм пояснює широкі показання до їх лікувального застосування [2, 14].

Механізми лікувальної дії сірководню на організм

Сірководень сульфідних вод легко проникає через шкіру і розчиняється в рідинах організму. Наявний у водному розчині сірководень дисоціює з утворенням вільного іону водню, сірководню, гідросульфід-іонів та сірки:

$$H_2S = H^+ + HS^- = 2H^+ + S^{2-}$$

Під впливом H_2S у шкірі утворюються біологічно активні речовини (гістамін, ацетилхолін, гепарин), які спричиняють розширення капілярів, прилив крові до шкіри, збільшення швидкості плину крові в судинах, потужності серцевих скорочень. Водночас знижується артеріальний тиск і зменшується в'язкість крові, що сприяє кращому кровопостачанню тканин. Такий вплив тренує серцево-судинну систему, підвищує її резистентність до можливих у майбутньому ситуаційних перевантажень. Сірководневі ванни поліпшують обмінні та енергетичні процеси в скелетних м'язах і суглобах, в результаті чого зменшуються болі, ступінь запалення і зростає об'єм рухів.

Позитивний вплив сірководню проявляється також у поліпшенні вуглеводного обміну, зниженні рівня холестерину в крові, стимуляції функцій щитовидної залози, статевих залоз і наднирників [2, 9, 13]. Відчуття тепла та релаксації від транскутанного надходження сірководню до організму позитивно впливає на кровопостачання суглобів та хрящової тканини, знижує відчуття нервового напруження. Медичний досвід попередніх століть дозволив рекомендувати застосування сірководневих ванн для лікування гіпертонічної хвороби, атеросклерозу судин міокарду, поліартритів, хвороби Бехтєрєва та остеохондрозу. Добре піддаються такому лікуванню хвороби шкіри, щитовидної залози, безпліддя у жінок, хвороби центральної та периферичної нервової системи.

З експериментів на тваринах стало відомо, що введення щурам розчину донора сірководню (NaHS) дозволяє зменшити кількість атеросклеротичних бляшок у лінії щурів, що схильні до їх утворення. В цих же експериментах було встановлено, що такі ін'єкції гальмують відновлення пошкодженого ендотелію судин, тобто пригнічують фізіологічну регенерацію [24-27].

В головному мозку за синтез сірководню відповідає фермент цистатіонін-β-синтаза (CBS). У людини ген, що відповідає за синтез CBS, розташований в XXI хромосомі. При хворобі Дауна, трисомії XXI хромосоми, вміст CBS повинен бути вище норми. Дійсно, в сечі таких хворих виявлено надлишок тіосульфату – продукту утилізації сірководню. Це можна розглядати як свідоцтво підвищеної концентрації сірководню в мозку цих хворих. Не виключено, що надлишкова концентрація сірководню є одним із чинників розумової неповноцінності пацієнтів з трисомією XXI хромосоми. Фізіологічна концентрація H_2S у мозку попереджає негативну дію активних форм кисню, а надмірні концентрації можуть гальмувати диференціацію клітин та кількість дендритних зв'язків між нейронами. Відомий також наркотичний ефект надлишкових концентрацій H_2S, який викликає у мишей щось подібне до медикаментозного сну зі зменшенням споживання кисню та зниженням температури тіла [23, 25, 30]. Встановлено лінійну залежність між концентрацією H_2S у повітрі та температурою тіла, проте навіть після шестигодинного перебування тварин у такому стані повернення до дихання атмосферним повітрям відновлювало нормальний стан тварин [24, 25, 37, 38]. В подальшому у них не виявлено функціональних змін поведінки. Така дія

сірководню може бути пов'язана з тим, що він гальмує роботу ферментативного комплексу цитохром-С-оксидази. Проте, існують і позитивні ефекти відновлення деяких функцій організму, які потребують інтенсивного розширення судин та періодичного максимального кровонаповнення. Показано, що введення донору сірководню розслаблює гладенькі м'язи і збільшує кровонаповнення corpus cavernosum у осіб, що страждають на розлади статевої функції [36]. Тобто, в залежності від концентрації, locus morbi та загальної реактивності організму сірководень може виконувати як роль стимулятора, так і інгібітора фізіологічних реакцій.

В роботі Song K. та співавт. [39] вказується, що нещодавно було виявлено знижений вміст сірководню при хронічному захворюванні нирок. Авторами було визначено вплив і основні механізми сірководню на моделі щура з односторонньою обструкцією сечоводу. У порівнянні з нормальними щурами, обструктивна травма знижувала рівень сірководню в плазмі. Цистатіонін-β-синтаза – фермент, який продукує сірководень, був виявлений у значно меншій кількості в нирці з обструкцією сечовивідних шляхів, проте інший фермент, цистатіонін-γ-ліаза було виявлено у збільшеній кількості. Донор сірководню, яким є сульфід натрію, інгібує нирковий фіброз шляхом зниження продукування колагену, міжклітинної матриці і експресії α-актину гладких м'язів. Тим часом, також знижувалися інфільтрація макрофагів і експресія запальних цитокінів в нирках, в тому числі інтерлейкін-1β, фактор-α некрозу пухлини і білок-1, як хемоаттрактант моноцитів. Таким чином, низькі дози сірководню або сполуки, що виділяють H_2S, можуть мати терапевтичний потенціал в лікуванні хронічних захворювань нирок.

Практичне застосування сірководневих мінеральних вод

Сульфідні води відносяться до активних методів бальнеотерапії. Наприклад, в Росії найбільш відомі концентровані сульфідні води Мацестинського родовища (курорт Сочі). Ефект від дії цього типу вод, який проявляється при концентрації сірководню 70 мг/л, у літературі часто називають мацестинською реакцією. Мацестинський ефект проявляється безпосередньо реакцією почервоніння шкіри, в основі якого лежить розширення кровеносних судин, прискорення циркуляції крові, збільшення кількості функціонуючих капілярів. В частинах тіла, які контактують з сірководневою водою, виникає відчуття приливу крові та тепла, а також легкого запалення.

Під впливом сульфідних вод у центральній нервовій системі процеси гальмування починають виразно переважати над процесами збудження. Цим пояснюється легка сонливість під час приймання сульфідних ванн. Вільний сірководень і гідросульфідні іони, забезпечують корегуючий вплив на патогенетичні механізми при неврозах, що проявляется зменшенням тривоги, покращенням настрою, згладжуванням вегетативної дисфункції.

В більшості випадків при використанні сірководневих ванн чи процедур дотримуються такої схеми проведення бальнеологічних процедур: концентрація сірководню повинна складати від 50 до 150 г/л, температура води – біля 36 °С, тривалість ванни – 10-12 хвилин. Процедури рекомендовано проводити через день курсом 10-15 сеансів. При необхідності ощадної дії використовують таку схему: концентрація сірководню – від 50 до 80 г/л, температура води – біля 36°С, тривалість процедури – до 10 хвилин. Місцеві ванни проводять при температурі води до 38°С протягом 10-20 хвилин, загальна кількість повинна складати до 20 процедур, щоденно або через день. Після бальнеопроцедури для стабілізації загального стану пацієнт повинен полежати 20-30 хвилин у лічниці та біля 1,5 годин – в палаті [44].

Для приготування штучних сірководневих ванн типу МАЦЕСТА в Росії пропонують комерційний препарат, який складається з сульфіду натрію, гідросульфату калію та бікарбонату натрію і використовується з розрахунку 157 г на 100 літрів води. Для отримання води типу «мацестинської» до вказаного набору додають хлорид натрію (0,75-1кг на 100 л води) або розчиняють цей набір у морській воді [45].

В Україні пропонується подібний препарат (виробник Т.В.К. Груп, Україна) для сірководневих ванн під назвою "Медея", склад якого є таким: натрію сульфід – 33 г, гідросульфат калію – 104 г, бікарбонат натрію - 20 г [46].

Крім дії через шкіру, для лікування використовують процедури, які безпосередньо впливають на слизові оболонки і при цьому в організм проникають не тільки гази, але й мінеральна вода з розчиненими в ній солями.

За місцем дії ці процедури поділяються на чотири групи:
1) дія на слизову оболонку товстого кишківника (підводне промивання кишківника, кишковий душ та мікроклізми);
2) дія на слизову оболонку шлунка (промивання шлунка);
3) дія на слизову оболонку піхви;
4) дія на слизову оболонку дихальних шляхів (інгаляція, зрошення обличчя).
Вуглекислотно-сірководневі інгаляції застосовують при захворюваннях вуха, горла і носа. Наприклад, на курорті П'ятигорськ для цих процедур використовують мінеральну воду Лєрмонтовського джерела з температурою 46°С. Мінеральна вода під тиском біля 2 атмосфер поступає в спеціальний апарат, де тонкі струмені води, вдаряючись під великим тиском об стінки апарата, перетворюються в дрібний пил і при цьому виділяються розчинені у воді гази. Повітря, яке проходить через цей апарат, містить дрібно дисперговану мінеральну воду і гази (сірководень та вуглекислий газ). Вони поступають через конусоподібний пристрій (жикльор) в дихальні шляхи, де гази всмоктуються в кров і подразнюють слизові оболонки, діючи не тільки місцево, але й на весь організм, особливо на серцево-судинну та нервову системи.
Для підсилення лікувальної дії інгаляцій застосовують також зрошення дихальних шляхів. Для цього диспергована вуглекислотно-сірководнева вода пропускають через рото-носову маску або ротовий загубник. Для зрошення порожнини носа людина використовує лише носове дихання. Для зрошення слизових оболонок гортані і верхніх дихальних шляхів використовують маску, або ротовий загубник. За вказівкою лікаря хворий дихає повітрям, насиченим диспергованою мінеральною водою і газами. У першому випадку шкіра його обличчя піддається подразненню аерозольними частинками мінеральної води, що викликає рефлекторну відповідь. Слід підкреслити, що будь-які варіанти інгаляційних процедур можуть здійснювати крім місцевої ще й віддалену дію. Вона може здійснювати виразні зміни стану серцево-судинної системи, змінювати частоту пульсу, систолічний і діастолічний тиск. Такі процедури варто призначати тільки з врахуванням загального стану всього організму і в першу чергу серцево-судинної системи [44].

Протипоказання до застосування сірководневих процедур

Основний принцип медицини (за Гіпократом) – «не зашкодь». Тому, не менш важливо чітко визначити протипоказання і вберегти людину від можливих небажаних наслідків або побічної негативної дії сірководню на вже існуючі в організмі форми патології. До абсолютних протипоказань призначення сірководневих ванн є таке:

- всі стадії і форми захворювань нирок;
- всі форми і стадії туберкульозу;
- захворювання органів травлення у стадії загострення, або неповної ремісії;
- захворювання органів дихання в стадії ремісії, бронхіальна астма (для курортів із сірководневими водами з концентрацією вище 50 мг/л);
- гіпертиреоз, важкі форми гіпотиреозу;
- стійка гіпотонія;
- наслідки септичного шоку та панкреатит;
- хвороба Дауна.

Протипоказаннями для трансгастрального застосування сульфідних вод можуть бути захворювання, які супроводжуються недостатністю кровообігу другого ступеня з порушеннями стану міокарду, ритму серцевих скорочень, електропровідністю міокарду. Ще одним протипоказанням для використання таких вод може бути підвищена функціональна активність щитовидної залози та тиреотоксикози, які часто виникають у осіб, що проживають на радіактивно забруднених територіях [1,2]. Варто зауважити, що позитивні наслідки використання саногенних властивостей сірководню за умов правильного врахування дози впливу та реактивності пацієнта забезпечують як локальне, так і загальне поліпшення стану здоров'я пацієнта.

Висновки

1. Результати досліджень останніх років показують, що поряд з оксидом азоту та оксидом вуглецю сірководень є третім фізіологічно активним газом-регулятором (трансмітером), здатним безпосередньо передавати сигнали в клітину та субклітинні структури.

2. Сучасна бальнеологія широко використовує транскутанний і транс-гастральний шляхи реабілітуючого впливу сірководню у вигляді ванн та питних вод з виразними позитивними наслідками.
3. Механізм дії сірководню реалізується через розслаблення гладеньких м'язів судин резистивного типу, гіперемію тканин, посилення кровопостачання багатьох органів. Таку дію лікувальних доз сірководню можна розглядати, як універсальний засіб попередження найбільш поширених хвороб цивілізації - серцево-судинних та метаболічних захворювань.
4. В Україні є достатні запаси сірководневих мінеральних вод. Однак, якщо технологія їх транскутанного застосування достатньо добре розроблена, то для питного прийому і ще більше для транспульмонального використання – такі рекомендації розроблені недостатньо.
5. В реальних умовах курортів Трускавець та Східниця існують джерела мінеральних вод типу Нафтуся із концентрацією сірководню в діапазоні від 0,3 до 10,0 мг/л, придатних для питного використання.
6. На території Прикарпаття в тому числі в Трускавці і Східниці наявні також природні джерела високомінералізованих сульфідних вод різного хімічного складу, що надає перспективи істотного розширення діапазону лікувальних процедур на розташованих тут курортах.
7. Позитивні наслідки використання лікувальних та реабілітуючих властивостей сірководневих вод та вільного сірководню можуть бути досягнуті лише за умов повного врахування двох важливих факторів – дози впливу і реактивності пацієнта. Це дозволить забезпечити як локальне, так і загальне поліпшення стану здоров'я людини.

Література

1. Бабов КД, Золотарева ТА, Насибуллин БА, Никипелова ЕМ, Павлова ЕС, Алексеенко НА, Олешко АЯ. Особенности биологического действия минеральных вод разной минерализации. Киев: КИМ; 2009.
2. Бабов КД, Дишловий ІМ Зернаєв ЮЯ, Єжов ВВ та ін. Мінеральні лікувальні води курортів Криму. Видання друге / Під ред. КД Бабова, ОМ Нікіпелової. Одеса; 2012.
3. Березовський ВЯ, Плотнікова ЛМ. Сірководень та його роль у регуляції судинного тонусу. Медична гідрологія та реабілітація. 2012;10(1):4-10.
4. Горішна ОВ. Рівень оксиду азоту в крові дітей, які вживають питну воду з підвищеним вмістом нітратів. Перинатологія та педіатрія. 2002;1:50-1.
5. Даценко ИИ. Живая вода: Медико-гигиенические аспекты. Львов: Вища школа. Изд-во при Львовском университете; 1984.
6. Дорофєєва НО, Кузьменко МО, Сагач ВФ. Вплив донору сірководню на функцію серця спонтанно гіпертензивних щурів. Таврический медико-биологический вестник. 2012;15(3),ч.1(59):92-4.
7. Івасівка СВ. Біологічно активні речовини води Нафтуся, її генезис і механізм фізіологічної дії. Київ: Наукова думка; 1997.
8. ДСТУ 878-93. Води мінеральні питні. Технічні умови. Київ, «Держстандарт України»; 1993.
9. Капранов СВ, Титамир ОН. Вода и здоровье. Луганск: Янтарь; 2006.
10. Маринов НА, Пасека ИП. Трускавецкие минеральные воды. Москва: Недра; 1978.
11. Мясоедова ОА, Коржов ВИ. Роль сероводорода в реализации физиологических функций организма (обзор литературы). Журн Нац Акад Мед Наук України. 2011;17(3):191-200.
12. Резник НЛ. Третий газ. Химия и жизнь. 2009;10:40-6.
13. Рогач ИМ. Минеральные воды Карпатского рекреационного региона. Ужгород; 1994.
14. Рылова НВ. Влияние минерального состава питьевой воды на состояние здоровья детей. Гигиена и санитария. 2005;1:45-6.
15. Семенихіна ОМ, Базилюк ОВ, Коркач ЮП, Сагач ВФ. Роль та механізми впливу сірководню на скоротливу активність гладеньких м'язів різних судин щурів. Фізіол журн. 2011;57(4):3-11.
16. Струтинська НА, Семенихіна ОМ, Чорна СВ, Вавілова ГЯ, Сагач ВФ. Сірководень пригнічує кальційіндуковане відкривання мігохондріальної пори у серці дорослих і старих щурів. Фізіол журн. 2011; 57(6):3-14.

17. Шаповал ЛН, Сагач ВФ, Побегайло ЛС. Вазомоторные эффекты оксида азота при его введении в структуры вентролатеральной области продолговатого мозга кошки. Доклады АН СССР. 1991;317(6):1506-9.

18. Шестопалов ВМ, Негода ГМ, Моісеєва НП, Дружина МО, Сухоребрий АО, Онищенко ІП, Гудзенко ВВ, Овчиннікова НБ, Усов ВЮ, Ясевич ГП. Формування мінеральних вод України. Київ: Наукова думка; 2009.

19. Шестопалов ВМ. Мойсеева НП, Ясевич АП. Бальнеологічно активні органічні сполуки як кондиції на мінеральні води типу «Нафтуся». Геол журн. 2000;1:34-40.

20. Щепак В. Лікувальна природа «Нафтусі». Вісник НАН України. 2004;(3):52-62.

21. Benavides GA, Squadrito GL, Mills RW, Patel HD, Isbell TS, Patel RP, Darley-Usmar VM, Doeller JE, Kraus DW. Hydrogen sulfide mediates the vasoactivity of garlic. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 Nov 13;104(46):17977-82.

22. Coletta C, Papapetropoulos A, Erdelyi K, Olah G, Módis K, Panopoulos P, Asimakopoulou A, Gerö D, Sharina I, Martin E, Szabo C. Hydrogen sulfide and nitric oxide are mutually dependent in the regulation of angiogenesis and endothelium-dependent vasorelaxation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012 Jun 5;109(23):9161-6.

23. Eto K, Asada T, Arima K, Makifuchi T, Kimura H.Brain hydrogen sulfide is severely decreased in Alzheimer's disease. Biochem Biophys Res Commun. 2002 May 24;293(5):1485-8.

24. Florian B, Vintilescu R, Balseanu AT, Buga AM, Grisk O, Walker LC, Kessler C, Popa-Wagner A. Long-term hypothermia reduces infarct volume in aged rats after focal ischemia. Neurosci Lett. 2008 Jun 20;438(2):180-5.

25. Gas induces 'suspended animation', BBC News, 9 October 2006.

26. Gillman MA. Discovery of gasotransmission. The Scientist 2004:18.

27. Haouzi P, Notet V, Chenuel B, Chalon B, Sponne I, Ogier V, Bihain B. H2S induced hypometabolism in mice is missing in sedated sheep. Respir Physiol Neurobiol. 2008 Jan 1;160(1):109-15.

28. Hydrogen Sulfide: Potential Help for ED. WebMD. March 2, 2009. http://www.webmd.com/erectile-dysfunction/news/20090302/hydrogen-sulfide-potential-help-for-ed

29. Li J, Zhang G, Cai S, Redington AN. Effect of inhaled hydrogen sulfide on metabolic responses in anesthetized, paralyzed, and mechanically ventilated piglets. Pediatr Crit Care Med. 2008 Jan;9(1):110-2.

30. Kamoun P. H2S, a new neuromodulator. Med Sci (Paris). 2004 Jun-Jul;20(6-7):697-700.

31. Kimura H. Hydrogen sulfide as a neuromodulator. Mol Neurobiol. 2002 Aug;26(1):13-9. Review.

32. Lefer DJ. A new gaseous signaling molecule emerges: cardioprotective role of hydrogen sulfide. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 Nov 13;104(46):17907-8.

33. Li L, Moore PK. Putative biological roles of hydrogen sulfide in health and disease: a breath of not so fresh air? Trends Pharmacol Sci. 2008 Feb;29(2):84-90.

34. Mice put in 'suspended animation'. BBC News, 21 April 2005.

35. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. Nature. 1987 Jun 11-17;327(6122):524-6.

36. d'Emmanuele di Villa Bianca R1, Sorrentino R, Maffia P, Mirone V, Imbimbo C, Fusco F, De Palma R, Ignarro LJ, Cirino G. Hydrogen sulfide as a mediator of human corpus cavernosum smooth-muscle relaxation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 Mar 17;106(11):4513-8.

37. Roth MB, Nystul T. Buying Time in Suspended Animation. Scientific American, 1 June 2005.

38. Roth M. Suspended animation is within our grasp – 2010. – Conference TED-2010 http://www.ted.com/talks/lang/eng/mark_roth_suspended_animation.html

39. Song K, Wang F, Li Q, Shi YB, Zheng HF, Peng H, Shen HY, Liu CF, Hu LF. Hydrogen sulfide inhibits the renal fibrosis of obstructive nephropathy. Kidney Int. 2014 Jun;85(6):1318-29.

40. Szabó C. Hydrogen sulphide and its therapeutic potential. Nat Rev Drug Discov. 2007 Nov;6(11):917-35. Review.

41. Toxic Gas, Lifesaver. Scientific American, March 2010 http://www.scientificamerican.com/

42. Wang R. (ed.). Signal Transduction and the Gasotransmitters: NO, CO and H_2S in

Biology and Medicine. New Jersey, USA: Humana Press; 2004.
43. Wang R. Two's company, three's a crowd: can H2S be the third endogenous gaseous transmitter? FASEB J. 2002 Nov;16(13):1792-8.
44. http://physiatrics.ru/100039-serovodorodnye-vanny/
45. http://oazistd.com.ua/Vanny_dlya_zdorovya_i_dushi/Jodo-bromnie_serovodorodnie_vanni/serovodorodnie_vanni_macesta/
46. http://fitomarket.com.ua/lechebno-profilakticheskaya-kosmetika/medeya-serovodorodnyie-vannyi-157gr-.html

References

1. Babov KD, Zolotaryova TA Nasibullin BA Nikipelova EM Pavlova EU Alexeenko ON, Oleshko AYa. Features of the biological action of the mineral waters of different mineralization. Kiev:KIM; 2009.
2. Babov KD, Dyshlovyy IM, Zernayev YuYa, Yezhov VV et al. Mineral water of resorts of Crimea. KD Babov, OM Nikipelova, editors. 2nd ed. Odessa; 2012.
3. Berezovskyy VYa, Plotnikov LM. Hydrogen sulfide and its role in the regulation of vascular tone. Med Hydrol Rehabilit. 2012;10(1):4-10.
4. Horishna OV. The level of nitric oxide in the blood of children who consume drinking water with high content of nitrates. Perinatol Pediatr. 2002;1:50-1.
5. Datsenko II. Living Water: Medical and hygienic aspects. Lviv: Vyshcha Shkola. Publishing house at Lviv University; 1984.
6. Dorofeyeva NO, Kuzmenko MO, Sagach VF. Impact of hydrogen sulfide donor on heart function in spontaneously hypertensive rats. Taurian Med Biol Visnyk. 2012;15(3), Pt1(59):92-4.
7. Ivasivka SV. Biologically active substances of water Naftussia, its genesis and the physiological mechanism of action. Kyiv: Naukova Dumka; 1997.
8. DSTU 878-93. Drinking mineral waters. Specifications. Kyiv, State Standard of Ukraine; 1993.
9. Kapranov SV, Titamir ON. Water and health. Lugansk: Yantar; 2006.
10. Marinov NA, Paseka IP. Truskavets mineral waters. Moscow: Nedra; 1978.
11. Myasoyedova OA, Korzhov VI. The role of hydrogen sulfide in the realization of body physiological functions (review). J Nat Acad Med Sci Ukraine. 2011;17(3):191-200.
12. Reznik NL. The third gas. Chimia Zhizn. 2009;10:40-6.
13. Rogach IM. Mineral water from Carpathian recreational region. Uzhgorod; 1994.
14. Rylova NV. Influence of the mineral composition of drinking water on children's health. Hygiene Sanit. 2005;1:45-6.
15. Semenykhina OM, Bazyliuk OV, Korkach YuP, Sagach VF. The role and mechanisms of action of hydrogen sulfide on the contractile activity of smooth muscle of various vessels in rats. Fiziol Zhurn (Kiev). 2011;57(4):3-11.
16. Strutynska NA, Semenykhina OM, Chorna SV, Vavilova HYa, Sagach VF. Hydrogen sulfide inhibits calcium induced mitochondrial pore opening in the heart of adult and old rats. Fiziol Zhurn (Kiev). 2011;57(6):3-14.
17. Shapoval LN, Sagach WF, Pobegailo LS. Vasomotor effects of nitric oxide administered in the structure of ventrolateral medulla in cats. Reports Acad Sci USSR. 1991;317(6):1506-9.
18. Shestopalov VM, Nehoda GM, Moiseyeva NP, Druzyna MO, Sukhorebryy AO, Onishchenko IP, Hudzenko VV, Ovchynnikova NB, Usov VYu, Yasevych GP. Formation of mineral waters of Ukraine. Kyiv: Naukova Dumka; 2009.
19. Shestopalov VM, Moiseyeva NP, Yasevych AP. Balneologically active organic compounds as conditions for mineral water of Naftussia type. Geol Zhurn. 2000;1:34-40.
20. Shchepak V. Therapeutic nature of "Naftussia". Visnyk Nat Acad Sci of Ukraine. 2004;(3):52-62.
21. Benavides GA, Squadrito GL, Mills RW, Patel HD, Isbell TS, Patel RP, Darley-Usmar VM, Doeller JE, Kraus DW. Hydrogen sulfide mediates the vasoactivity of garlic. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 Nov 13;104(46):17977-82.
22. Coletta C, Papapetropoulos A, Erdelyi K, Olah G, Módis K, Panopoulos P, Asimakopoulou A, Gerö D, Sharina I, Martin E, Szabo C. Hydrogen sulfide and nitric oxide are mutually dependent in the regulation of angiogenesis and endothelium-dependent vasorelaxation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012 Jun 5;109(23):9161-6.

23. Eto K, Asada T, Arima K, Makifuchi T, Kimura H. Brain hydrogen sulfide is severely decreased in Alzheimer's disease. Biochem Biophys Res Commun. 2002 May 24;293(5):1485-8.
24. Florian B, Vintilescu R, Balseanu AT, Buga AM, Grisk O, Walker LC, Kessler C, Popa-Wagner A. Long-term hypothermia reduces infarct volume in aged rats after focal ischemia. Neurosci Lett. 2008 Jun 20;438(2):180-5.
25. Gas induces 'suspended animation', BBC News, 9 October 2006.
26. Gillman MA. Discovery of gasotransmission. The Scientist 2004:18.
27. Haouzi P, Notet V, Chenuel B, Chalon B, Sponne I, Ogier V, Bihain B. H2S induced hypometabolism in mice is missing in sedated sheep. Respir Physiol Neurobiol. 2008 Jan 1;160(1):109-15.
28. Hydrogen Sulfide: Potential Help for ED. WebMD. March 2, 2009. http://www.webmd.com/erectile-dysfunction/news/20090302/hydrogen-sulfide-potential-help-for-ed
29. Li J, Zhang G, Cai S, Redington AN. Effect of inhaled hydrogen sulfide on metabolic responses in anesthetized, paralyzed, and mechanically ventilated piglets. Pediatr Crit Care Med. 2008 Jan;9(1):110-2.
30. Kamoun P. H2S, a new neuromodulator. Med Sci (Paris). 2004 Jun-Jul;20(6-7):697-700.
31. Kimura H. Hydrogen sulfide as a neuromodulator. Mol Neurobiol. 2002 Aug;26(1):13-9. Review.
32. Lefer DJ. A new gaseous signaling molecule emerges: cardioprotective role of hydrogen sulfide. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 Nov 13;104(46):17907-8.
33. Li L, Moore PK. Putative biological roles of hydrogen sulfide in health and disease: a breath of not so fresh air? Trends Pharmacol Sci. 2008 Feb;29(2):84-90.
34. Mice put in 'suspended animation'. BBC News, 21 April 2005.
35. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. Nature. 1987 Jun 11-17;327(6122):524-6.
36. d'Emmanuele di Villa Bianca R1, Sorrentino R, Maffia P, Mirone V, Imbimbo C, Fusco F, De Palma R, Ignarro LJ, Cirino G. Hydrogen sulfide as a mediator of human corpus cavernosum smooth-muscle relaxation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 Mar 17;106(11):4513-8.
37. Roth MB, Nystul T. Buying Time in Suspended Animation. Scientific American, 1 June 2005.
38. Roth M. Suspended animation is within our grasp – 2010. – Conference TED-2010 http://www.ted.com/talks/lang/eng/mark_roth_suspended_animation.html
39. Song K, Wang F, Li Q, Shi YB, Zheng HF, Peng H, Shen HY, Liu CF, Hu LF. Hydrogen sulfide inhibits the renal fibrosis of obstructive nephropathy. Kidney Int. 2014 Jun;85(6):1318-29.
40. Szabó C. Hydrogen sulphide and its therapeutic potential. Nat Rev Drug Discov. 2007 Nov;6(11):917-35. Review.
41. Toxic Gas, Lifesaver. Scientific American, March 2010 http://www.scientificamerican.com/
42. Wang R. (ed.). Signal Transduction and the Gasotransmitters: NO, CO and H_2S in Biology and Medicine. New Jersey, USA: Humana Press; 2004.
43. Wang R. Two's company, three's a crowd: can H2S be the third endogenous gaseous transmitter? FASEB J. 2002 Nov;16(13):1792-8.
44. http://physiatrics.ru/100039-serovodorodnye-vanny/
45. http://oazistd.com.ua/Vanny_dlya_zdorovya_i_dushi/Jodo-bromnie_serovodorodnie_vanni/serovodorodnie_vanni_macesta/
46. http://fitomarket.com.ua/lechebno-profilakticheskaya-kosmetika/medeya-serovodorodnyie-vannyi-157gr-.html

Дата надходження 28.04.15

УДК 616.831:612.8:577.112.7

Инсулиноподобный фактор роста-1: нейрофизиологические аспекты

Гарматина О.Ю.

Государственное учреждение «Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины», Киев, Украина; harmatina@ukr.net

Инсулиноподобные факторы роста (ИФР) играют важное значение в развитии и росте центральной нервной системы (ЦНС) и представлены практически во всех отделах головного мозга. ИФР оказывают разнообразное действие на нервные клетки, способствуют их выживанию и пролиферации. ИФР-1 также влияет на рост и созревание нервных клеток, увеличивает рост дендритов и аксонов, способствует синапсогенезу и миелинизации. ИФР-1 участвует в патогенезе заболеваний ЦНС. В обзоре освещены значение и роль ИФР-1 в головном мозге.

Ключевые слова: инсулиноподобный фактор роста-1, головной мозг.

ІНСУЛІНОПОДІБНИЙ ФАКТОР РОСТУ-1: НЕЙРОФІЗІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ

Гарматіна О.Ю.

Державна установа «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», Київ, Україна

Інсуліноподібні фактори росту (ІФР) відіграють важливе значення в розвитку і зростанні центральної нервової системи (ЦНС) і представлені практично у всіх відділах головного мозку. ІФР різноманітно впливають на нервові клітини, сприяють їх виживанню і проліферації. ІФР-1 також впливає на ріст і дозрівання нервових клітин, збільшує ріст дендритів і аксонів, сприяє сінапсогенезу і мієлінізації. ІФР-1 бере участь у патогенезі захворювань ЦНС. В огляді висвітлені значення і роль ІФР-1 в головному мозку.

Ключові слова: інсуліноподібний фактор росту-1, головний мозок.

INSULIN LIKE GROWTH FACTOR-1: NEUROPHYSIOLOGICAL ASPECTS

Harmatina OYu

SI “A.P. Romodanov Institute of Neurosurgery of the NAMS of Ukraine”, Kyiv, Ukraine

Insulin-like growth factors play the important value for the development and growth of the central nervous system, and are present in virtually all parts of the brain. IGF exert a variety of actions for neural cells, promoting the survival and proliferation. The IGF-1 also influence the growth and maturation of neural cells, augmenting dendritic, and axon growth, promotin synaptogenesis, and myelination. IGF-1 involved eo the pathogenesis of CNS disorders. The significance and the role of IGF-1 in the brain are showed in the review.

Keywords: Insulin-like growth factor-1, brain.

Введение

Система инсулиноподобных факторов роста (ИФР) представляет собой гормональную сеть, включающую три лиганда, четыре рецептора, шесть высокоаффинных связывающих протеина [1-3]. Белки-лиганды (инсулин, ИФР-1 и ИФР-2) экспрессируются в различных тканях и имеют индивидуальные физиологические функции. Циркулирующие ИФР присутствуют в крови в виде комплекса с белками. ИФР-связывающие протеины (ИФРСП1-6) обладают высоким сродством к ИФР-1 и ИФР-2. Основная роль ИФРСП – модуляция биодоступности лигандов. ИФРСП усиливают или блокируют эффекты ИФР, защищают их при циркуляции и поставляют в ткани. Активность ИФРСП также регулируется. Из шести ИФРСП, ИФРСП -2, -4 и -5 имеют наибольший уровень экспрессии в головном мозге. В периферической системе и в мозге ИФРСП играют регулирующую роль посредством связывания ИФР, в плазме крови они связывают около 99% ИФР-1 [1]. Действия ИФР-1 также опосредуются специфическим мембранным рецептором ИФР-1Р [2]. ИФР, их связывающие белки и рецепторы играют важную роль в процессах, регулирующих рост и развитие органов и систем организма. Обзор литературы посвящен значению ИФР-1 в головном мозге.

ИФР-1

Инсулиноподобный фактор роста-1 (соматомедин С, IGF-1) – плейотропный пептид с молекулярной массой 7.64 кДа, является важнейшим посредником действия гормона роста (ГР). ИФР-1 относится к белкам семейства инсулиноподобных факторов роста, выполняет разные метаболические функции, является регулятором клеточной пролиферации, дифференциации, апоптоза, развития организма, имеет инсулиноподобный метаболический эффект [3].

Циркулирующий ИФР-1 оказывает влияние на рост и пролиферацию тканей и клеток *in vivo* и *in vitro* [4]. ИФР-1 обнаружен во многих типах клеток и продуцируется большинством тканей организма. Синтез ИФР-1 происходит в костях, хрящах, мозге, мышцах и других тканях. Хотя его образование в клетках печени и других клетках (например, в фибробластах) зависит от таких факторов, как питание, физическая нагрузка, функция печени, уровень в крови половых гормонов и инсулина, секреция этого белка в основном регулируется ГР, а через систему обратной связи ИФР-1 воздействует на гипофиз и угнетает его секрецию [3, 4]. В крови ИФР-1 находится более продолжительное время по сравнению с ГР. Уровень сывороточного ИФР-1 достигает пика в пубертатном периоде и снижается с возрастом.

Ген ИФР-1 человека расположен на длинном плече хромосомы 12, представлен 6 экзонами и включает 90 тыс. пар оснований. Конститутивный уровень ИФР-1 определяется аллельными вариантами генов. В промоторе гена ИФР-1 идентифицирован полиморфизм — СА повторы, количество которых определяет уровень экспрессии этого гена. Полиморфизм ассоциирован с уровнем сывороточного ИФР-1, весом и ростом [5].

ИФР-1 в мозге: экспрессия и действие

Развитие мозга млекопитающих проходит определенные этапы, такие как нейруляция, нейрогенез, дифференцировка в нейроны и клетки глии, миграция клеток, рост дендритов и аксонов, естественная гибель клеток, синаптогенез и миелинизация. Действие ИФР-1/ИФР-1Р сигнализации в мозге проявляется практически на каждом этапе развития ЦНС.

Уникальной особенностью системы ИФР в мозге, является наличие укороченной формы ИФР-1 (des-N-(1–3)-IGF-1), которая не имеет первых 3 аминокислот (Gly-Pro-Glu). Вероятно, эта особенность des-ИФР-1 позволяет не связываться с ИФРСП, что обеспечивает более высокую концентрацию его свободной формы, а также повышенную активность в качестве локального ауто- и/или паракринного регулятора клеточной пролиферации и выживания нормальных и трансформированных клеток мозга [6]. N-терминальный Gly-Pro-Glu трипептид (GPE трипептид), который образуется вместе с des-N-(1-3)-ИФР-1 в течение протеолитического расщепления ИФР-1, также может опосредовать нейропротекторные эффекты *in vivo* и *in vitro* [6, 7]. GPE трипептид имеет более локализованные сайты действия в головном мозге взрослых, включая участки гиппокампа CA1-2, пириформную кору, миндалины, кору головного мозга, сосудистые сплетения и кровеносные сосуды [8].

Экспрессия ИФР-1. В мозге экспрессия ИФР-1, -2 и ИФР-1Р значительно выражена в ходе эмбрионального и раннего постнатального развития, затем наблюдается ее уменьшение в подростковом возрасте и при взрослении [9]. ИФР-1 продуцируется практически всеми типами клеток мозга. ИФР-

1 и ИФР-1Р экспрессируются в непосредственной близости друг от друга в различных областях головного мозга, предполагая паракринную и/или аутокринную ругуляцию [10]. ИФР-1 экспрессируется в эмбрионе грызунов, достигая максимума на второй неделе постнатального развития, и продолжает быть выраженным в головном мозге взрослых [11, 12]. Пик экспрессии ИФР-1 коррелирует с активной пролиферацией, развитием и ростом нейронов. При нормальном развитии преимущественная продукция ИФР-1 наблюдается в нейронах и в меньшей степени в глиальных клетках. Экспрессия ИФР-1 мРНК в нейронах происходит на протяжении всего развития. В постнатальном периоде ИФР-1 мРНК временно экспрессируется в больших проекционных нейронах мозжечка и сенсорных систем, клетках Пуркинье коры мозжечка, а также интернейронах гиппокампа и неокортекса [13]. В молодом и зрелом мозге, экспрессия гена ИФР-1 повышена в обонятельных луковицах, гиппокампе, гипоталамусе, мозжечке, стриатуме и неокортексе. Высокие уровни экспрессии ИФР-1Р обнаруженны в развивающемся мозжечке, среднем мозге, обонятельных луковицах и в вентральной части заднего мозга [10]. Уровень экспрессии ИФР-1Р уменьшается до уровня взрослых вскоре после рождения, но остается относительно высоким в сосудистом сплетении, мозговых оболочках, стенке сосудов [14]. В зрелом мозге ИФР-1-связывающие сайты и ИФР-1Р мРНК обнаружены в сосудистом сплетении, перивентрикулярных областях и верхнем оливарном ядре [9]. В коре мозжечка ИФР-1Р экспрессируются в зернистых клетках и нейронах Пуркинье. Показано, что в CA1 области гиппокампа, верхнем оливарном комплексе, клетках Пуркинье мозжечка и слое 2 сенсомоторной коры экспрессия гена ИФР-1 с возрастом не изменяется. Кроме того, количественный дот-блот анализ коры головного мозга не показал ни одного значительного изменения экспрессии ИФР-1 гена на протяжении жизни. Несмотря на отсутствие изменений в экспрессии гена ИФР-1, экспрессия белка в коре головного мозга существенно снижается с возрастом. ИФР-1Р мРНК остается неизменной с возрастом, в то время как плотность ИФР-1Р в слоях коры II/III и V/VI в экспериментах на животных снижается более чем на 25%. Аналогичное возрастное снижение наблюдается в гиппокампе [15]. Таким образом очевидно, что возникающий дефицит ИФР-1 с возрастом предполагает снижение активности ИФР-1, а следовательно и его участие в механизмах старения головного мозга.

Действие. Глюкоза является основным источником энергии мозга. Показано, что низкий уровень глюкозы - причина интеллектуального дефицита у детей больных сахарным диабетом, что указывает на роль глюкозы в посредничестве когнитивных функций [16]. Уровень нейронного ИФР-1 в мозге больше, чем инсулина. Потребление глюкозы заметно снижается в мозге мышей ИФР-1 КО, указывая на его инсулиноподобное анаболическое действие [17]. ИФР-1 повышает транспорт глюкозы и защищает нейроны при низких уровнях глюкозы, ингибируя апоптоз [18]. ИФР-1 мощнее, чем инсулин стимулирует поглощение глюкозы клетками эпендимы, возможно, посредством регулирования GLUT1 транспортеров, указывая на важную роль ИФР-1 в регуляции потребления глюкозы мозгом [19]. Транслокация переносчиков глюкозы в плазме мембраны увеличивается после ИФР-1-опосредованной активации Akt. Таким образом, потребление глюкозы нейронами может быть одним из механизмов нейропротекторного действия ИФР-1.

Инсулиноподобные факторы роста участвуют в стабилизации мРНК тубулина, стимулируют ДНК, синтез РНК, образование аксонов, повышают пролиферацию олигодендроцитов, увеличивают выживаемость нейронов и глии, влияют на нейромышечный синаптогенез, а также играют важную роль в репарации нейронов.

Большинство данных свидетельствует о том, что гормон роста не проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Известно, что гипофизектомия приводит к снижению уровня гормона роста и ИФР-1 в плазме крови и сопровождается снижением концентрации ИФР-1 мРНК в мозге, уровни которых восстанавливаются введением гормона роста [20]. Также известно, что введение ИФР-1 защищает нейроны от гибели при ишемическом повреждении [21]. Таким образом, ИФР-1 из плазмы крови активно транспортируется через ГЭБ. ИФР-1 может оказывать влияние на функции мозга локально, экспрессируясь в тканях, и проникая через ГЭБ из периферической циркуляции [22]. Прохождение ГЭБ ИФР-1 из циркулирующей крови осуществляется ИФР-1Р и белком 1, связанным с рецептором липопротеинов низкой плотности (LRP1, рецептор аполипопротеина Е (APOER)). Таким

образом, ИФР-1 поступает в ликвор и достигает гипоталамуса и гиппокампа. С другой стороны, экспериментальные данные свидетельствуют о продукции ИФР-1 и инсулина в некоторых участках мозга. ИФР-1 также производится в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов [23]. Поэтому, вероятно, оба ИФР-1, плазматический и сосудистого происхождения (возможно, под контролем регулирования ГР и/или ИФР-1), являются основными источниками ИФР-1 для головного мозга.

ИФР-1 играет важную роль в развитии нейронов и их функции [24]. Научный интерес к ИФР-1 в качестве фактора роста нейронов обусловлен *in vitro* исследованиями, демонстрирующими способность ИФР-1 к пролиферации нервных клеток, ингибированию апоптоза и гибели клеток в различных системах культур. *In vivo* и *in vitro* показано, что ИФР-1 увеличивает количество нейронов, астроцитов, олигодендроцитов в основном, за счет увеличения пролиферации их предшественников [25, 26]. ИФР-1 в сочетании с FGF-2 оказывает воздействие на репликацию ДНК предшественников олигодендроцитов, активируя G1-S фазу клеточного цикла и пролиферацию клеток [27]. ИФР-1 также непосредственно влияет на процесс дифференцировки нейронов и олигодендроцитов [26, 28].

Истинное значение роли ИФР-1 в содействии росту и развитию мозга стало очевидным после *in vivo* исследований с использованием мутантных моделей мышей. Различные модели трансгенных животных, экспрессирующие ИФР-1, подтвердили важность системы ИФР-1 в ЦНС. Сообщалось, например, что трансгенные мыши, избыточно экспрессирующие ГР, выростали до большого размера [29]. Трансгенные мыши с гиперэкспрессией ИФР-1 имеют на 85% повышенный уровень ИФР-1 в плазме и значительное увеличение веса мозга [30]. С другой стороны, трансгенные мыши с разрушеным геном ИФР-1Р (IGF-IR-/-) имеют уменьшенный размер мозга и изменение его структур, например, снижение миелинизации за счет уменьшения пролиферации и созревания олигодендроцитов, ослабление роста аксонов, заметное снижение плотности нервных клеток, что наблюдались в основном в спинном мозге и стволе головного мозга [31]. У этих животных отмечаются значительно более высокие уровни апоптотических клеток в головном мозге и спинальных ганглиях, что сопровождается низким уровнем сурвивина - антиапоптотического белка, а также уменьшением в размерах и нарушенной дифференциацией мозга и спинальных ганглиев. Низкая степень дифференцировки в данном случае коррелировала со сниженной экспрессией β-тубулина III класса - маркером нейронов и высокими уровнями экспрессии нестина - раннего маркера клеток предшественников нейронов. В трансгенной модели с удалением гена ИФР-1 был выявлен дефицит популяции нейронов и олигодендроцитов в обонятельных луковицах, зубчатой извилине, полосатом теле, нейронах кохлеарного ганглия [32]. Эти анатомические различия наиболее вероятно вызваны низкой скоростью пролиферации клеток и менее эффективной дифференцировкой нейронов, которые связаны с отсутствием ИФР-1 в эмбриональном и постнатальном развитии. В дополнение к этим грубым структурным аномалиям головного мозга, у ИФР-1 нулевых мышей наблюдаются изменения метаболической функции мозга, такие как снижение потребления глюкозы [33].

В литературе в основном описаны данные влияния ИФР-1 на развитие мозга животных. Известны случаи мутации ИФР-1 гена и ИФР-1Р у людей. У этих пациентов наблюдались аномалии ЦНС, аналогичные у трансгенных животных, что указывает на важную роль ИФР сигнализации в ЦНС человека.

Было выявлено три гомозиготные мутации гена ИФР-1. Эти мутации включают делецию 4 и 5 экзонов гена ИФР-1 и замещение одного нуклеотида (G → A), что приводит к замене остатка валина в положении 44 на метионин или остатка аргинина в положении 36 на глютамин соответственно. Эти мутации приводят к тяжелому дефициту экспрессии ИФР-1 или к выраженному снижению его сродства к ИФР-1Р. Выявлена мутация с заменой нуклеотидов T → A в экзоне 6 гена ИФР-1. У каждого из этих пациентов отмечались задержка внутриутробного роста, сниженный вес и рост при рождении, микроцефалия. В постнатальном периоде фиксировались отставание в росте, нарушения слуха и задержка умственного развития. При проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга этим пациентам были выявлены нормальные миелинизация и архитектура гиппокампа [34, 35, 36, 37, 38, 39, 40].

Известно 8 случаев гетерозиготной мутации в гене ИФР-1Р. Данные о людях, родившихся с мутациями, ведущими к отсутствию

экспрессии ИФР-1Р, не зафиксированы. Гетерозиготная мутация ИФР-1Р или моноаллельная ИФР-1Р экспрессия в результате делеции терминального сегмента 15Q приводят к снижению доступности ИФР-1Р и/или его аномальной функции, что сопровождается увеличением ИФР-1 в сыворотке крови. У пациентов с мутацией гена ИФР-1Р наблюдалась пренатальная и постнатальная задержка роста, микроцефалия, умственная отсталость легкой степени, нарушение обучения, изменение поведенческих характеристик [41, 42, 43, 44, 45]. Приведенные даные указывают на то, что ИФР-ИФР-1Р сигнализация играет ключевую роль в развитии ЦНС человека.

В дополнение к нейротрофическим эффектам, циркулирующий ИФР-1 оказывает влияние на когнитивную функцию. При исследовании ИФР-1 в сыворотке крови людей и на моделях животных показана корреляция между ИФР-1 уровнями и функцией мозга. Когнитивные нарушения были обратимыми при длительном системном введении ИФР-1. Эти результаты показывают, что нейротрофическое действие ИФР-1 осуществляется через глутаматергические синапсы в гиппокампе, оказывая влияние на обучение и память. Другие эффекты ИФР-1 на клетки головного мозга включают протекцию при клеточном повреждении, нейрогенез, ангиогенез, клиренс амилоида и др. [46].

Нейропротекция. Экзогенный ИФР-1 способствует выживанию нейронов *in vitro* и *in vivo*. В клетках головного мозга, включая нейроны, ИФР-1 ингибирует апоптоз, индуцированный различными стимулами, например, такими как гипоксия и эксцитотоксичность, участвует в регуляции кальция и увеличении экспрессии протоонкогена *c-fos* [47, 48]. Активация ИФР-1Р по PI3K-Akt и ras-raf-MEK-ERK путям после лиганд-индуцированной аутофосфориляции также приводит к ингибированию апоптоза и росту выживаемости клетки [49, 50].

В клинике ИФР-1 применяют для оценки соматотропной функции гипофиза (при диагностике нарушений роста), мониторинга лечения карликовости и акромегалии, оценки обменных процессов, контроля заместительного лечения гормоном роста [51, 52]. Появились преклинические результаты возможного применения ИФР-1 для лечения ишемического повреждения головного мозга [53].

Заключение

Таким образом, результаты исследований на клеточных культурах, клинических образцах, трансгенных моделях животных указывают на то, что ИФР-сигнализация играет важную роль в росте и развитии ЦНС. Нарушения в системе ИФР влияют на механизмы развития и функционирования различных структур головного мозга, что может способствовать развитию патологии ЦНС. Очевидно, что система ИФР, в частности ИФР-1, может рассматриваться в качестве терапевтической мишени при лечении нарушений развития и повреждений головного мозга, а также при различных неврологических заболеваниях.

Литература / References

1. D'Ercole AJ, Ye P, O'Kusky JR. Mutant mouse models of insulin-like growth factor actions in the central nervous system. Neuropeptides. 2002; 36(2-3):209-20.
2. Hwa V, Oh Y, Rosenfeld RG. The insulin-like growth factor-binding protein (IGFBP) superfamily. Endocr Rev. 1999; 20:761–87.
3. Froesch ER, Zapf J. Insulin-like growth factors and insulin: Comparative aspects. Diabetologia. 1985; 28(8):485–93.
4. Bloor CA, Knight RA, Kedia RK, Spiteri MA, Allen JT. Differential mRNA expression of insulin-like growth factor-1 splice variants in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med. 2001; 164(2):265-72.
5. Rietveld I, Janssen JA, van Rossum EF, Houwing-Duistermaat JJ, Rivadeneira F, Hofman A, Pols HA, van Duijn CM, Lamberts SW. A polymorphic CA repeat in the IGF-I gene is associated with gender-specific differences in body height, but has no effect on the secular trend in body height. Clin Endocrinol (Oxf). 2004; 61(2):195-203.
6. Sara VR, Carlsson-Skwirut C, Bergman T, Jornvall H, Roberts PJ, Crawford M, Hakansson LN, Civalero I, Nordberg A. Identification of Gly-Pro-Glu (GPE), the aminoterminal tripeptide of insulin-like growth

factor 1 which is truncated in brain, as a novel neuroactive peptide. Biochem Biophys Res Commun. 1989; 165:766–71.

7. Cacciatore I, Cornacchia C, Baldassarre L, Fornasari E, Mollica A, Stefanucci A, Pinnen F. GPE and GPE analogues as promising neuroprotective agents. Mini Rev Med Chem. 2012; 12(1):13-23.

8. Saura J, Curatolo L, Williams CE, Gatti S, Benatti L, Peeters C, Guan J, Dragunow M, Post C, Faull RL, Gluckman PD, Skinner SJ. Neuroprotective effects of Gly-Pro-Glu, the N-terminal tripeptide of IGF-1, in the hippocampus in vitro. Neuroreport. 1999; 10(1):161-4.

9. Bondy CA, Lee WH. Patterns of insulin-like growth factor and IGF receptor gene expression in the brain. Functional implications. Ann N Y Acad Sci. 1993; 692:33–43.

10. Bondy CA, Werner H, Roberts Jr CT, LeRoith D. Cellular pattern of type-I insulin-like growth factor receptor gene expression during maturation of the rat brain: comparison with insulin-like growth factors I and II. Neuroscience. 1992; 46:909–923.

11. Bondy CA, Werner H, Roberts Jr CT, LeRoith D. Cellular pattern of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and type I IGF receptor gene expression in early organogenesis: comparison with IGF-II gene expression. Mol Endocrinol. 1990; 4:1386–98.

12. Shemer J, Raizada MK, Masters BA, Ota A, LeRoith D. Insulin-like growth factor I receptors in neuronal and glial cells. Characterization and biological effects in primary culture. J Biol Chem. 1987; 262:7693–99.

13. Niblock MM, Brunso-Bechtold JK, Lynch CD, Ingram RL, McShane T, Sonntag WE. Distribution and levels of insulin-like growth factor I mRNA across the life span in the Brown Norway x Fischer 344 rat brain. Brain Research 1998; 804:79-86.

14. Russo VC, Gluckman PD, Feldman EL, Werther GA. The insulin-like growth factor system and its pleiotropic functions in brain. Endocr Rev. 2005; 26:916–943.

15. Sonntag WE, Lynch CD, Bennett SA, Khan AS, Thornton PL, Cooney PT. Alterations in insulin-like growth factor-1 gene and protein expression and type 1 insulin-like growth factor receptors in the brains of ageing rats. Neuroscience. 1999; 88:269-79.

16. Rovet JF, Ehrlich RM. The effect of hypoglycemic seizures on cognitive function in children with diabetes: A 7-year prospective study. J Pediatr. 1999; 134:503–6.

17. Cheng HL, Steinway ML, Russell JW, Carlson S, Madathil SK, Chen J, Feldman EL. GTPases and phosphatidylinositol 3-kinase are critical for insulin-like growth factor-I-mediated Schwann cell motility. J Biol Chem. 2000; 275:27197–204.

18. Russo VC, Kobayashi K, Najdovska S, Baker NL, Werther GA. Neuronal protection from glucose deprivation via modulation of glucose transport and inhibition of apoptosis: A role for the insulin-like growth factor system. Brain Res. 2004; 1009:40–53.

19. Verleysdonk S, Hirschner W, Wellard J, Rapp M, de los Angeles Garcia M, Nualart F, Hamprecht B. Regulation by insulin and insulin-like growth factor of 2-deoxyglucose uptake in primary ependymal cell cultures. Neurochem Res. 2004; 29:127–34.

20. Lopez-Fernandez J, Sanchez-franco F, Velasco B, Tolon RM, Pazos F, Cacicedo L. Growth hormone induces somatostatin and insulin-like growth factor I gene expression in the cerebral hemispheres of aging rats. Endocrinology. 1996; 137:4384-91.

21. Chang HC, Yang YR, Wang PS, Kuo CH, Wang RY. The neuroprotective effects of intramuscular insulin-like growth factor-I treatment in brainischemic rats. PLoS One. 2013; 8(5):e64015.

22. Pan W, Kastin AJ. Neuroendocrinology. Interactions of IGF-1 with the blood-brain barrier in vivo and in situ. 2000; 72(3):171-8.

23. Delafontaine P, Bernstein KE, Alexander RW. Growth hormone, IGF-1 and ageing. Insulin-like growth factor I gene expression in vascular cells. Hypertension. 1991; 17:693-9.

24. Hepler JE, Lund PK. Molecular biology of the insulin like growth factors. Relevance to nervous system function. Molecular Neurobiology 1990; 4:93-127.

25. Arsenijevic Y, Weiss S, Schneider B, Aebischer P. Insulin-like growth factor-I is necessary for neural stem cell proliferation and demonstrates distinct actions of epidermal growth factor and fibroblast growth factor-2. J Neurosci. 2001; 21:7194–202.

26. Hsieh J, Aimone JB, Kaspar BK, Kuwabara T, Nakashima K, Gage FH. IGF-I instructs multipotent adult neural progenitor cells to become oligodendrocytes. J Cell Biol. 2004; 164:111–22.

27. Jiang F, Frederick TJ, Wood TL. IGF-I synergizes with FGF-2 to stimulate oligodendrocyte progenitor entry into the cell cycle. Dev Biol. 2001; 232:414–23.

28. Arsenijevic Y, Weiss S. Insulin-like growth factor-I is a differentiation factor for postmitotic CNS stem cell-derived neuronal

precursors: distinct actions from those of brain-derived neurotrophic factor. J Neurosci. 1998; 18:2118–28.

29. Palmiter RD, Norstedt G, Gelinas RE, Hammer RE, Brinster RL. Metallothionein-human GH fusion genes stimulate growth of mice. Science. 1983; 222:809–14.

30. Mathews LS, Hammer RE, Behringer RR, D'Ercole AJ, Bell GI, Brinster RL, Palmiter RD. Growth enhancement of transgenic mice expressing human insulin-like growth factor I. Endocrinology. 1988; 123:2827–33.

31. Liu JP, Baker J, Perkins AS, Robertson EJ, Efstratiadis A. Mice carrying null mutations of the genes encoding insulin-like growth factor I (Igf-1) and type 1 IGF receptor (Igf1r). Cell. 1993; 75:59–72.

32. Camarero G, Avendano C, Fernandez-Moreno C, Villar A, Contreras J, de Pablo F, Pichel JG, Varela-Nieto I. Delayed inner ear maturation and neuronal loss in postnatal Igf-1-deficient mice. J Neurosci. 2001; 21:7630–41.

33. Cheng CM, Reinhardt RR, Lee WH, Joncas G, Patel SC, Bondy CA. Insulin-like growth factor 1 regulates developing brain glucose metabolism. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000; 97:10236–41.

34. Camacho-Hubner C, Woods KA, Miraki-Moud F, Hindmarsh PC, Clark AJ, Hansson Y, Johnston A, Baxter RC, Savage MO. Effects of recombinant human insulin-like growth factor I (IGF-I) therapy on the growth hormone-IGF system of a patient with a partial IGF-I gene deletion. J Clin Endocrinol Metab. 1999; 84:1611–1616.

35. Woods KA, Camacho-Hubner C, Barter D, Clark AJL, Savage MO. Insulin-like growth factor I gene deletion causing intrauterine growth retardation and severe short stature. Acta Paediatr. 1997; 86:39–45.

36. Denley A, Wang CC, Mcneil KA, Walenkamp MJ, van DH, Wit JM, Wallace JC, Norton RS, Karperien M, Forbes BE. Structural and functional characteristics of the Val44Met insulin-like growth factor I missense mutation: correlation with effects on growth and development. Mol Endocrinol. 2005; 19:711–21.

37. Walenkamp MJ, van der Kamp HJ, Pereira AM, Kant SG, van Duyvenvoorde HA, Kruithof MF, Breuning MH, Romijn JA, Karperien M, Wit JM. A variable degree of intrauterine and postnatal growth retardation in a family with a missense mutation in the insulin-like growth factor I receptor. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91:3062–70.

38. Netchine I, Azzi S, Houang M, Seurin D, Perin L, Ricort JM, Daubas C, Legay C, Mester J, Herich R, Godeau F, Le BY. Partial primary deficiency of insulin-like growth factor (IGF)-I activity associated with IGF1 mutation demonstrates its critical role in growth and brain development. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94:3913–21.

39. Walenkamp MJ, Karperien M, Pereira AM, Hilhorst-Hofstee Y, van DJ, Chen JW, Mohan S, Denley A, Forbes B, van Duyvenvoorde HA, van Thiel SW, Sluimers CA, Bax JJ, de Laat JA, Breuning MB, Romijn JA, Wit JM. Homozygous and heterozygous expression of a novel insulin-like growth factor-I mutation. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90:2855–64.

40. Bonapace G, Concolino D, Formicola S, Strisciuglio P. A novel mutation in a patient with insulin-like growth factor 1 (IGF1) deficiency. J Med Genet. 2003; 40:913–7.

41. Kawashima Y, Kanzaki S, Yang F, Kinoshita T, Hanaki K, Nagaishi J, Ohtsuka Y, Hisatome I,Ninomoya H, Nanba E, Fukushima T, Takahashi S. Mutation at cleavage site of insulin-like growth factor receptor in a short-stature child born with intrauterine growth retardation. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90:4679–87.

42. Kruis T, Klammt J, Galli-Tsinopoulou A, Wallborn T, Schlicke M, Muller E, Kratzsch J, Korner A, Odeh R, Kiess W, Pfaffle R. Heterozygous mutation within a kinase-conserved motif of the insulin-like growth factor I receptor causes intrauterine and postnatal growth retardation. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95:1137–42.

43. Raile K, Klammt J, Schneider A, Keller A, Laue S, Smith R, Pfaffle R, Kratzsch J, Keller E, Kiess W. Clinical and functional characteristics of the human Arg59Ter insulin-like growth factor I receptor (IGF1R) mutation: implications for a gene dosage effect of the human IGF1R. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91:2264–71.

44. Wallborn T, Wuller S, Klammt J, Kruis T, Kratzsch J, Schmidt G, Schlicke M, Muller E, van de Leur HS, Kiess W, Pfaffle R. A heterozygous mutation of the insulin-like growth factor-I receptor causes retention of the nascent protein in the endoplasmic reticulum and results in intrauterine and postnatal growth retardation. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95:2316–24.

45. Hammer E, Kutsche K, Haag F, Ullrich K, Sudbrak R, Willig RP, Braulke T, Kubler B. Mono-allelic expression of the IGF-I receptor does not affect IGF responses in human fibroblasts. Eur J Endocrinol. 2004; 151:521–9.

46. Licht CM, van Turenhout LC, Deijen JB, Koppes LL, van Mechelen W, Twisk JW, Drent ML. The Association between IGF-1 Polymorphisms, IGF-1 Serum Levels,

and Cognitive Functions in Healthy Adults: The Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. Int J Endocrinol. 2014; 2014:181327.

47. Clawson TF, Vannucci SJ, Wang GM, Seaman LB, Yang XL, Lee WH. Hypoxia-ischemia-induced apoptotic cell death correlates with IGF-I mRNA decrease in neonatal ratbrain. Biol Signals Recept. 1999; 8(4-5):281-93.

48. Fernandez AM, Garcia-Estrada J, Garcia-Segura LM, Torres-Aleman I. Insulin-like growth factor I modulates c-Fos induction and astrocytosis in response to neurotoxic insult. Neuroscience. 1997; 76(1):117-22.

49. Subramaniam S, Shahani N, Strelau J, Laliberte C, Brandt R, Kaplan D, Unsicker K. Insulin-like growth factor 1 inhibits extracellular signal-regulated kinase to promote neuronal survival via the phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase A/c-Raf pathway. J Neurosci. 2005; 25:2838–52.

50. Kooijman R. Regulation of apoptosis by insulin-like growth factor (IGF)-I. Cytokine Growth. Fact Rev. 2006; 17: 305–23.

51. Subbarayan SK, Fleseriu M, Gordon MB, Brzana JA, Kennedy L, Faiman C, Hatipoglu BA, Prayson RA, Delashaw JB, Weil RJ, Hamrahian AH. Serum IGF-1 in the diagnosis of acromegaly and the profile of patients with elevated IGF-1 but normal glucose-suppressed growth hormone. Endocr Pract. 2012; 18(6):817-25.

52. Isotton AL, Wender MC, Casagrande A, Rollin G, Czepielewski MA. Effects of oral and transdermal estrogen on IGF1, IGFBP3, IGFBP1, serum lipids, and glucose in patients with hypopituitarism during GH treatment: a randomized study. Eur J Endocrinol. 2012; 166(2):207-13.

53. Larpthaveesarp A, Ferriero DM, Gonzalez FF. Growth factors for the treatment of ischemic brain injury (growth factor treatment). Brain Sci. 2015; 5(2):165-77.

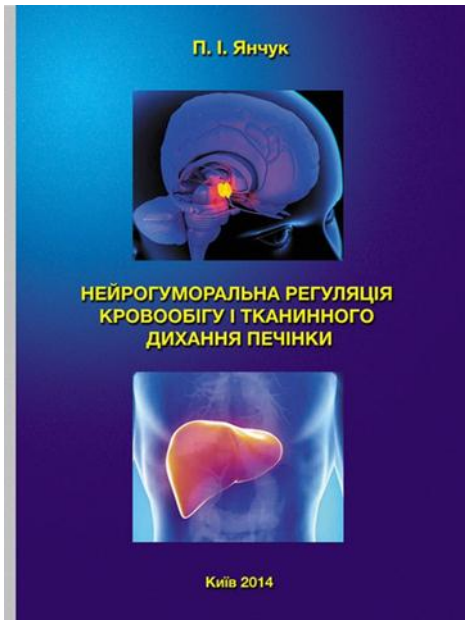
Дата надходження 2.06.15

РЕЦЕНЗІЯ

монографії П.І. Янчука

«Нейрогуморальна регуляція кровообігу і тканинного дихання печінки»

(Київ: «Вік принт», 2014. – 304 с.)



Печінка відіграє надзвичайно важливу роль у життєдіяльності організму завдяки багатьом функціям, які вона виконує. Реалізація усіх цих функцій та підтримання їх на оптимальному рівні можливі лише за умов належного постачання до гепатоцитів кисню і поживних речовин, що надходять до органа з кров'ю. З'ясування закономірностей нейро-гуморальної регуляції кровообігу і тканинного дихання печінки є надзвичайно важливим як в теоретичному, так і в практичному плані, що визначає актуальність даної роботи.

Перший розділ монографії присвячений аналізу сучасних наукових досягнень у вирішенні цієї проблеми. У ньому розглядається будова і функціонування кровоносного русла печінки. Звертається увага на особливості її кровопостачання, саморегуляцію кровотоку в ній та стан кисневого гомеостазу залози, пов'язаний з обмінними процесами, при яких змінюється рівень споживання кисню гепатоцитами.

Слід відзначити розділ монографії, у якому детально описані методи експериментальних досліджень, використані автором, і які можуть бути корисними науковцям при проведенні власних дослідів. Зокрема, це такі методи, як введення електродів у структури гіпоталамуса та довгастого мозку за допомогою стереотаксу, способи і параметри подразнення досліджуваних церебральних структур та нервів печінки, реєстрація показників кровообігу печінки і черевних органів, вимірювання напруження кисню в залозі та визначення швидкості споживання кисню органом, фармакологічні та хірургічні методи виключення іннервації печінки, функціонування залоз внутрішньої секреції та блокади різних груп рецепторів. Подані декілька методик відтворення експериментальних моделей портальної гіпертензії у піддослідних щурів та собак. Хочу підкреслити, що частину описаних методів досліджень розробив і запатентував сам автор, на що є посилання в списку літератури.

У третьому розділі монографії поряд з аналізом наукової літератури подані результати власних досліджень автора, особливе місце в яких належить з'ясуванню ролі гіпоталамуса у центральній нервовій регуляції гемодинаміки печінки та споживання нею кисню. Результати його досліджень свідчать про те, що електричне подразнення медіальних структур середнього і заднього гіпоталамуса активує дихання гепатоцитів поряд із зменшенням кровопостачання печінки та надходження до неї кисню, рівень у ній pO_2 при цьому знижується. Активація симпатогальмівної зони зменшує інтенсивність споживання кисню печінкою, зменшуючи одночасно її кровопостачання і надходження O_2 до органу та майже не змінюючи в ній рівень pO_2. Електростимуляція супраоптичного і латерального гіпоталамічного ядер не впливає на дихання печінки, але зміщує рівень pO_2 в ній за рахунок змін кровопостачання. Нейронні структури довгастого мозку поряд із диференційованим впливом на системний артеріальний тиск значно менше, порівняно з гіпоталамусом, діють на печінкову гемодинаміку і її кисневий баланс. Автор монографії робить важливий висновок про те, що гіпоталамус зумовлює специфічний і диференційований вплив на

кровопостачання і дихання печінки у тісному зв'язку з регуляцією діяльності органів шлунково-кишкового тракту та інших систем організму у ході реалізації здійснюваних ним гомеостатичних реакцій. Довгастий мозок діє на кровообіг і дихання печінки лише в тій мірі, у якій це необхідно для реалізації реакцій по стабілізації системної гемодинаміки і кисневого гомеостазу організму. Щодо симпатичних нервів печінки, то їх електростимуляція зумовлює зменшення споживання кисню печінкою і лише в третині випадків - його зростання; напрямок реакцій pO_2 в залозі протилежний до змін споживання O_2. Надходження кисню до залози при цьому лише зменшується внаслідок звуження її кровоносних судин. Активація парасимпатичних нервів не бере участі у регуляції тонусу кровоносних судин печінки.

Велику увагу автор приділяє участі гуморальних чинників у регуляції кровопостачання і тканинного дихання печінки, що викладено в четвертому розділі монографії. Показано, що гормони гіпофіза здійснюють специфічний і диференційований вплив на функціонування печінки. Тривала дія гормонів гіпофіза кортикотропіну і тиреотропіну призводить до розширення судин брижі і печінки та збільшення кровотоку в останній. Активність дихання залози при цьому змінюється в залежності від його вихідного рівня. Здійснюються ці зміни із залученням посередників та шляхом каскадної взаємодії гормонів. Як вважає автор, запуск гіпоталамусом таких тривалих гуморальних впливів на функціонування печінки є фізіологічно доцільним, тому що він спрямований на оптимальне забезпечення печінки киснем і поживними речовинами під час генералізованих реакцій організму, пов'язаних із тривалим зростанням обмінних процесів в залозі.

У подальшому в монографії представлені результати тривалої дії пептидних гормонів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) на кровообіг та кисневий гомеостаз печінки. . Гормони ШКТ зумовлюють короткочасні та тривалі зрушення кровообігу в залозі. Напрямок тривалих змін залежить від функціонального стану судин печінки і черевних органів. Пентагастрин і холецистокінін переважно збільшують кровотік у ворітній вені, секретин - кровотік у печінковій артерії, субстанція Р зумовлює його зменшення. Спрямованість реакцій дихання печінки також залежить від її функціонального стану. Пентагастрин, секретин і субстанція Р переважно стимулюють споживання O_2 залозою, а холецистокінін і ВІП - його пригнічують. У реакціях печінки на пентагастрин і секретин підтримання її кисневого балансу забезпечується змінами постачання O_2 з артеріальною кров'ю, а при дії холецистокініну і ВІП провідну роль у підтриманні дихання органа відіграє процес екстракції O_2 із крові. Автор вказує на можливість участі саморегуляторних і рефлекторних механізмів в реакціях печінкового кровообігу на дію цих пептидів. Показана можливість різних шляхів корекції постачання функціональних елементів печінки киснем при зміні його споживання під впливом пептидів ШКТ.

П.І. Янчук вказує на те, що структури ЦНС і в першу чергу гіпоталамус, активуючи ренін-ангіотензинову систему, також здійснюють свій вплив на діяльність різних органів і систем, у тому числі й печінки. Так, ангіотензин-ІІ викликає звуження судин брижі, артеріальних та ворітних судин печінки, що призводить до зменшення постачання до неї кисню, і в одночас пригнічує споживання кисню органом. Безумовно такий вплив ангіотензину-ІІ є щадним по відношенню до гепатоцитів.

Важливу роль у регуляції окислювального метаболізму в печінці та її кровообігу відіграють катехоламіни. Адреналін підвищує споживання кисню залозою на тлі короткочасного і різкого зменшення постачання до неї артеріальної і ворітної крові, яке змінюється на більш тривале зростання артеріального кровотоку; напруження кисню в органі при цьому зменшується. Норадреналін пригнічує тканинне дихання в залозі, яке відбувається на фоні аналогічних змін її кровопостачання і рівня pO_2 в ній. Автор робить висновок про те, що катехоламіни при дії на організм стресорних факторів за ситуацій, які вимагають великого фізичного і розумового навантаження, активно продукуються надниркoвими залозами та симпатичною нервовою системою. Адреналін справляє на судини печінки і гепатоцити дію, аналогічну впливу медіальних структур середнього і заднього гіпоталамуса, в яких розташований центр "захисних реакцій". Це супроводжується звуженням судин органів травлення, у тому числі й печінки, в результаті чого зменшується печінковий кровотік, а депонована в органі кров активно надходить до системного кровоносного русла. Ці зміни кровотоку спрямовані на перерозподіл його на користь скелетних м'язів, серця, мозку,

активність яких під час стресових реакцій зростає. Поряд з цим відбувається активація процесів окислювального метаболізму в печінці, яка пов'язана із посиленням за даних умов процесів глікогенолізу-глюконеогенезу в ній і спрямована на підтримання гомеостазу організму.

Провівши ретельний порівняльний аналіз, П.І. Янчук робить висновок про те, що найістотніший вплив на печінковий кровообіг чинять медіальні структури середнього та заднього гіпоталамуса, катехоламіни, ангіотензин-ІІ і вазопресин, дія яких спрямована на перерозподіл кровотоку за екстремальних умов на користь органів, що беруть активну участь у емоційно-поведінкових реакціях. Найбільші зміни тканинного дихання печінки викликають секретин, холецистокінін, субстанція Р і кортикотропін, які беруть активну участь у гомеостатичних реакціях.

У п'ятому (останньому) розділі монографії представлені зміни кровообігу в печінці при її патології, зокрема при такому тяжкому захворюванні як портальна гіпертензія. Встановлено, що хронічне подразнення медіальних структур гіпоталамуса може призводити до розвитку внутрішньопечінкової форми портальної гіпертензії. Автором були відтворені три моделі експериментальної портальної гіпертензії: нітрозоамінова, натрій-йодна і чотирихлорвуглецева. Як з'ясувалось, натрій-йодна модель найбільше відповідає ідіопатичним формам портальної гіпертензії у людини. У подальшому, в умовах хронічних дослідів на собаках, використовуючи цю модель, авторові удалося розробити спосіб фармакотерапії портальної гіпертензії, що призводить до нормалізації ворітного тиску та поступового відновлення морфологічної структури печінки.

На основі отриманих експериментальних результатів Янчуком П.І. запропонована принципово нова концепція про координаторну і провідну роль гіпоталамуса у нейрогуморальній регуляції кровопостачання і дихання печінки: завдяки диференційованим впливам на функціональні елементи залози він змінює нервовим шляхом (терміново), або ж із залученням гормонів (впродовж тривалого часу) її кисневий баланс і кровопостачання під час реалізації гомеостатичних і поведінкових реакцій організму.

Завершуючи свою рецензію даної монографії, хочу ще раз підкреслити як великий обсяг та трудомісткість проведених автором досліджень, так і надзвичайну важливість отриманих результатів та їх всебічний науковий аналіз. Слід відзначити й високий методичний рівень роботи. Результати досліджень П.І. Янчука, що представлені у монографії, доповідались ним на багатьох Міжнародних наукових симпозіумах та опубліковані як у вітчизняних, так і в зарубіжних провідних наукових виданнях, на що вказують посилання літератури.

Монографія має чітку логічну послідовність, текст її написаний грамотно і відносно легко сприймається читачем. Вона добре ілюстрована якісними і оригінальними рисунками.

Підсумовуючи вищевикладене, хочу зазначити, що прорецензована мною монографія «Нейрогуморальна регуляція кровообігу і тканинного дихання печінки», автором якої є д.б.н., проф. П.І. Янчук, це фундаментальна наукова праця, яка може бути цікавою та корисною фізіологам, патофізіологам та лікарям.

ЯНЧУК Петро Іванович – фізіолог, доктор біологічних наук, старший науковий співробітник, завідувач відділу фізіології кровообігу НДІ фізіології імені академіка Петра Богача, професор кафедри фізіології людини і тварин (за сумісництвом) ННЦ «Інститут біології» Київського національного університету імені Тараса Шевченка.

У коло наукових інтересів входить дослідження механізмів нейрогуморальної регуляції діяльності серцево-судинної, дихальної та травної систем.

Створив нову концепцію про те, що гіпоталамус відіграє провідну і координуючу роль у нейрогуморальній регуляції кровопостачання і тканинного дихання органів шлунково-кишкового тракту, зокрема печінки: завдяки диференційованим впливам на функціональні елементи органа він змінює нервовим шляхом (терміново), або ж із залученням гормонів (впродовж тривалого часу) його кровопостачання і тканинне дихання під час реалізації гомеостатичних і поведінкових реакцій організму.

У науковому доробку П.І. Янчука понад 260 наукових і навчально-методичних праць, у тому числі три авторських свідоцтва на винахід та 2 патенти. Автор спецкурсів "Фізіологія регіонарного кровообігу" та "Фізіологія кризових станів організму людини".

Запрошувався і отримував гранти для участі у роботі Міжнародних наукових форумів, що відбувались у Японії, Німеччині, Швейцарії.

Є членом Вченої ради ННЦ «Інститут біології» та спеціалізованих рад Д 26.001.38 при КНУ і Д 26.198.01 при Інституті фізіології ім О.О. Богомольця НАН України по захисту докторських і кандидатських дисертацій.

Р.І. ЯНЧІЙ
Завідувач відділу імунофізіології
Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України,
доктор біологічних наук, професор

Нобелівські лауреати 2015

5 жовтня було оголошено імена лауреатів Нобелівської премії в галузі біології та медицини за 2015 рік. Половину премії отримали Вільям Кемпбелл та Сатосі Омура за дослідження в галузі лікування гельмінтозів. Другу половину присуджено Юю Ту за відкриття нових методів лікування малярії.

Лауреати Нобелівської премії з фізіології та медицини 2015 року. *Зліва направо*: Вільям Кемпбелл (William C. Campbell), Сатосі Омура (Satoshi Ōmura) та Юю Ту (Youyou Tu)

Сатосі Омура, Віильям Кемпбелл та івермектин

Вільяма Кемпбелл та Сатосі Омуру було номіновано на Нобелівську премію за створення та впровадження нового протиглистного препарату івермектину, який за своєю природою є макроциклічним лактоном, або макролідом.

У 70-х роках XX сторіччя Сатосі Омура вивчав антигельмінтну активність мікроорганізмів в Інституті Кітасато в Токіо. Дослідження були зосереджені на грунтових актиноміцетах. Виділені культури з антигельмінтною активністю передавали до іншої дослідницької групи, яку очолював Кемпбелл. Ця група займалася виділенням виділенням власне активних речовин та перевіркою їх протигельмінтної активності та токсичності. Найперспективнішим виявився штам *Streptomyces avermitili* , який було виділено лише з одного зразка грунту в Японії і більше ніде в світі не знайдено. Виділена з нього речовина – авермектин - мала високу протигельмінтну активність та низьку токсичність. Подальші дослідження було спрямовано на встановлення ключової сполуки, яка зумовлювала її ефективність. Вони допомогли створити препарат івермектин – синтетичну похідну авермектину зі значно вищою ефективністю.

Івермектин специфічно блокує глутамат-залежні хлоридні канали у нематод та членистоногих, що зумовлює його ефективність як проти ендо- так і ектопаразитів. У ссавців івермектин має слабку спорідненість до малочисельних відповідних рецепторів та не проходить крізь гематоенцефалічний бар’єр, тому для них він нешкідливий.

Впровадження програм з випуску і застосування івермектину дозволило вилікувати практично всіх хворих на річкову сліпоту – масове гельмінтозне захворювання в тропіках, яке до тих пір було невиліковним.

Юю Ту та артемізинін

Нобелівську премію китайській дослідниці Юю Ту було присуджено «за відкриття нових методів лікування малярії».

Юю Ту почала свої дослідження у 60-і роки XX сторіччя, коли постала проблема резистентності малярійного плазмодія до хлорохіну. Вона працювала в Інституті традиційної медицини в Пекіні над пошуком рослин з антималярійною дією та виділенням активної речовини. Після більш як двох тисяч спроб було знайдено рослину з високою активністю - *Artemisia annua*. Пізніше вдалося виділити активну речовину – артемізинін.

На жаль, світова спільнота дізналася про цей препарат лише на початку 80-х. коли було опубліковано статті англійською мовою. В подальшому було синтезовано більш стабільне та ефективне похідне – дигідроартемізинін. А за 20 років артемізинін було прийнято як основний засіб лікування малярії.

Премії
імені видатних учених України
Національної академії наук України

З метою відзначення вчених, які опублікували найкращі наукові праці, здійснили винаходи та відкриття, що мають важливе значення для розвитку науки та економіки України, Національна академія наук України щорічно присуджує премії імені видатних учених України.

За результатами конкурсу 2014 року лауреати премій затверджені 25 лютого 2015 року постановою Президії НАН України №44.

Премія імені І.І.Мечнікова за видатні роботи в галузі мікробіології, імунології та геронтології присуджена:

Сибірному Андрію Андрійовичу – академіку НАН України, директору Інституту біології клітини НАН України

– за серію робіт «Молекулярна генетика та біотехнологія мікроорганізмів».

Премія імені Р.Є.Кавецького за видатні наукові роботи в галузі експериментальної онкології присуджена:

Чехуну Василю Федоровичу – академіку НАН України, директору Інституту експериментальної патології,онкології і радіобіології ім. Р.Є.Кавецького,

Лук'яновій Наталії Юріївні – кандидату біологічних наук, старшому науковому співробітнику Інституту експериментальної патології,онкології і радіобіології ім. Р.Є.Кавецького,

Тодору Ігорю Миколайовичу – кандидату біологічних наук, старшому науковому співробітнику Інституту експериментальної патології,онкології і радіобіології ім. Р.Є.Кавецького

– за цикл робіт «Механізми розвитку та шляхи подолання медикаментозної резистентності злоякісних клітин».

Премія імені М.Д.Стражеска за видатні роботи в галузі лікування внутрішніх хвороб, кардіології присуджена:

Коваленку Володимиру Миколайовичу – академіку НАМН України, директору Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д.Стражеска» НАМН України,

Свіщенко Євгенії Петрівні – доктору медичних наук, керівнику відділу Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.ДСтражеска» НАМН України,

Сіренку Юрію Миколайовичу – доктору медичних наук, керівнику відділу Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.ДСтражеска» НАМН України

– за серію праць «Лікування артеріальної гіпертензії».

Премія імені В.Ю.Чаговця за особливо вагомі досягнення в галузі фундаментальної і прикладної фізіології присуджена:

Кундієву Юрію Іллічу – академіку НАН України, директору Державної установи «Інститут медицини праці НАМН України»,

Кальнишу Валентину Володимировичу – доктору біологічних наук, керівнику лабораторії Державної установи «Інститут медицини праці НАМН України»,

Чернюку Володимиру Івановичу – члену-кореспонденту НАМН України, заступнику директора Державної установи «Інститут медицини праці НАМН України»

– за серію робіт «Фізіологія операторської праці»

Вітаємо лауреатів!

anniversarium

Олег Олександрович Кришталь

Я уже долго пишу этот текст, но еще дольше мучаюсь с парадоксом глупости наших суждений в сравнении со сложностью нашего устройства.
Иногда мне кажется, что парадокс не столь уж очевиден, так как мы очень поумнели. Но соприкосновение с действительностью оставляет только ту надежду, что всё растущая наша взаимосвязанность приближает время, когда из отдельных Глупостей возникнет коллективный Разум, так что судьба и качество отдельных Я не столь уже важны.

Олег Крышталь, «К ПЕНИЮ ПТИЦ»

5 липня 2015 року виповнюється 70 років з дня народження видатного українського вченого-біофізика і нейрофізіолога, директора Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, академіка НАН України, доктора біологічних наук, професора О.О. Кришталя.

Олег Олександрович народився в 1945 р. у Києві в родині науковця-біолога Олександра Пилиповича Кришталя – професора, завідувача кафедри фізіології безхребетних Київського державного університету ім. Т. Г. Шевченка. Після закінчення в 1968 р. фізичного факультету КДУ за фахом «молекулярна фізика» Олег Олександрович з 1970 р. працює в Інституті фізіології ім. О. О. Богомольця, де захистив кандидатську (1971) і докторську (1981) дисертації зі спеціальності «біофізика». З 1982 р. О.О. Кришталь завідує відділом фізико-хімічної біології клітинних мембран. У 1983 р. одержав звання професора, потому був обраний членом-кореспондентом АН УРСР (1985) та РАН (1987), з 1990 р. – член Європейської академії (Лондон), з 1997 р. – дійсний член Національної академії наук України. У 2010 р. академік О.О. Кришталь очолив Інститут фізіології та Міжнародний центр молекулярної фізіології НАН України.

З 1985 року, коли вчений виявив два фундаментально нових рецептора в нервових клітинах, він займається вивченням механізмів іонної проникності каналів, локалізованих на мембрані сенсорних нервових клітин. Під його керівництвом здійснюються дослідження фізико-хімічних і фармакологічних властивостей цих механізмів із застосуванням низки нових методів. Олег Олександрович є співавтором наукового відкриття – явища вибіркової провідності мембрани соми нервових клітин.

Результати наукового пошуку академіка О.О. Кришталя узагальнені у більш як 300 публікаціях у міжнародних та вітчизняних журналах. Олег Кришталь є одним з найвідоміших і найбільш цитованих українських вчених у світі. У різні роки він працював як запрошений професор в університеті Кюсю (Японія), Гарвардському (США), Мадридському університеті Комплутенсе (Іспанія) та університеті Пенсильванії (США).

Багато часу вчений приділяє підготовці молодих фахівців різних рівнів: дипломників вищих навчальних закладів, аспірантів, докторів. Під його керівництвом захищено понад 20 кандидатських і докторських дисертацій.

Олег Кришталь – член редакційної ради журналу «Нейрофізіологія», входить до редакційних колегій міжнародних наукових періодичних видань: «European Jornal of Neuroscience», «Neuroscience», «Autonomic Neuroscience», «Purinergic Signalling», «Frontiers in Neuroscience», «East European Journal of Biology», «Physiological Rewiews». О.О. Кришталь – Президент в Українському науковому клубі, з 2005 р. є Президентом Української національної спілки з нейронаук, З 2010 р. – Президентом Українського Фізіологічного Товариства ім. П.Г. Костюка.

Наукові здобутки вченого відзначено багатьма нагородами. Він є лауреатом Державної премії СРСР (1983), Державної премії України у галузі науки і техніки (2003), Премії НАН України імені О.О. Богомольця (2012) за цикл праць «Фізіологія та патологія аферентних систем мозку: розкриття механізмів та розробка новітніх методів медичної корекції» (у співавторстві), Премії НАН України імені П.Г. Костюка (2013) за цикл праць «Іонні канали плазматичної мембрани» (у співавторстві), заслуженим діячем науки і техніки України.

Однак науковий пошук не вичерпує творчого покликання особистості вченого. Олег Кришталь є знаним письменником, автором літературно-філософських творів «Гомункулус» ("Нева", 1995, золота медаль журналу за кращий роман року; 2000 року роман видано у перекладі у Франції під назвою "Moi et Mon Double"), роману-есе "К пению птиц" ("Борей Арт", 2001; фрагмент під назвою "Даже молча мы кричим" опубліковано у журналі "Октябрь").

Фото Руслана Канюки, "День"
http://www.day.kiev.ua/ru/video/akademik-oleg-kryshtal-o-mozge-cheloveka-ukrainskoy-nauke-i-mirovom-razume

Багато уваги Олег Кришталь приділяє науковим дискусіям, дослідженню ментальності українського та світового соціуму, розумінню функціонування мозку, свідомості, інтелекту та його ролі в «повноцінному житті нації», тому що без такого він не уявляє свого власного буття…

Щиро вітаємо ювіляра!

in memoriam

Олексій Олексійович Мойбенко

07.10.1931 - 08.05.2015

8 травня 2015 року пішов з життя видатний вчений-патофізіолог, академік НАН України, професор, доктор медичних наук, лауреат Державної премії України (1996, 2003), премії ім. О.О. Богомольця НАН України (1994), премії ім. М.Д. Стражеска НАМН України (2008), президент Наукового товариства патофізіологів України, член ради Міжнародного товариства патофізіологів, завідувач відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України Олексій Олексійович Мойбенко.

Академік О.О. Мойбенко пройшов 60-річний шлях вченого, дослідника-новатора і організатора науки. Олексій Олексійович народився 7 жовтня 1931 року в м. Ростові-на-Дону в родині лікарів і гідно продовжив родинну медичну династію. Перше знайомство з лікарською працею підліток дістав в роки війни під час перебування в евакуації в Середній Азії, де він виїздив на виклики разом з матір'ю, епідеміологом-інфекціоністом. Після закінчення війни сім'я переїхала до Києва, куди був переведений його батько, кадровий військовий лікар-токсиколог. У 1949 році Олексій закінчив середню школу з золотою медаллю і вступив до Київського медичного інституту. По завершенні 4-го курсу студент був мобілізований до лав Радянської армії та переведений на військово-

медичний факультет Куйбишевського медичного інституту, який закінчив у 1955 році, отримавши золоту медаль і диплом з відзнакою. З 1956 року Олексій Олексійович розпочав наукову та лікарську діяльність, працюючи науковим співробітником відділу патофізіології та лікарем-анестезіологом відділу клінічної хірургії Інституту клінічної медицини ім. М.Д. Стражеска.

У 1964 році О.О. Мойбенко захистив кандидатську дисертацію на тему «Гемодинамічні відносини між великим та малим колами кровообігу при гострій артеріальній гіпертензії», в якій було охарактеризовано адренергічні реакції легеневих судин і зміни легеневого кровообігу при гіпертензіях гуморального та нейрогенного походження, визначено відмінності регуляції судинного тонусу артеріальних судин великого та малого кіл кровообігу. В 1964 році він був зарахований за конкурсом до Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця АН УРСР, в якому працював протягом 51 року.

Свою наукову діяльність в інституті молодий науковець розпочав у відділі біофізики кровообігу. У 1964-1966 рр. відділом керував учень академіка М.М. Горєва к.мед.н. М.А. Кондратович, а з 1966 по 1972 виконувати обов'язки завідувача відділу було довірено молодому кандидату медичних наук О.О. Мойбенку, консультативну допомогу йому надавали академік М.М. Горєв та доктор медичних наук, в подальшому – академік НАНУ М.Ф. Шуба. Основним напрямком роботи відділу були дослідження біофізичних властивостей кровоносних судин, зокрема, їх розтяжності в різних регіонах артеріального судинного русла. За допомогою оригінальної установки для порівняння реакцій судин при перфузії їх з постійним об'ємом крові (метод резистографії) та постійним тиском перфузії були отримані нові дані про жорсткість та розтяжність судин різних ділянок судинного русла в дослідах in vivo, а також розподіл кровотоку в регіональні судинні ділянки при змінах системного артеріального тиску.

В період 1964-1974 рр. були проведені фундаментальні дослідження по регуляції мозкового та коронарного кровообігу. За допомогою розроблених спеціальних методів досліджень цих найважливіших, але важкодоступних ділянок судинного русла, зокрема, ізоляції та автоперфузії артеріального судинного русла мозку, катетеризації й автоперфузії коронарного судинного русла у тварин без відкриття грудної порожнини та збереженні природнього дихання, штучного кровообігу та гемодинамічної ізоляції, роздільної перфузії ізольованого in situ серця та судинного русла було встановлено принципово нові відомості про роль рефлексогенного поля серця в рефлекторній регуляції кровообігу. На основі отриманих результатів О.О. Мойбенком було захищено докторську дисертацію "Роль рецепторного поля серця в регуляції кровообігу" (1973), присвячену питанням регуляції кровообігу в нормальних і патологічних умовах. В цій ґрунтовній науковій праці було вперше встановлено, що кардіогенні депресорні рефлекси з зони лівого шлуночка виникають не тільки у відповідь на розтягнення цієї порожнини серця, але й при змінах скорочувальної активності міокарду лівого шлуночка. Превентивне рефлекторне розширення судин, спрямоване на підготовку судинного русла до входу в нього підвищеної кількості крові в результаті підсилення роботи серця, розглядалося як перша ланка процесів адаптації системи кровообігу в стресових ситуаціях, яка передувала аналогічній більш потужній реакції з артеріальних барорецепторів і по своїй інтенсивності не поступалася вазомоторним рефлексам з каротидних синусів. Ці дані були опубліковані в низці фундаментальних статей і монографії О.О. Мойбенка "Кардиогенные рефлексы и их роль в регуляции кровообращения" (1979).

З 1972 року Олексій Олексійович очолив відділ експериментальної кардіології. Поряд з дослідженням рефлекторної й гуморальної регуляції кровообігу в нормальних і патологічних умовах, іншим важливим напрямком наукової діяльності професора О.О. Мойбенка цього періоду стало вивчення механізмів ішемічних та імуногенних порушень серцево-судинної системи. Під його керівництвом було розроблено нову модель імунного (цитотоксичного та анафілактичного) локального ураження серця (імуногенний інфаркт міокарда лівого шлуночка серця). В результаті грунтовних досліджень були визначені основні механізми цієї патології, в тому числі, ушкодження клітинних мембран з порушенням йонотранспортних процесів та деградацією фосфоліпідного бішару, активація ліпоксигеназного та циклооксигеназного шляхів метаболізму арахідонової кислоти з посиленим утворенням простаноїдів і

лейкотрієнів, а також визначено роль останніх в реалізації коронароконстрикторних реакцій та розширенні периферичних, особливо венозних, судин як основну причину

імуногенного шоку, вперше доведено можливість корекції цього патологічного стану за допомогою блокаторів метаболізму арахідонової кислоти. Результатом цього напрямку наукової роботи є дві монографії О.О. Мойбенка "Цитотоксичні ураження серця та кардіогенний шок" (1975 р., співавтори – Г.М. Бутенко, М.М. Повжитков) та "Імуногенні порушення діяльності серцево-судинної системи" (1992 р., співавтор – В.Ф. Сагач).

Наступний етап досліджень О.О.Мойбенка у 90-х роках минулого сторіччя та на початку 2000-х років був присвячений визначенню ролі системи оксиду азоту в регуляції серцевих рефлексів та коронарного кровобігу при ішемії-реперфузії міокарда. Вперше було встановлено визначальну роль NO в кардіогенних депресорних рефлексах на відміну від рефлексів з артеріальних барорецепторних зон в нормі та при гострій регіонарній ішемії та інфаркті міокарду. Виявлено, що дилятація коронарних судин неішемізованих ділянок серця опосередкована оксидом азоту, охарактеризовано основні ланки NO-залежної регуляції при ішемії-реперфузії міокарда в дослідах in vivo, а також in vitro на ізольованому серці експериментальних тварин та тканинних препаратах. На сукупній основі цих та попередніх досліджень міжгалузева наукова група з представників патофізіологічних, фармакологічних і хіміко-фармацевтичних, а також клініко-кардіологічних напрямків (О.О. Мойбенко, М.А. Мохорт, Н.П. Максютина, А.С. Шаламай, О.М. Пархоменко) успішно розробила та в подальшому впровадила у виробництво і клінічне застосування кардіопротекторний препарат корвітин.

За визначну наукову діяльність професор О.О.Мойбенко у 1988 р був обраний членом-кореспондентом, а в 1991 р. дійсним членом Національної академії наук України за спеціальністю «патофізіологія, імунологія».

Останні плідні роки своєї наукової діяльності академік О.О. Мойбенко присвятив найсучаснішому напрямку патофізіологічної науки, створивши українську школу молекулярної патофізіології. Його наукові інтереси зосередилися на з'ясуванні генетичних механізмів регуляції діяльності серцево-судинної системи в експериментальних і клінічних умовах. З 2000 р. О.О.Мойбенко заснував у своєму відділі молекулярну лабораторію, а з 2002 р. – генетичну лабораторію, впровадивши в наукову тематику відділу найсучасніші методи визначення експресії білків, мРНК, мікроРНК, генетичних поліморфізмів, методи РНК-інтерференції тощо. Під його керівництвом

наукові дослідження було спрямовано на визначення ролі генетичних факторів в патогенезі таких розповсюджених

захворювань як гострий коронарний синдром і інфаркт міокарда, атеросклероз та гіпертонічна хвороба, ішемічні ураження мозку. Були виявлені особливості поліморфізму генів ендотеліальної синтази оксиду азоту та ангіотензинперетворювального ферменту в українській популяції, які можуть визначати досить широке поширення цих хвороб в Україні. Розроблювалися методи активації протекторних генів за допомогою пре- та посткондиціювання, підходи до генетичних методів терапії серцево-судинних захворювань, зокрема пригнічення («нокдауну») за допомогою мікроРНК активності гену 5-ліпоксигенази. Новий науковий напрямок роботи відділу послугував підгрунтям розробки О.О. Мойбенком концепції ендогенної кардіопротекції, яка була успішно інтегрована в клінічну патофізіологію і кардіологію та висвітлена у монографії "Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца" (2008 р., співавтори В.Є. Досенко, О.М. Пархоменко та ін.). З огляду на кардинально новий напрямок наукових розробок, академік О.О. Мойбенко у 2007 році реформував очолюваний ним підрозділ у відділ загальної та молекулярної патофізіології, незмінним керівником якого залишався протягом останніх років свого життя.

В генетичній лабораторії відділу

Разом з тим, багато уваги О.О.Мойбенко продовжував приділяти дослідженню патогенезу та експериментальної терапії інфаркту міокарда. Цілеспрямоване вивчення мембранозалежних механізмів кардіопротекції в рамках концепції ендогенних механізмів захисту серця від ішемічних та реперфузійних ушкоджень дозволило йому продовжувати успішну розробку методів фармакологічної корекції серцево-судинної патології. Незважаючи на успішне впровадження раніше створеного препарату корвітину в клінічну практику у хворих з гострим інфарктом міокарда та порушеннями мозкового кровообігу, розширено дослідження його протекторних ефектів на інших моделях патологічних процесів. Досліджено захисні ефекти новоствореного біофлавоноїдного препарату квертину, встановлено нові ефекти препаратів омега-3 поліненасичених жирних кислот. Проведено доклінічні дослідження розроблених вітчизняних кардіопротекторних засобів нової генерації – стимуляторів АТФ-залежних калієвих каналів мембран (флокалін). Результати цих робіт представлено в значному доробку наукових статей і монографії «Биофлавоноиды как органопротекторы (кверцетин, корвитин, квертин)» (2012, співавтори Н.П. Максютіна, М.А. Мохорт та ін.).

Обговорення результатів експериментів

Завдяки винятковому дару наукового передбачення, ґрунтовним і багатоплановим фундаментальним та прикладним дослідженням, новаторським науковим розробкам міжнародного рівня, О.О. Мойбенко протягом багатьох десятиліть залишався визнаним лідером наукових досліджень у галузі патофізіології серцево-судинної системи та експериментальної кардіології в Україні та за її межами. За роки наукових досліджень академік О.О. Мойбенко заснував школу експериментальної кардіології та молекулярної патофізіології, підготувавши плеяду висококваліфікованих наукових кадрів (7 докторів та 28 кандидатів наук). Олексій Олексійович є автором 450 наукових праць, 6 монографій, 10 патентів на винаходи України та Росії, лауреатом премії ім. О.О. Богомольця НАН України (1994), Державної премії України в галузі науки і техніки (1996, 2003), премії ім. М.Д. Стражеска НАН України (2008).

О.О.Мойбенко серед колег та учнів

Активна громадська робота була іншим значущим напрямком діяльності академіка О.О. Мойбенка. Протягом 1992-2015 років він був беззмінним президентом Наукового

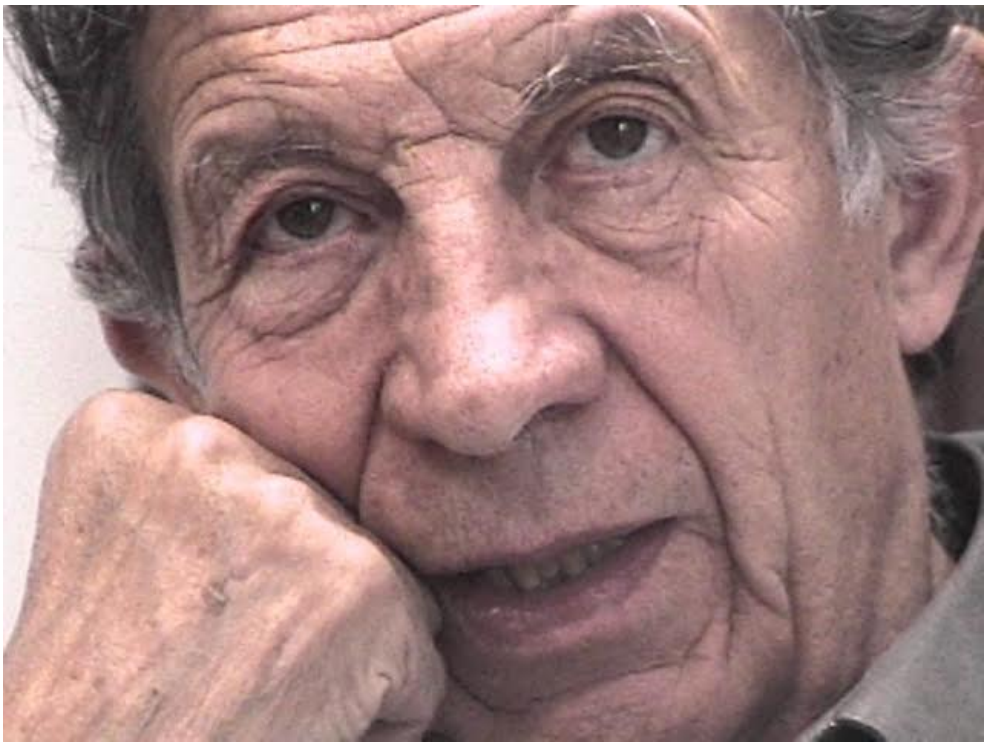
товариства патофізіологів України, членом Ради Міжнародного товариства патофізіологів, організатором п'яти Конгресів (1996, 2000, 2004, 2008, 2012 рр.) та 5 пленумів (1994, 1998, 2002, 2006, 2010 рр.) Наукового товариства патофізіологів України, двох Всесоюзних симпозіумів "Фізіологія та патофізіологія серця та коронарного кровообігу" (1983, 1987 рр.). Глибоко вболіваючи за успіхи патологічної фізіології в Україні, О.О. Мойбенко всіляко підтримував її розвиток та збереження історії цієї науки; у 2009 р. під його редакцією було видано монографію «Розвиток патофізіології в Україні». Олексій Олексійович плідно працював членом бюро відділення молекулярної біології, біохімії, експериментальної та клінічної фізіології НАН України, членом Комітету з державних премій у галузі науки і техніки при Кабінеті Міністрів України, очолював програму «Здоров'я людини» при Державному комітеті з питань науки України. Протягом багатьох років О.О. Мойбенко був членом спеціалізованої ради Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, членом редакційних колегій наукових періодичних видань "Фізіологічний журнал", "Серце та судини", "Український кардіологічний журнал" (Київ), "Патогенез" (Москва). Академік О.О. Мойбенко також приймав активну участь в роботі редакційної ради журналу "Медична гідрологія та реабілітація" від часу його заснування.

В яскравій постаті академіка О.О. Мойбенка винятково поєднувалися риси видатного науковця і надзвичайно доброзичливої, простої та щирої людини. Створена ним школа українських патофізіологів завжди буде завдячувати його дару великого **вчителя**, а тисячі врятованих хворих – великого **вченого і лікаря**.

У публікації використані фото з архівів О.О. Мойбенка та його колег, а також сайту http://профессия-врач.рф/heroes/kiev/moybenko-aleksey-alekseevich/

Пам'яті Олексія Олексійовича Мойбенка

Prof. Dr. Gustavo Zubieta-Castillo's last breath in his beloved high altitude city La Paz, Bolivia (3510 m)



"Spending my 90s", as he used to affirm, **Prof. Dr. Gustavo Zubieta-Castillo**, left this physical world on September the 17th, 2015 leaving behind: everything he used, personally created, his thoughts, his questioning attitude, his severe criticism of what he considered wrong or misleading, his inquisitive mind, his courage and tenacity, his kind and generous attitude, his extraordinary teaching abilities, his visionary intelligence, his defense of life at high altitude, his poems, his captivating literary production, his oil paintings, his discipline, and even his own organism. Only the last Carbon, Potassium, Sodium, Calcium and Iron molecules he used remain. How amazing that their interaction within his neurons, gave light to so many thoughts, innovations, ideas in science, philosophy, art, and everything he left us.

This scientist and visionary, born in Oruro, Bolivia in very poor conditions, became an Academic Member of the Bolivian Academy of Sciences and the Bolivian Literature Academy correspondent of the Royal Spanish Academy, yet he remained simple and friendly. His name is currently printed in the Diccionario de la Real Academia Española (The official Spanish Dictionary).

In 1955, he began to demonstrate his curiosity for understanding life at high altitude as a young physiology professor at the State´s University "Universidad Mayor de San Andres", in La Paz (3600m). Some years later, he performed isolated heart perfusions (www.altitudeclinic.com/blog/2011/06/increased-heart-tolerance-to-hypoxia-at-high-altitude/) in dogs proving heart surgery could be successfully carried out in spite of the altitude, contrary to the common belief at the time (Fig. 1). As a result of his experiments, he affirmed that the hearts at high altitude were more resistant than those at sea level. This visionary observation is currently subject of innumerable papers on the favorable effects of hypoxic exposure on heart function (Fig. 2).

Fig. 1. On the left, Prof. Dr. Gustavo Zubieta-Castillo in his physiology laboratory. Note the kymograph with smocked paper and the isolated heart in the central area.

CON EXITO SE REALIZO UNA DEMOSTRACION CIENTIFICA EN EL INSTITUTO DE FISIOLOGIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRES

Agregó el Dr. Subieta que por las observaciones que él viene haciendo, los corazones de las personas habituadas a la altura son mucho más resistentes a la anoxemia es decir a la falta de oxigeno con relación de los corazones habituados a la costa.

Dr. Zubieta added that according to the observations he has been making, the hearts of high altitude residents are much more resistant to hypoxia, the lack of oxygen, than sea level residents.

Fig. 2. The article “A scientific demostration was successfully carried out at the Physiology Institute, Faculty of Medicine, Universidad Mayor de San Andrés” was published in the newspaper “Última hora” in 1964.

In memoriam: Prof. Dr. Gustavo Zubieta-Castillo

On July the 9th, 1970, Prof. Dr. Gustavo Zubieta-Castillo founded the first High Altitude Clinic (Instituto Privado de Patologia en la Altura - IPPA, www.altitudeclinic.com/) in the world. This Institution built in the city of La Paz at 3510m, was dedicated to research, diagnosis and treatment of disease at high altitude. Multiple research projects were performed using personal funds obtained from patient care. One of them was the construction of the "Hyperoxic / Hypoxic Adaptation Chamber" (www.altitudeclinic.com/hhac.html) designed to modify the inspired oxygen tension, simulating different altitudes ranging from sea level to the summit of Mount Everest. This is the first one created at high altitude in the world. Later, in 1989, we wrote the first book published in English in Bolivia called "High Altitude Pathology at 12000 ft". It was dedicated to: "Those of short breath at high altitude".

The First High Altitude Pathology Course of the world was carried out by him and the IPPA team in La Paz, Bolivia, in 1992. Further on, he, Gustavo Jr and the physician of the American Embassy co-organized the First World Congress on High Altitude Medicine and Physiology (www.altitudeclinic.com/congress.html) that started in La Paz in 1994, and moved on to Cusco–Perú, Matsumoto- Japan, Arica-Chile, Barcelona-Spain, Xining-China & Lhasa-Tibet as well as many other cities – countries that we lost track of.

In 2002, we created the "Science, Honor and Truth" (www.altitudeclinic.com/award.html) award with a medal which says "defeating hypoxia". The most distinguished scientists that truly follow these forgotten concepts are awarded every two years.

Fig. 3. The Science, Honor and Truth Medal.

Three years later, we initiated the Symposium: The Effect of Chronic Hypoxia on Diseases at High Altitude (http://zuniv.net/symposium), held every two years. In the course of the II Chronic Hypoxia Symposium, the International Society of Chronic Hypoxia (ISCH) was founded with several attending colleagues. The IV International Conference in Chronic Hypoxia was carried through in Delhi, India, jointly with the Global Hypoxia Summit. The last one in his life was the V Chronic Hypoxia Symposium in 2014. The Wilderness and Environmental Medicine Journal published our abstracts, for which we are most profoundly grateful.

Upon arrival to La Paz, from every sea level trip, in spite of the fatigue, he would insist that tests be performed on ourselves in order to

observe any changes during adaptation. This gave rise to the paper "Adaptation to high altitude through hematocrit changes" and our development of the High Altitude Adaptation Formula:

$$\text{Adaptation to high altitude} = \frac{time}{altitude}$$

Following the concept of the Hyperoxic/Hypoxic Adaptation Chamber, in our laboratory in La Paz, the Chacaltaya Pyramid Laboratory (www.altitudeclinic.com/pyramid1.html), the highest in the world, located at 5300m reachable in one and a half hours by road, was built by the IPPA Team under his leadership. He insisted that it follow the proportions of the Giza Pyramid in Egypt and that one of the sides, face the North. Unbelievably, when we inspected the site searching a place to put it, an empty stone platform of the same size and facing the right direction, was found.

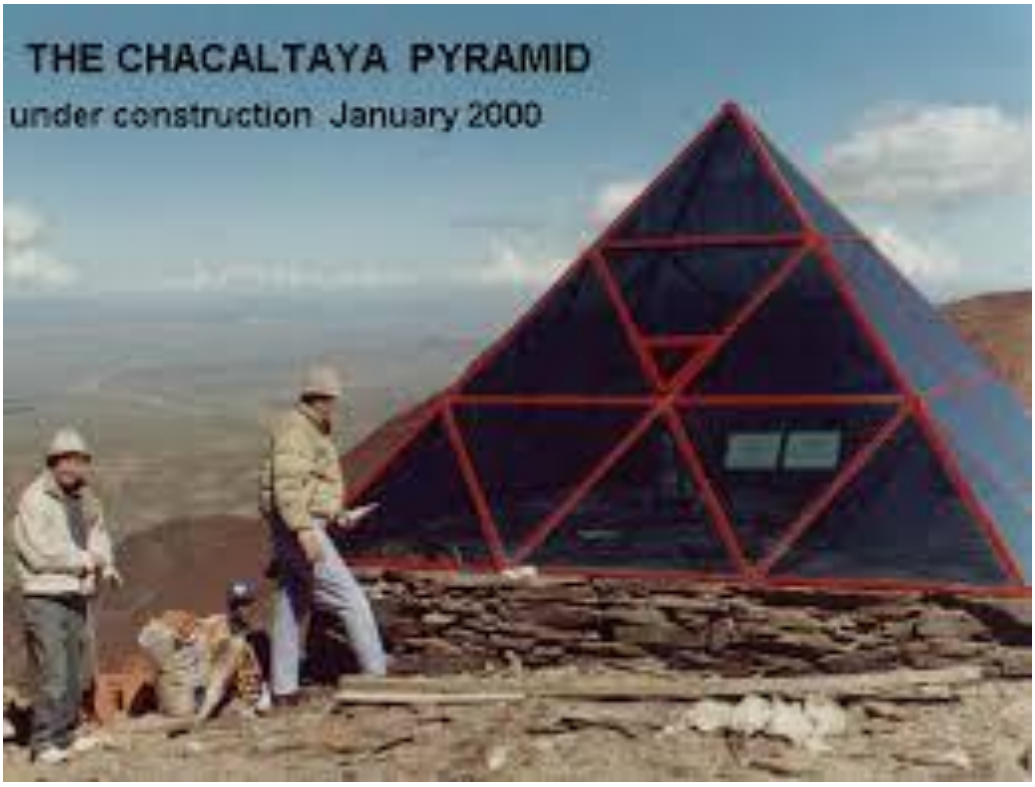


Fig. 4. Gustavo Zubieta-Castillo (Sr) on the left and Gustavo Zubieta-Calleja on the right.

The following year, he led the unequaled highest soccer (football) game played on the summit of Mount Sajama (www.altitudeclinic.com/sajama1.html), the highest mountain in Bolivia at 6542 m, proving that sports at that high altitude are possible. With this event, the extraordinary physiological capacity of the Andean population (bolivian Aymara descendents) was exposed thereby defending Bolivia to play the World Cup in its own fields in La Paz (3600m). Many wanted to claim authorship, but he was the true accomplisher as shown by several publications, interviews, like the BBC.

His original and unique perspective on what was previously called "Chronic Mountain Sickness" (http://altitudeclinic.com/blog/2010/07/chronic-mountain-sickness-discussion-part-1/), a term he proposed should be discarded and substituted for "PolyErythroCythemia" (a precise word describing the clinical sign of the increase of the number of red blood cells resulting from multiple pathologies in the hypoxic environment at high altitude, instead of considering it a disease), changed the view of many scientists around the globe. This was a subject of controversy but of his absolute conviction, based on his over 50 years of medical practice, life and research at high altitude. Throughout his existence, he opposed the obsolete concept of reducing the number of red blood cells with archaic treatments such as phlebotomy or the use of toxic drugs such as Phenylhydrazine, an OMS proscribed drug. Thereby, he interrupted its use saving thousands of Polycythemia patients

from a guaranteed fatal outcome. He often considered this his most outstanding feat.

Fig. 5. The historic football game played on the Summit of Mount Sajama (6542m) on July the 7th, 2001.

Another creation of his, is the description to explain the temporary and reversible decrease of PaO2 in Polyerythrocythemic patients, which he called "The Triple Hypoxia Syndrome" (www.altitudeclinic.com/thsart.htm). This essential diagnosis based on the understanding of high altitude pathology consists of three superimposed hypoxias: the environmental high altitude hypobaric hypoxia + the hypoxia resulting from chronic cardiopulmonary diseases fundamentally or others that may further reduce the PaO2 (as would typically happen at sea level) + an additional decrease of the PaO2 due to acute and transitory diseases such as a severe cold, pneumonia, pulmonary thromboembolism, etc. This occurs because at high altitude, the low PaO2 is located on the steep part of the oxygen dissociation curve.

One of the most revolutionary positions in the history of high altitude medicine was his firm opposition to the use of the term "loss of adaptation" (http://altitudeclinic.com/blog/ 2010/07/forever-loss-of-adaptation-does-not-exist/) in polyerythrocytemia (or Chronic Mountain Sickness). He emphatically and strongly affirmed: "there is no loss of adaptation!!". Consequently he wrote:

"*The organic systems of human beings and all other species tend to adapt to any environmental change and circumstance within an optimal period of time, and never tend towards regression (loss of adaptation) which would inevitably lead to death".*

In fact we had a dissenting point of view (http://altitudeclinic.com/blog/2010/07/chronic-mountain-sickness-discussion-part-1/) in the International Consensus for the Definition of High Altitude Diseases (http://online.liebertpub.com/doi/pdf/10.1089/ham.2005.6.147) that eventually stopped the use of the term "loss of adaptation".

His words are embossed next to his ashes in the middle of his memorial at the High Altitude Museum (the first in the world) founded, directed by his granddaughter Natalia Zubieta-DeUrioste and under development in the current IPPA building.

In 2003, following the observation of: A) the low levels of PaO2 in patients with polyerythrocythemia at high altitude, B) the soccer game on Mount Sajama (6542m), C) a Rugby player that suffered high altitude pulmonary edema and tolerated a PaO2 of 27 mmHg for several days fully recovering in the end, D) the fetal PaO2, and E) the Triple Hypoxia Syndrome, among others, he formulated the

theory that *man can adapt to live at the summit of Mount Everest.* The explanation of this was launched as a talk recorded in a video presented at The Astroeco Conference in Terskol, Russia by invitation of Dr. Pavel Beloshitsky. The abstract was published in the Conference Abstracts, and the first full paper entitled "Adaptation to life at the altitude of the summit of Everest", was published in the Fiziol Zh. 2003; 49(3):110-7, by suggestion of Dr. Tatiana Serebrovskaya of the Bogomoletz Institute in Kiev. This famous institute was visited by us, where we enjoyed the meetings with the Ukranian colleagues (Fig. 6).

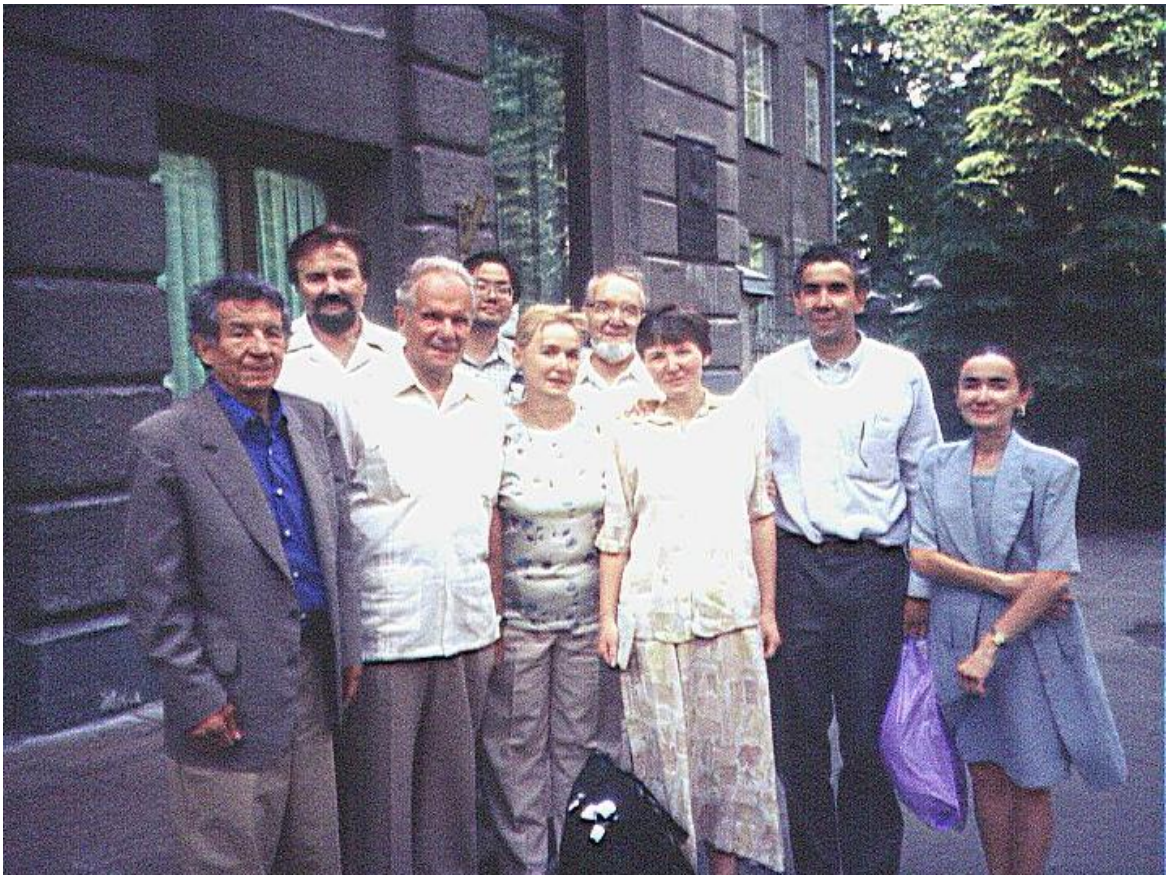


Fig. 6. At the Bogomoletz Institute in Kiev, Ukraine. From left to right: Gustavo Zubieta-Castillo Sr., Pavel Beloshistky, Platon Kostyuk, Sei-Itsu Murota (Tokyo, Japan), Tatiana Serebrovskaya, Vadim Berezovskii, Zoya Serebrovskaya, Gustavo Zubieta-Calleja (Jr), Olga Harmatina. 2000.

As it happens, Gustavo (Sr) was delighted with the Russian and Ukranian cultures so he had previously started learning russian when he was 60 years old ending up in meetings four times in Moscow and one visit to Ukraine.

The visit to Dr. Vadim Berezovskii's lab was of particular interest as he was performing the hypoxic treatments of asthma and peripheral circulatory deficiencies with a Hypoxicator. He even gave us one of his helmets as a gift, currently at our Institute. In 2006, we were invited to attend the International Society for Adaptive Medicine Congress in Moscow, Russia. A new version entitled "Facts that prove that Adaptation to Life at Extreme Altitude (8848m) is Possible" was published in the book "Adaptation Biology and Medicine" Volume 5 edited by Lukyanova, Takeda and Singal.

His last conference on this subject was given this February 2015 at the Congreso Internacional de Medicina de Altura (CIMA) in Puno, Perú in a joint effort of the Peruvian and Bolivian Medical Colleges. There, he was awarded several distinctions. Thank you to all those that recognized his talents.

But, Prof. Dr. Gustavo Zubieta-Castillo not only dedicated his life to science, but just as well to literature and art, among other things. He wrote a unique article entitled "The mathematics in the structure of Literature", showing how Miguel De Cervantes description of Don Quijote and Sancho Panza were extremes in a Gauss curve (Fig. 7).

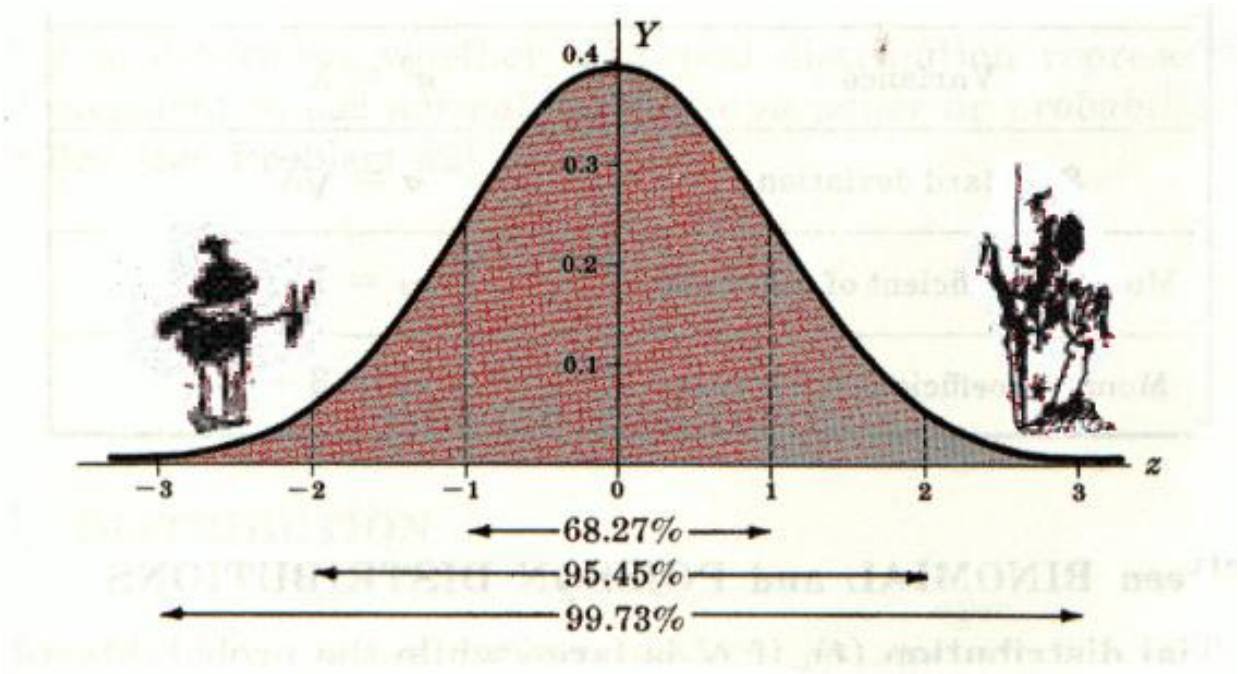


Fig. 7. His mathematical interpretation of the instinctive use of the normal distribution of Gauss in Don Quijote de la Mancha and his assistant Sancho Panza, by Miguel de Cervantes Saavedra.

All along his life he wrote four books ("Relatos, sueños y realidades", "Memorias gratas e ingratas de la práctica médica", "Una entrevista con Mr. Sherlock Holmes","Pensamientos libres") and several essays published in press. His book titled "Memorias gratas e ingratas de la práctica médica" (Pleasant and Unpleasant memories of the medical practice) represents his autobiography regarding medical practice. A newspaper he founded was called "El Zodiaco" (the Zodiac) and since he was the author of the majority of its content, he named the editor "Gus Littlebridge" (note that his last name "Zubieta" is Basque and it means little bridge). Other writings of his are short stories delightful to read in Spanish resulting from his creative imagination.

Similarly, he painted tens of oil paintings (www.altitudeclinic.com/art.zuniv.net/photo_album.0.html) that express his love for beauty found in simple things of his everyday life. The diverse subjects of these include flower and fruit arrangements, landscapes, the life of the bolivian indigenous people (selling, dancing, etc), the houses where he lived, some personal copies of well-known paintings such as "Moulin de la Galette" de Renoir, among others. In fact, he wrote an article about the meaning of Beauty, and another one about Gratitude (his last one, http://altitudeclinic.com/blog/2014/12/gratitude/).

Finally, although there is much more, in November 11th, 2009, under the generous sponsorship of Dr. Thuppil Venkatesh, "the Lead Man of India" at the Saint John's University in Bangalore, he was honored with the unique distinction of "Parvatha Guru" (The Mountain Guru, http://altitudeclinic.com/blog/2010/01/the-mountain-guru/). The word "guru" was used in several ways throughout history. It means "spiritual master", gu = "ignorance" - ru = "the one who dissipates", "knowledge imparter", "wise", and others, being the nowadays interpretation "professor, guide or master of a certain profession", in other words "the expert on something". It is an equivalent of the Honoris Causa.

Fig. 8. Gustavo Zubieta-Castillo, sitted, during the ceremony of his award as the Mountain Guru, in Bangalore, India.

Our research and publications, never received one sole grant (being them nonexistent in Bolivia). All the accumulated knowledge became our contribution to the well-being of the residents of high altitude. In order to carry out such feats, we constructed our own equipment (based on extensive intellectual knowhow including the fields of mathematics, physics, chemistry, mechanics, electronics, computer studies, biochemistry, hydraulics, etc), writing our own software (mainly by Gustavo Jr.), due to the fact that the medical and experimental equipment used needed to be calibrated for high altitude. For the purpose of studying life at high altitude we gave all our time and effort with satisfaction thereby having "the Joy of seeing the light" as our dear friend and outstanding Danish physiologist Poul-Erik Paulev affirmed. We jointly created the Poul-Erik High Altitude Diving Laboratory in his honor and we developed high altitude diving tables.

His publications are cited in many papers around the globe and have recently shot up in the number of downloads and views available at ResearchGate.net. See part of his lifetime achievements at: http://altitudeclinic.com/blog

Conclusively, Prof. Dr. Gustavo Zubieta-Castillo had the absolute certainty that after he left, he would receive recognition for his work and for his theories of which he never doubted. It is left to be seen if he was right!

P.D. Thank you father, mentor, professor, wise mountain Guru for having left us a legacy, and a school of thought that Natalia, Rafaela, (my two daughters), Lucrecia (my wife), Nancy, Luis and Rosayda (my brother and sisters), Clotilde (my mother, his attentive and unconditional supporter and lifetime companion), Gustavo, Katia, Luis Andres, Sebastian, Joyce and Andrei, (his other grandchildren) and even his first grandson Thomas Andrew Jenkins will spread and continue, once they discover him…

Prof. Dr. Gustavo Zubieta-Calleja & Natalia Zubieta-DeUrioste

High Altitude Pulmonary and Pathology Institute (IPPA), www.altitudeclinic.com
La Paz, Bolivia