

# АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ТРАНСПОРТНОЇ МЕДИЦИНИ:

навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія

## НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ

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

№ 4 (50), 2017 р.

Заснований у серпні 2005 р.



Головний редактор	д.м.н. А.І.Гоженко	The editor-in-chief	A.I.Gozhenko
Науковий редактор	д.м.н. Л.М.Шафран	The scientific editor	L.M.Shafran

### Редакційна колегія

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

### Editorial board

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

### Склад наукової редакційної ради:

С.А.Андронаті (Україна), В.П.Антонович (Україна), К.Д.Бабов (Україна), Е.А.Бормусова (Ізраїль), Л.І.Власик (Україна), М.Р.Гжегоський (Україна), В.А.Голіков (Україна), М.Я.Головенко (Україна), Ю.І.Губський (Україна), В.Жуков (Польща), В.М.Запорожан (Україна), В.О.Капцов (Росія), Л.А.Ковалєвська (Україна), М.О.Колесник (Україна), Р.Ольшанський (Польща), А.Є.Поляков (Україна), М.Г.Проданчук (Україна), Рахманін Ю.А. (Росія), І.В.Сергета (Україна), Х.Саарні (Фінляндія), А.М.Сердюк (Україна), А.В.Скальний (Росія), А.Н.Скородумов (Латвія), Д.Г.Ставрев (Болгарія), І.Твардовська (Польща), І.М.Трахтенберг (Україна), Ш.Хан (США), А.З.Цфасман (Росія), К.Ш.Шайсултанов (Казахстан), К.О.Шаріпов (Казахстан), В.В.Шевляков (Білорусь), К.Шрамм (Німеччина), В.В.Шухтін (Україна), О.П.Яворівський (Україна)

### Structure of scientific editorial council:

S.A.Andronati (Ukraine), V.P.Antonovich (Ukraine), K.D.Babov (Ukraine), E.A.Bormosova (Israel), L.I.Vlasik (Ukraine), M.R.Gzegotsky (Ukraine), V.A.Golikov (Ukraine), M.Ya.Golovenko (Ukraine), Yu.I.Gubsky (Ukraine), V.Zhukov (Poland), V.M.Zaporozhan (Ukraine), V.O.Kaptsov (Russia), L.A.Kovalevskaya (Ukraine), M.O.Kolesnik (Ukraine), R.Olshansky (Poland), A.E.Polyakov (Ukraine), M.G.Prodanchuk (Ukraine), Rachmanin Yu.A. (Russia), I.V.Sergeta (Ukraine), H.Saarni (Finland), A.M.Serdjuk (Ukraine), A.V.Skalny (Russia), A.N.Skorodumov (Latvia), D.G.Stavrev (Bulgaria), I.Tvardovskaya (Poland), I.T.Trahtenberg (Ukraine), S.Khan (USA), A.Z.Sfasmann (Russia), K.Sh.Shiesultanov (Kazakhstan), K.O.Sharipov (Kazakhstan), V.V.Shevlyakov (Belarus), K.Schramm (Germany), V.V.Shukhtin (Ukraine), O.P.Yavorovskiy (Ukraine)

### Адреса редакції:

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

### The address of editorial office:

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

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

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

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

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

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

Журнал зареєстрований в міжнародних наукометричних базах «Російський Індекс Научного Цитування» (РИНЦ, Росія) та Scopus (Польща)

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

Періодичність — 4 рази на рік  
Передплатний індекс 95316

Адреси електронної версії:

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

© Науковий журнал „Актуальні проблеми транспортної медицини”, 2005 р.

Подписано в печать 29.12.2017 г. Гарнитура Pragmatica. Формат 64x90/8. Печать офсетная. Усл. печ. лист. 17,2.  
Отпечатано с готового макета в типографии "ART-V". г. Одесса, ул. Комитетская, 24А.

# АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ТРАНСПОРТНОЙ МЕДИЦИНЫ:

**окружающая среда; профессиональное здоровье; патология**

## НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

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

№ 4 (50), 2017 г.

Основан в августе 2005 г.



4

<b>Содержание:</b>		<b>Content:</b>
<b>Проблемные статьи</b>	<b>7</b>	<b>Problem Articles</b>
ПРОБЛЕМА ОБЕСПЕЧЕНИЯ ОРГАНИЗМА ЭССЕНЦИАЛЬНЫМИ МЕТАЛЛАМИ В СОВРЕМЕННОЙ ДИЕТОЛОГИИ И НУТРИЦЕВТИКЕ — <i>Шафран Л.М., Пыхтеева Е.Г., Большой Д.В.</i>	7	PROBLEM OF ENSURING THE ORGANISM WITH ESSENTIAL METALS IN MODERN DIETOLOGY AND NUTRICHETICS — <i>Shafran L.M., Pykhtieieva E.G., Bolshoy D.V.</i>
<b>Гигиена, эпидемиология, экология</b>	<b>32</b>	<b>Hygiene, Epidemiology, Ecology</b>
ХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ В КОМПЛЕКСНОЙ ГИГИЕНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ ТЕПЛОИЗОЛЯЦИОННЫХ ПОЛИСТИРОЛЬНЫХ МАТЕРИАЛОВ — <i>Третьякова Е.В., Михалькова С.Г.</i>	32	CHEMICAL MARKERS IN COMPLEX HYGIENIC ASSESSMENT OF HEAT-INSULATING POLYSTYRENE MATERIALS — <i>Tretyakova E.V., Mikhalkova S.G.</i>
<b>Клинические аспекты медицины транспорта</b>	<b>46</b>	<b>Clinical Aspects of Transport Medicine</b>
РОЛЬ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ПОЧЕЧНОГО РЕЗЕРВА В ДИАГНОСТИКЕ И МОНИТОРИНГЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК — <i>Гоженко А.И., Никитенко О.П., Кравчук А.В., Сирман В.М., Кузнецова Е.С.</i>	46	ROLE OF RENAL FUNCTIONAL RESERVE IN THE DIAGNOSIS AND MONITORING OF CHRONIC KIDNEY DISEASE— <i>Gozhenko A.I., Nykytenko O.P., Kravchuk A.V., Sirman V.M., Kuznetsova E.S.</i>
ПРОБЛЕМЫ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ПЕРВИЧНОГО КОНТАКТА ЧЕЛОВЕКА С АВТОМОБИЛЕМ: СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ ОЦЕНКА ФАКТА КОНТАКТА ПЕШЕХОДА С ПЕРЕДНЕЙ КРОМКОЙ КАПОТА — <i>Плевинскис П.В.</i>	59	PROBLEMS OF FORENSIC-MEDICAL DIAGNOSING OF PERSON AND CAR PRIMARY CONTACT: FORENSIC-MEDICAL EVALUATION OF THE FACT OF PEDESTRIAN AND FRONT EDGE OF THE BONNET CONTACT — <i>Plevinskis P.V.</i>
АНАЛІЗ ДАНИХ ДОБОВОГО МОНИТОРУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ПРАЦІВНИКІВ ЛОКОМОТИВНИХ БРИГАД В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СТАЖУ РОБОТИ — <i>Ткачишина Н.Ю.</i>	64	ANALYSIS OF DAYS OF DAILY MONITORING OF ARTERIAL PRESSURE IN THE WORKERS OF LOCOMOTIVE BRIGADS DEPENDING ON THE EXPERIENCE OF THE WORK — <i>Tkachyshyna N.Yu.</i>

<b>Содержание:</b>		<b>Content:</b>
ВИЗНАЧЕННЯ РІВНЮ ЛЕПТИНУ У ХВОРИХ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОЇ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЇ МІОКАРДУ НА ЕТАПІ ВІДНОВЛЮВАЛЬНОГО ЛІКУВАННЯ — <i>Колоденко О.В.</i>	71	DETERMINATION OF LEEPTIN LEVEL IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AFTER SURGICAL MYOCARDIAL REVASCULARIZATION AT THE STAGE OF RESTORATION TREATMENT — <i>Kolodenko A. V.</i>
МЕТИЛИРОВАНИЕ ПРОМОТОРА ГЕНА TLR2 ПРИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ПАРОДОНТИТА НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА — <i>Деньга О.В., Пиндус Т.А., Бубнов В.В.</i>	77	METHYLATION OF THE TLR2 GENE PROMOTER AT A DIFFERENT DEGREE OF PARODONTITIS ON THE BACKGROUND OF METABOLIC SYNDROME — <i>Denga O.V., Pyndus T.A., Bubnov V.V.</i>
СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ИДИОПАТИЧЕСКОМ ФИБРОЗИРУЮЩЕМ АЛЬВЕОЛИТЕ — <i>Ковалевская Л. А., Горбенко Т. Н., Жураковский Р.А., Школярченко А.П., Малиновская Е.Н., Богачик Е.С.</i>	81	MODERN IDEAS ABOUT IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS — <i>Kovalevskaya L., Horbenko T., Zhurakovskii R., Shkolyarenko A., Malinovskaya O., Bogachik O.</i>
ПОРУШЕННЯ ЕЛАСТИЧНОСТІ АРТЕРІЙ НИЖНІХ КІНЦІВОК У ХВОРИХ НА ТЯЖКУ АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ — <i>Атаман Ю.О., Олейніченко Ж.М., Коломієць О.О.</i>	89	DISORDERS OF THE ELASTICITY OF THE ARTERIES OF THE LOWER EXTREMITIES IN PATIENTS WITH SEVERE ARTERIAL HYPERTENSION — <i>Ataman Y.A., Oleinichenko Zh.M., Kolomiets O.O.</i>
ОЦІНКА ПОТРЕБИ У САНАТОРНО-КУРОРТНІЙ РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ ПІСЛЯ РАДИКАЛЬНОГО ЛІКУВАННЯ ОНКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ — <i>Шаповалова Г.А., Бабова І.К., Бабов К.Д.</i>	93	ESTIMATION OF NEEDS IN SANATORIUM-RESORT REHABILITATION OF PATIENTS AFTER RADICAL TREATMENT OF ONCOLOGICAL DISEASES — <i>Shapovalova A.A., Babova I.K., Babov K.D.</i>
<b>Экспериментальные исследования</b>	<b>99</b>	<b>The Experimental Researches</b>
ПОЧЕЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ АКТИВАТОРА АТФ-ЗАВИСИМЫХ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ ФЛОКАЛИНА В ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ И НА МОДЕЛЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ НЕФРОПАТИЙ — <i>Гоженко А. И., Филипец Н.Д.</i>	99	RENAL EFFECTS OF THE ATP-SENSITIVE POTASSIM CHANNELS ACTIVATOR FLOCALIN UNDER THE PHYSIOLOGICAL CONDITIONS AND MODELING OF EXPERIMENTAL NEPHROPATHY — <i>Gozhenko A. I., Filipets N.D.</i>
ВЛИЯНИЕ НАДФ НА ОТДЕЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭКСКРЕТОРНОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПРИ СТРЕПТОЗОТОЦИН-ИНДУЦИРОВАННОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ У КРЫС — <i>Грицюк М.И.</i>	106	THE EFFECT OF NADP ON SOME VALUES OF THE RENAL SECRETORY FUNCTION IN RATS WITH STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES MELLITUS — <i>Grytsiuk M.I.</i>
РОЛЬ ОСТЕОПРОТЕГЕРИНУ В МЕХАНИЗМАХ РОЗВИТКУ ВТОРИННОГО ОСТЕОПОРОЗУ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ПАРОДОНТИТУ — <i>Черемісіна В.Ф.</i>	110	ROLE OF OSTEOPROTEGERIN IN THE MECHANISMS OF SECONDARY OSTEOPOROSIS IN MODELING OF PERIODONTITIS — <i>Cheremisina V.F.</i>

<b>Содержание:</b>		<b>Content:</b>
ІДЕНТИФІКАЦІЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН В ЕКСТРАКТАХ ПЛОДІВ <i>Citrullus colocynthis</i> — Смаглиук А.А., Коберник А.О.	115	IDENTIFICATION OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES IN EXTRACTS <i>Citrullus colocynthis</i> — Smagliuk A.A., Kobernik A.A.
АНАЛГЕТИЧНА АКТИВНІСТЬ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ ІМБИРУ ( <i>Zingiber officinale</i> ) — Еберле Л.В., Коберник А.О., Кравченко І.А.	120	ANALGESIC ACTIVITY OF THICK GINGER EXTRACT ( <i>Zingiber officinale</i> ) — Eberle L., Kobernik A., Kravchenko I.
ПРОТИАРИТМІЧНА ДІЯ ТАБЛЕТОВАНОЇ ФОРМИ КОМПЛЕКСУ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН З ЧИНИ ПОСІВНОЇ — Волковой В.А., Шахватова Н.М., Шевцов І.І., Березнякова М.Є., Фомина Г.П.	126	THE ANTI-ARRHYTHMIC ACTIVITY OF THE TABLET FORM OF THE BAS COMPLEX FROM LATHYRUS SATIVUS — Volkovoy V.A. V.A., Shakhvatova N.M., Shevtzov I.I., Bereznykova M.E., Fomina G.P.
<b>Вопросы психофизиологии</b>	<b>131</b>	<b>The Psychophysiology Questions</b>
ОЦЕНКА ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ МУЖЧИН — Чатковская-Цыбуля В.А., Шухтина И.Н., Гойдык В.С., Шухтин В.В.	131	ASSESSMENT OF THE PSYCHOEMOTIONAL STATE OF HIV-INFECTED MEN — Chakovskaya-Tsybulya V.A., Shukhtina I.N., Goydyk V.S., Shukhtin V.V.
<b>Микроэлементология</b>	<b>138</b>	<b>Microelementology</b>
РОЛЬ ВПЛИВУ НА ОРГАНІЗМ ЛЮДИНИ ТРИВАЛОЇ ЕМІСІЇ СВИНЦЮ ВІД АНТРОПОГЕНИХ ДЖЕРЕЛ — Головкова Т.А.	138	RoLE OF A LONG-TERM EMISSION OF LEAD FROM ANTHROPOGENIC SOURCES ON THE HUMAN ORGANISM — Golovkova T.A.
ЗВІТ ПРО ПРОВЕДЕННЯ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ “БАБЕНКІВСЬКІ ЧИТАННЯ”, ПРИСВЯЧЕНОЇ ПАМ’ЯТІ АКАДЕМІКА ГЕОРГІЯ ОВКСЕНТІЙОВИЧА БАБЕНКА — Вакалюк І.П., Ерстенюк Г.М., Хопта Н.С.	143	REPORT ON SCIENTIFIC-PRACTICAL CONFERENCE WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION “BABENK SCIENTIFIC READINGS”, DEDICATED TO THE MEMORY OF ACADEMIC GEORGIY AVKSENTYEVICH BABENKO — Vakalyuk I.P., Yerstenyuk G.M., Hopta N.S.
<b>Наши поздравления!</b>	<b>146</b>	<b>Our Congratulations!</b>
ВІТАЄМО З 60-РІЧЧЯМ ТАМАРУ ЛЕОНІДІВНУ ЛЕБЕДЄВУ!	146	WE CONGRATULATE WITH THE 60TH ANNIVERSARY OF TAMARA LEONIDOVNA LEBEDEVA!
ВІТАЄМО З 50-РІЧЧЯМ ВАДИМА ВІКТОРОВИЧА ШУХТИНА!	147	WE CONGRATULATE WITH THE 60TH ANNIVERSARY OF VADIM VIKTOROVICH SHUKHTIN!
<b>Правила для авторов</b>	<b>148</b>	<b>Rules for Authors</b>

УДК 612.039(075.8)

## ПРОБЛЕМА ОБЕСПЕЧЕНИЯ ОРГАНИЗМА ЭССЕНЦИАЛЬНЫМИ МЕТАЛЛАМИ В СОВРЕМЕННОЙ ДИЕТОЛОГИИ И НУТРИЦЕВТИКЕ

*Шафран Л.М., Пыхтеева Е.Г., Большой Д.В.  
Украинский НИИ медицины транспорта, Одесса*

За последнее десятилетие существенно возросло число публикаций и объем информации о существенной роли эссенциальных металлов (ЭМ) в процессах жизнедеятельности организма, сохранении здоровья и развитии широкого круга заболеваний. Поскольку обеспечение ими организма, в том числе и восполнение недостатка, происходит преимущественно алиментарным путем (рацион питания и питьевая вода), важно изучить уровни содержания, механизмы нарушения гомеостаза при одновременном поступлении в организм токсичных металлов (ТМ) для решения задач профилактики и коррекции микроэлементозов и металлопатий. Это и явилось целью данного исследования, выполненного на основе анализа литературы и материалов собственных исследований.

Проведен поэтапный анализ более 500 публикаций, обследовано 976 человек из контингентов повышенного риска, лиц обоего пола, в возрасте от 6 до 70 лет. Среди них 595 здоровых мужчин (18-50 лет), 175 детей и подростков (6-14 лет), 64 беременные женщины (19-33 лет) и 145 больных (18-60 лет), находившихся на стационарном лечении в кардиологическом, эндокринологическом и нефрологическом отделениях. Определение содержания широкого спектра ЭМ и ТМ в биообъектах (волосы, кровь, моча) проводили методом атомной абсорбции на спектрометре «Сатурн-3» и атомно-эмиссионным методом на эмиссионном многоканальном спектрофотометре типа «ЭМАС-2000», ртути — методом холодного пара на анализаторе ртути «Юлия-2М». Исследования пищевых продуктов (563 образцов 38 наименований растительного и животного происхождения) показали, что все они могут обеспечить адекватный уровень потребления эссенциальных металлов (Co, Cu, Fe, Mn, Mo, Ni, Zn) и одновременно являются безопасными по содержанию токсичных микроэлементов (As, Cd, Hg, Pb, Sn, St). В то же время у обследованных здоровых лиц в 15,7-44,9 % случаев содержание ЭМ и ТМ в биосредах существенно отличалось от рекомендованных норм. У подростков признаки дисгомеостаза ЭМ определены у 56,5 % обследованных, у детей — в 44 % проб, у беременных женщин — в 42,2 % случаев. У больных признаки и степень микроэлементоза коррелировали, прежде всего, с выраженностью хронической болезни почек, эндокринной и сердечно-сосудистой патологией.

Проведенные исследования позволили вскрыть ряд механизмов, лежащих в основе микроэлементозов, показать, что металлонефропатии и другие вызываемые ТМ патологические нарушения, как правило, развиваются на фоне предшествующего дисгомеостаза ЭМ, что необходимо учитывать при алиментарном и других способах коррекции и профилактики таких состояний.

**Ключевые слова:** эссенциальные миктоэлементы, токсичные металлы, микроэлементоз, металлопатия, нутрицевтика

### Введение

Гомеостаз эссенциальных металлов (ЭМ) в организме человека обеспечивается механизмами контроля и регуляции на всех этапах клеточного метаболизма и биотрансформации: от путей поступления (всасывания, преимущественно в желудочно-кишечном тракте) к функционированию и до выведения (экскреции) с фекалиями и мочой. Причем, для разных биоэлементов степень надежности систем регуляции гомеостаза осуществляется разными путями, существенно отличается по перечню участников и характеру устойчивости образуемых ими метаболических цепочек и каскадов, а также биологической значимости [1, 2].

Поскольку основным путем поступления минеральных веществ в организм является алиментарный, для обеспечения человека этими жизненно важными компонентами необходимо, прежде всего, поддерживать их требуемое количество и баланс в продуктах питания и употребляемой пище [3]. Поэтому данному аспекту биоэлементологии уделяется большое внимание в **диетологии** (науке о рациональном питании, а также о лечении больных с помощью диеты) [4-6] и ее современной версии — **нутрицевтике** (новой научной дисциплине, изучающей пищевые ингредиенты, продукты, биологически активные добавки (БАДы), входящие или дополнительно вводимые в рацион питания, обладающие лечебно-профилактическими свойствами и специально применяемые для сохранения здоровья, предупреждения и лечения определенных заболеваний) [7]. Автором термина «нутрицевтика», который вошел ныне в Оксфордский словарь английского языка, считают доктора Стивена Л. ДеФелиса из США (Stephen L. DeFelice, M.D.) [8]. И хотя нутрицевтика в ряде стран еще не получила прав гражданства, разработанные на ее основе принципы и активные компоненты питания — **нутрицевтики** (практически синоним БАДов) находят все большее распространение и успешное применение в

профилактических целях по всему миру. В состав этих продуктов, как правило, входят витамины, биогенные микроэлементы и эссенциальные металлы, другие физиологически необходимые и незаменимые вещества. Их доступными источниками являются также овощи, ягоды и фрукты, оптимальное потребление которых, согласно рекомендациям ВОЗ, составляет 400-600 г в день, что по эффективности превосходит отдельно взятые БАДы и нутрицевтики по своим профилактическим антиоксидантным, антимикробным и противоопухолевым свойствам [9-11].

Необходимость для организма БАДов, в том числе минеральных веществ и микроэлементов, закономерно изменяется по стадиям онтогенеза в зависимости от возраста, пола, профессиональной и других видов деятельности, страны и региона проживания, доминирующих традиций, состояния здоровья, других антропогенных и природных факторов окружающей среды [12-14]. Степень же усвоения и реализации их биоактивных свойств в процессе жизнедеятельности коррелируются, прежде всего, с характером питания (диета, соотношение пищевых ингредиентов животного и растительного происхождения, обеспеченность рациона незаменимыми компонентами). При этом само понятие «рациональное питание», как и «эссенциальность» микроэлементов, изменяется по мере накопления новых научных данных, раскрывающих ранее неизвестные метаболические, физиологические, индивидуальные и популяционные эпигенетические, фенотипические и эволюционно-генетические особенности компонентов питания и диеты в целом [15-17].

В литературе накапливается все больше данных о том, что нерациональное питание, в том числе ряд общепринятых и традиционных региональных диет, приводит к снижению биодоступности, усвояемости и дефициту отдельных биоэлементов, повышают риск микроэлементозов и сопутствующих заболева-

ний, обычно включаемых в число т.н. «болезней цивилизации» [18]. При этом дети, беременные женщины и лица пожилого возраста справедливо относятся к контингентам повышенного риска [19-24].

Количество исследований в данном направлении особенно интенсивно стало возрастать за последние 20 лет, охватывая все новые аспекты этой сложной междисциплинарной проблемы. В них ставятся многие важные в теоретическом и практическом плане вопросы, которые не только требуют дальнейшей разработки, но и заслуживают внимания со стороны практикующих врачей и фармацевтов. Так, уже в 90-х годах прошлого столетия Европейское сообщество развернуло масштабный проект по установлению эталонных значений микроэлементов в человеческих тканях (Trace Element Reference Values in Human Tissues — EURO TERVIHT) [15, 25, 26]. Проект предусматривает долгосрочное международное сотрудничество специализированных лабораторий стран Европы для преодоления высокой флуктуации опубликованных концентраций следовых металлов в жидкостях и тканях организма человека, наблюдаемой в многочисленных разноплановых гигиенических, клинических и экспериментальных исследованиях. И хотя разработка эталонных значений микроэлементов признается в качестве фундаментальной предпосылки для оценки состояния питания, гомеостаза микроэлементов и рисков для здоровья, к сожалению, в отечественной гигиене и диетологии сохраняется во многом механистический подход в общих принципах построения и оценке эффективности рациона питания для обеспечения необходимого качества жизни и сохранения здоровья населения. Это в равной мере относится к макро- и микронутриентам. Так, согласно Приказу Минздрава Украины от 18.11.99 г. № 272 «Об утверждении Норм физиологических потребностей населения Украины в основных пищевых веществах и энер-

гии», действовавшем до сентября 2017 г., для всех категорий взрослого населения, независимо от возраста, пола, физической и умственной нагрузки, были установлены единые нормы (суточная потребность) для основных (биогенных и эссенциальных) минеральных веществ. Дифференцированные нормы были предусмотрены только для детских контингентов. Лишь только в новом одноименном Приказе Минздрава Украины от 03.09.2017 № 1073 [27] сделана попытка устранения этого пробела, хотя ряд научно обоснованных требований современной общей диетологии и микронутрицевтики, в частности, остались за пределами документа. Кроме того, в связи с ликвидацией государственной санэпидслужбы и отсутствием в стране ее субституттов, фигурирующие в приказе нормативы носят безадресный и, в сущности, лишь декларативный характер. Необходимы дальнейшие коллективные усилия для более глубокого анализа и обобщения накопленной в Украине достаточно обширной информации по разным аспектам современной микроэлементологии для более полного и рационального внедрения в практику, в науках о питании и здоровье населения [28]. Тем более, что некоторые отстаиваемые позиции остаются противоречивыми и требуют дальнейших исследований и углубленного анализа.

Поэтому **цель** настоящего исследования состояла в проведении аналитического обзора литературы и обобщении результатов собственных исследований по оценке гомеостаза эссенциальных и экспозиции организма человека токсичными металлами для изучения патогенетических механизмов развития металлотоксикозов и металлопатий алиментарного, профессионального и экологического генеза для последующей разработки предложений по удовлетворению потребностей организма в биологически активных микроэлементах, поддержанию их гомеостаза как обязательных условий рационального питания и

сохранения здоровья населения.

### **Материалы и методы исследования**

Мета-анализ 264 отобранных публикаций по проблеме проводили на основе общедоступных баз данных (PubMed, Web of Science, the Cochrane Library, Академия Google, научная библиотека им. В.И. Вернадского), подписок журналов в свободном доступе с ограничениями по срокам публикации, полноте охвата проблемы, наличию новых аспектов, перекрестных ссылок и возможному вкладу в формирование общей концептуальной модели авторов данной публикации (с частичным использованием системы PRISMA [29]).

Всего было обследовано 976 человек, граждан Юго-Западного региона Украины, лица обоего пола, в возрасте от 6 до 70 лет, среди них 175 детей и подростков (6-14 лет), 595 здоровых мужчин (18-50 лет), в том числе водители автотранспорта, моряки, маляры-судоремонтники, железнодорожники, пожарные-спасатели, ремонтники линий связи, лица других профессий, работающие во вредных и опасных условиях труда. В общее число вошли также 64 беременные женщины (19-33 лет) и 145 больных (18-60 лет), находившихся на стационарном лечении в кардиологическом, эндокринологическом и нефрологическом отделениях. Все исследования проводили на добровольных началах с учетом требований биоэтики. Рацион питания обследованных лиц специально не регулировался, включал характерные для данного региона продукты животного и растительного происхождения (смешанная диета) в разных соотношениях.

Определение содержания металлов в биосредах (волосы, сыворотка крови, слюна, моча) и в пробах пищевых продуктов, представленных на экспертизу по показателям безопасности в соответствии с МБТ 5061-89 и другими нормативными и рекомендательными документами [27, 30, 31], проводили методом

атомной абсорбции на установке «Сатурн-3» (Украина) и атомно-эмиссионным методом на эмиссионном многоканальном спектрофотометре типа «ЭМАС-2000» (Белоруссия). Содержание ртути в биообъектах определяли методом холодного пара на анализаторе ртути «Юлия-2М» (Украина) [32]. Нами использовался метод концентрирования микроэлементов для их атомно-эмиссионного определения, разработанный МП «Альтаир» (согласно договора № 374 от 23.06.2008). Метод позволяет концентрировать тяжелые металлы (Pb, Cd, Cu, Sn, Fe, Mn, Cr, Ni, Hg, Tl, Co, V, Ag, Zn, лантаноиды), а также Al, Ba, Sr, Be. Метод непригоден для концентрации As, Sb, щелочных металлов, Ca, неметаллов. Статистическую обработку результатов исследований осуществляли с помощью пакета программ в Microsoft Excel [33].

### **Результаты собственных исследований**

Систематически проводимый мониторинг широкого ассортимента поступающих в питание населения Одесского и других регионов Украины отечественных и импортных пищевых продуктов (563 образцов 38 наименований растительного и животного происхождения) показали, что все они могут обеспечить адекватный уровень потребления эссенциальных металлов (Co, Cu, Fe, Mn, Mo, Ni, Zn) и одновременно являются безопасными по содержанию токсичных микроэлементов (As, Cd, Hg, Pb, Sn, St) [27, 30, 31]. Тем не менее, эти показатели не в полной мере отражают даже первую стадию оценки гомеостаза микронутриентов в организме человека. В этом плане более информативны результаты определения содержания основных эссенциальных (ЭМ) и токсичных металлов (ТМ) в биосубстратах организма человека.

Известно [2, 13, 34], что показателем микроэлементного статуса человека может быть содержание металлов в различных биосубстратах. Для этого используют кровь, мочу, слюну, волосы,



ногти, молочные зубы, биоптаты тканей и др. Каждый биосубстрат характеризует разные стороны гомеостаза и нагрузки организма металлами. В частности, образцы волос, зубов, плаценты удовлетворительно отражают результаты хронического груза человека алиментарного, производственного, экологического генеза, а образцы крови, слюны и мочи — преимущественно баланс элементов в момент отбора проб [35-37]. Причем, алиментарный фактор во многих случаях играет определяющую роль в развитии первичных микроэлементозов [38] и полиэтиологически обусловленных дизэлементозов [2, 39, 40].

В наших исследованиях даже у обследованных нами здоровых лиц, несмотря на потенциально достаточный уровень обеспечения организма микроэлементами, в 15,7 - 44,9 % случаев результаты определения ЭМ и ТМ существенно отличались от рекомендованных норм (табл. 1). Причем, число обследованных с повышенным содержанием ЭМ в волосах и сыворотке крови было в 2-5 раз меньшим, чем количество лиц с их недостаточным (в сопоставлении с граничными нормативными величинами) содержанием.

По подавляющему большинству позиций число лиц с изменениями содержания ЭМ в крови преобладало над таковым в волосах. Данный факт представляет, на наш взгляд, большой интерес, поскольку в разных исследованиях (по данным литературы), как правило, используются разные биосубстраты. Какой из них является более информативным, зависит, прежде всего, от задач, решаемых в конкретной ра-

боте, поскольку каждый субстрат характеризует определенные особенности гомеостаза исследуемых металлов. В этой связи следует согласиться с Н.Т. Делес [41], который еще 30 лет тому назад подчеркивал, что «хотя анализ микроэлементов жидкостей и тканей тела является наиболее полезным и наиболее часто используемым методом оценки состояния микроэлементов, он имеет ограниченную ценность, и ни один тест не может считаться идеальным для любого элемента». Учитывая высокую динамичность показателей содержания металлов в крови, можно полагать, что установленные нами различия преимущественно связаны с поступлением соответствующих ЭМ с пищей.

Наряду с индивидуальными отличиями диеты, в основе наблюдаемого явления могут лежать такие особенности профессиональной деятельности, как экспозиция вредными физическими, химическими и биологическими факторами, высокая тяжесть и напряженность труда. Подтверждением этому могут служить наши исследования среди находившихся в Центре медико-психологической реабилитации пожарных-спасателей. На рис. 1 представлены данные об уровне в крови эссенциальных металлов в трех основных группах реабилитантов (пожарные, водители пожарных автомобилей и командный состав (в % по отношению к контролю)).

Из представленных данных, а также материалов наших комплексных ис-

Таблица 1

Число обследованных взрослых здоровых лиц (%) с отклонениями в содержании основных эссенциальных металлов (Cu, Fe, Zn) по отношению к рекомендованным нормам

Показатели	Металлы, число лиц с отклонениями от нормы, %		
	Zn	Fe	Cu
Волосы			
Выше нормы	5,1	10,5	11,4
Ниже нормы	32,2	15,2	19,8
Всего с отклонениями	37,3	25,7	31,2
Сыворотка крови			
Выше нормы	15,6	4,4	9,3
Ниже нормы	29,7	21,7	34,9
Всего с отклонениями	45,3	26,1	44,2

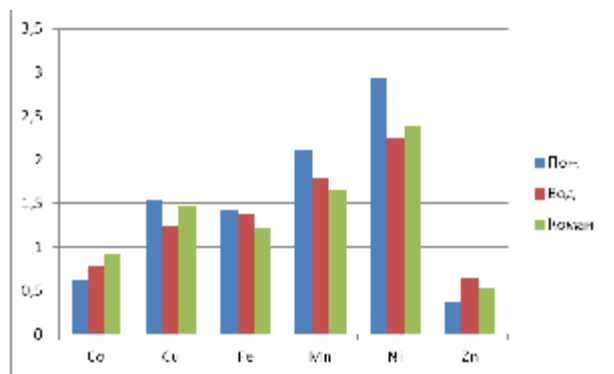


Рис. 1. Содержание эссенциальных металлов в крови у пожарных-спасателей по отношению к контрольной группе (%)

следований по промышленно-транспортной металлургии [42-44], вытекают, как минимум, три важных позиции. Во-первых, наиболее чувствительными к действию профессиональных факторов в количественном выражении являются Ni и Zn с разнонаправленными тенденциями.

В этом плане рост уровня Ni и Mn в крови может отражать активацию компенсационных процессов, в том числе за счет изменения активности таких антиоксидантных ферментов, как Mn-SOD, других Mn-содержащих окислительно-восстановительных соединений, порфиринов Mn и MitoQ10 [45, 46], Ni-SOD и содержащих Ni каталитически активных металлопептидов [47, 48]. В этой связи, снижение уровня Co в крови может быть обусловлено как дефицитом витамина B<sub>12</sub>, так и конкурентными отношениями Co и Ni [49]. Мобилизация из депо и более активное всасывание в кишечнике Mn и Ni могут являться ответом на рост потребности, поскольку они выступают как субститут ингибированных токсичными продуктами горения и всем комплексом специфичных профессиональных факторов других антиоксидантных систем (глутатионовой, Cu,Zn-SOD и др.), восстановление которых протекает с доминирующим участием нейровегетативных механизмов, микронутриентов и является признаком адаптационно-компенсаторной перестройки организма пожарного-спасателя [50-52]. В то же

время, необходимо учитывать опасность роста содержания Ni в биосубстратах в связи с его аллергенными свойствами, на что обращают внимание при профилактических и диагностических обследованиях контингентов риска [53-55].

Во-вторых, общеизвестно, что основным вредным фактором при пожарах является гемотоксикант — оксид углерода (II). Он одновременно обладает сигнальными свойствами в плане компенсаторной стимуляции гемопоеза. Вероятно, поэтому не случайно, уровень задействованных в сопряженных антианемических и антигипоксических системах эссенциальных металлов (Fe, Cu, Mn) в крови во всех группах пожарных-спасателей превышал таковой в контроле [56]. Отрицательная динамика этого совокупного показателя может быть также информативным высокочувствительным биомаркером развития дизрегуляторных процессов, обусловленных снижением компенсаторных возможностей биосистемы под влиянием гипоксии и оксидативного стресса.

В-третьих, как показали результаты проведенных исследований, у пожарных-спасателей прослежена отчетливая тенденция к росту содержания в крови токсичных металлов по отношению к рекомендованным максимально допустимым уровням (ТМ). В среднем по группе: Al — в 1,4, Cd — в 2,1, Pb — в 1,7, Sb — в 1,8, Sn — в 2,3 раза. Результаты сравнительного расчета интегральных показателей вероятности хронического токсического воздействия (суммарно по эссенциальным и токсичным металлам по А.О. Лойту [57] и В.С. Рукавишникову [58]) соответствовали условно опасному и умеренно опасному уровням в пользу ЭМ.

Интегральная оценка устойчиво фиксируемых изменений баланса ЭМ и ТМ позволяет высказать гипотезу о ведущей роли дисгомеостаза ЭМ в патогенезе профессионально обусловленных микроэлементозов и металлопатий.

Именно в этом плане имеющиеся в нашем распоряжении данные позволяют говорить о **металлопатиях** как первичных нарушениях гомеостаза ЭМ профессионального, экологического, алиментарного, наследственно обусловленного генеза, формирующихся преимущественно на клеточном уровне, как правило, на фоне нарушения транспортно-прямого или относительно недостатка биодоступного (биоактивного) металла с дискоординацией основных этапов (фаз) межклеточного обмена ксенобиотиков как условия реализации нарастающего повреждающего действия неэссенциальных (токсичных) металлов (ТМ).

Наши исследования, а также полученные преимущественно в последние годы данные других авторов убедительно показали, что ЭМ органично входят в систему микронутрицевтиков, которая включает большой перечень незаменимых биологически активных веществ, не синтезируемых организмом человека и животных, которые выполняют ряд ключевых метаболических и физиологических функций, обеспечивая рост и развитие, жизнедеятельность и инволюцию организма от эмбриогенеза до клеточной и биологической смерти. Высокий динамизм системы, взаимодействие с макромолекулами (нуклеиновыми кислотами, белками, жирами, углеводами) обеспечивают ей участие вместе с центральной и вегетативной нервной, иммунной, эндокринной и эндотелиальной системами в выполнении регуляторной, защитной и антиоксидантной функций в организме [2, 38, 59]. Последняя включает, в частности, предотвращение и борьбу с токсическим действием неэссенциальных металлов, а также формирование функциональной системы для защиты организма от многочисленных видов заболеваний.

В наших исследованиях это наиболее четко прослежено на примере металлонефропатий (ртутной, кадмиевой, свинцовой и др.). И только при достаточ-

но высоких исходных уровнях контаминации организма ТМ, появлении специфических признаков отравления можно постулировать первичный характер металлотоксикозов (отравлений токсичными металлами). Для последних характерны такие атрибуты, как наличие определенного источника поступления ТМ в организм, относительно высокое содержание в биосубстратах, «исходная» выраженность морфофункциональных нарушений, существенно облегчающих постановку диагноза, и в то же время выдвигающих необходимость принятия комплекса неотложных лечебных мероприятий, включая антидотную терапию. Это было прослежено нами при обследовании маляров доковых цехов судоремонтных заводов, ремонтников-телефонистов, а также членов экипажа т/х «Сармен» с острым отравлением ртутью. В подобных случаях алиментарные способы борьбы с гипоксией, управления гемопозом, восстановления гомеостаза ЭМ, необходимо шире использовать в арсенале средств профилактики в медицине труда и на всех этапах реабилитации контингентов повышенного профессионально обусловленного риска развития микроэлементозов [60, 61].

На дизадаптивный характер наблюдаемых изменений указывают также взаимосвязанные с гомеостазом ЭМ сдвиги в энергетическом и, особенно, белковом обмене, наиболее четко и последовательно прослеживаемые на экспериментальных моделях *in vivo et in vitro*. Это, как показали проведенные исследования [61, 62], прежде всего касается транспортных белков (металлотронеин, трансферрин, ферритин, церулоплазмин, липокалин и др.), которые на протяжении последних десятилетий являются объектом возрастающего интереса исследователей, а накапливающиеся данные, их анализ и обобщение стали основой новой парадигмы в науках о питании, биоэлементологии, профилактической и клинической медицине. Достаточно в этой связи напомнить о новых

представлениях относительно гомеостаза гемового и негемового железа в норме и патологии с участием ряда белков, обладающих транспортными и каталитическими свойствами, транспортерах меди, цинка [63-65]. К последним, наряду с сывороточным альбумином, семейством металлотионеинов, относительно недавно, например, присоединились 14 транспортеров ZIP<sub>1-14</sub> (импортеры Zn) и 10 — ZnT<sub>1-10</sub> (экспортеры Zn) [66]. Стали более понятными механизмы развития железodefицитных анемий, которыми страдает около 2 млн. жителей нашей планеты, повышенная чувствительность к недостатку меди процессов синтеза катехоламинов, мелатонина в коже и мозгу, нарушение функций белков, составляющих более чем 10 % представителей человеческого протеома, активности более чем 300 ферментов, угнетения процессов синтеза ДНК и трансдукции клеточных сигналов при дефиците ЭМ. По системе обратной связи они стимулировали рост числа исследований о роли ЭМ в питании и путях его коррекции, а также дальнейшему развитию концепции рационального питания, дифференциации понятия недоедания с включением в него микронутриентов [1, 4, 6, 67, 68].

Прогрессу наших знаний в данном направлении способствовали новые аналитические возможности, широкое внедрение омикс-технологий и биоинформатики, позволившие перейти от изучения и безуспешной регуляции уровней отдельных микроэлементов и металлов в организме к представлению о системе микронутриентов, металломе, их визуализации с позиций металломики и протеомики (металлопротеомики), поскольку изучение металло-белковых взаимосвязей раскрывает механизмы поглоще-

ния, транспорта и выведения, прежде всего, комплекса ЭМ, которые необходимы для нормального осуществления физиологических функций белками и нуклеиновыми кислотами в биологических системах [69, 70]. Большой объем разноплановых собственных исследований и систематический анализ данных литературы, которые в течение ряда лет проводится в нашей лаборатории, главным образом, в связи с углубленным изучением семейства металлотионеинов (МТ), позволил раскрыть новые механизмы и взаимосвязи, определяющие ведущую роль МТ в формировании универсальной металлотранспортной системы, которая выполняет нутрицевтическую, детоксикационную, регуляторную роль в организме, что открывает перспективы использования МТ вместе с дифференцированными комплексами ЭМ в терапевтических и профилактических целях [71, 72].

Среди эпигенетических рисков для здоровья населения, наряду с профессиональными, следует выделить экологические, а наиболее уязвимыми контингентами являются дети, подростки и беременные женщины [73-75]. При обследовании авторами настоящего сообщения 75 здоровых девочек-подростков в возрасте 14-16 лет, с высоким уровнем физического и умственного развития, общее содержание металлов в образцах волос было невысоким (табл. 2).

Однако, высокий уровень разброса конкретных значений (величина З<sub>у</sub>) потребовал более детального анализа данных. Для этого проведено ранжирование полученных результатов: для эссенци-

Таблица 2

Средние значения содержания элементов в волосах подростков, (n = 75)

	Металл, концентрация, мкг/г							
	Fe	Co	Cu	Zn	Ni	Cd	Pb	Al
Норма	192-230	0,013-0,035	10,0-28,0	130-200	< 0,4	< 0,15	< 5,0	< 20,0
Среднее (M)	203,1	0,027	24,5	165,8	0,313	0,081	3,3	15,2
m	4,3	0,001	0,9	4,8	0,028	0,006	0,14	0,6
З <sub>σ</sub>	110,9	0,034	23,5	123,6	0,715	0,160	3,67	16,2

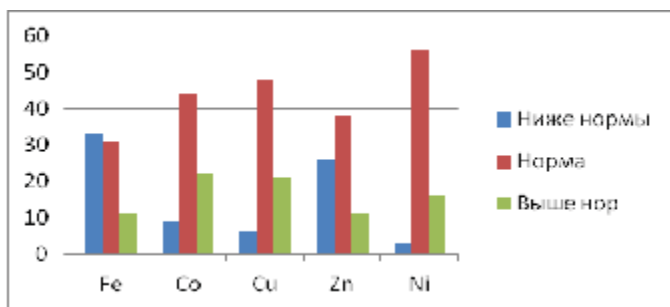


Рис. 2. Содержание эссенциальных металлов в волосах подростков

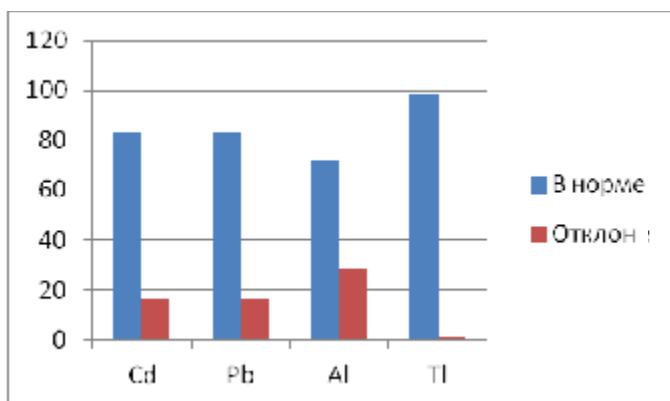


Рис. 3. Содержание токсичных металлов в волосах девушек-подростков

альных элементов на 3 группы — ниже нормы, в пределах нормы, выше нормы (рис. 2); для токсичных элементов — на 2 группы: в норме и выше нормы (рис. 3).

Из представленных на рис. 2 данных видно, что практически более чем в половине проб отмечен дисбаланс содержания микроэлементов в волосах подростков (у 56,6 % обследованных). Уровни Fe и Zn чаще снижались (у 33 и 26 %, соответственно), тогда как Co, Cu и Ni возрастали (у 16-22 %). Снижение Fe и Zn у девочек-подростков могло быть связано с возрастной гормональной перестройкой [76], нерациональным питанием [77, 78], экспозицией ТМ [74, 79].

Что касается токсичных металлов, то превышение допустимых норм имело место у относительно небольшой группы,

численность которой не превышала 17 % по Cd и Pb, и только по Al приближалась к 30 %.

Полученные данные, особенно снижение соотношений Zn/Cu, Zn/Cd, Zn/Pb у 36-45 % обследованных, свидетельствуют о необходимости коррекции рациона, в том числе и за счет добавления микронутриентов. Вероятно, экологически обусловленное повышенное содержание ТМ в волосах (и в организме в целом) носит вторичный характер и развивается на фоне дисбаланса ЭМ. Их уровень должен быть предметом не только мониторинга, но и систематического периодического контроля для активного управления (при необходимости) функциональными изменениями в организме в период интенсивного развития.

Не менее уязвимыми в плане элементного гомеостаза являются дети в возрасте 4-7 лет [79]. В рамках мониторинга детей младшего школьного возраста (5-7 лет) нами было исследовано 100 образцов крови на содержание эссенциальных (Ca, Mg, Zn, Fe, Mn) и токсичных (Cd, Hg, Pb) металлов, а также МТ в эритроцитах. Исследования показали (табл. 3) что у 44 % детей уровень цинка в крови ниже установленной нормы.

При этом одновременно было отмечено существенно более низкое (в 2 раза) содержание МТ в эритроцитах крови, т.е. признаки нарушения транспорта Zn, определяющего биодоступность данного биоэлемента для клеточного мета-

Таблица 3

Взаимосвязь концентраций Zn и содержания МТ в крови обследованных детей в возрасте 5-7 лет (n = 100)

Концентрации Zn (мг/дм <sup>3</sup> ) как маркер обеспеченности организма ребенка цинком	Число обследованных, %	Содержание МТ в эритроцитах, мкг/г белка, M ± m, (P > 0,95)
Норма, > 1,0	56	47,95 ± 3,91
Дефицит, < 1,0	44	23,53 ± 1,91

болизма. При этом следует подчеркнуть, что для анализа обеспеченности цинком можно использовать содержание МТ в эритроцитах только в том случае, когда исключена первичная или вторичная экспозиция кадмием. Как показали проведенные исследования, в случае превышения концентрации кадмия в эритроцитарной массе выше 20 мкг/кг, МТ отражает ответ организма на экспозицию этим ТМ.

Примерно такие же взаимосвязи имеют место у беременных женщин, у которых, помимо физиологической перестройки организма, нарушения биоэлементного гомеостаза наиболее часто связаны с курением [80, 81], причем эта вредная привычка могла существовать задолго до наступления и даже планирования беременности, часто в подростковом возрасте. По нашим данным, накопленный за годы активного или пассивного курения кадмий депонируется в костях и повторно поступает в кровоток во время наступившей беременности при мобилизации кальция из костной ткани. Обширные исследования в этом направлении были проведены в разных странах мира, что послужило одним из важных аргументов для запрещения курения в общественных зданиях и на рабочих местах. Кинетика процесса зависит не только от интенсивности (числа выкуриваемых сигарет) и, но и общего времени экспозиции. Так, в Китае, где число курящих женщин невелико (3,8 % в 1996, 2,6 % в 2002, и 2,0 % в 2010 году), общая численность некурящих женщин детородного возраста (15-49 лет), которые систематически подвергались действию табачного дыма (пассивное курение и вторичная экспозиция), составила 65,1 % [82].

В наших исследованиях у курящих беременных женщин практически в 100 % случаев содержание ТМ волосах, в первую очередь Cd, статистически достоверно ( $p < 0,01$ ) превышало таковое у не курящих. Уровни Hg и Pb также имели тенденцию к росту, а содержание ЭМ,

главным образом, Fe и Zn, было существенно сниженным. В ряде случаев (42,2 %) наиболее выраженные изменения концентраций ЭМ наблюдались в других биосубстратах (кровь, моча). И хотя превышение по отдельным представителям ТМ незначительно отличалось от верхней границы нормы, не достигало порогов острого действия, с учетом синергического характера их взаимодействия у беременных женщин, а также вторичного дефицита ЭМ, установлена тесная взаимосвязь между признаками дизэлементоза и гестозами у наблюдавшихся беременных и рожениц (гипертензия, нефропатия, преэклампсия). В ряде случаев наблюдались проявления парадоксальной токсичности, которые корреспондировались с подтвержденной экспериментально характерной динамикой биохимических и физиологических биомаркеров токсикоза беременности [83, 84].

Концепция парадоксальной токсичности получила дальнейшее развитие в конце 20-го — начале 21-го века в работах E.J. Calabrese и других авторов по гормезису (U-образной биокинетике) для широкого круга ксенобиотиков (проверено на более чем 100 химических веществ, в том числе эссенциальных и токсичных металлов). применительно к разнообразным экологическим ситуациям [85-87]. Токсикокинетика и токсикодинамика изучаемых явлений убедительно свидетельствуют о принципиальном единстве механизмов адаптации, компенсации и повреждения биологических систем в условиях химической агрессии. На этот аспект проблемы гормезиса справедливо обращают внимание S.A Kim с соавт. [88]. Хотя гормезис, как чрезмерная компенсация адаптивного ответа путем оксидативного стресса, является одним из важных механизмов наблюдаемой нелинейности процессов клеточного метаболизма, направленность функциональных сдвигов может в равной мере отражать восстановление гомеостаза и повреждение, например,

металлотоксикоз. В последнем случае имеет место биоактивация токсичными металлами в малых (иногда подпороговых) дозах ключевых маркеров всех метаболических фаз (I-III) биотрансформации и детоксикации ксенобиотиков (если это адаптивные сдвиги, то, по мнению Q. Zhang с соавт. [89], речь идет преимущественно о двух первых фазах. Однако, предложенная в этой работе схема имеет ограничения, делая акцент, главным образом, на ретикулоэндоплазматической метаболической мельнице в клетке. В этой связи следует напомнить, что суперсемейство цитохромов P450 (более 50 представителей) действительно активно реагирует на химические, эволюционные и экологические сигналы, играет решающую роль в синтезе участвует в детоксикации преимущественно органических соединений, в том числе и путем использования для биотрансформации ксенобиотиков гемсодержащими монооксигеназами цитохрома P-450 [90, 91].

Для биологически значимых доз и концентраций эссенциальных и неэссенциальных (токсичных) металлов также характерна выраженная компартиментализация основных звеньев экспозиции-детоксикации, которая последовательно реализуется в трех субклеточных фракциях: цитоплазма → митохондрии → лизосомы и пероксисомы. Процесс включает активацию ферментов гликолиза → трикарбонового цикла, переаминирования и β-окисления жирных кислот, окислительного фосфорилирования и электронтранспортной цепи → гидролаз, рибонуклеаз и пероксидаз. Если для ксенобиотиков вообще и для их отдельных групп (например, пестицидов, многих групп промышленных и экотоксикантов) эта схема достаточно детально разработана и является скорее традиционной, то в металлومике она допускается скорее по аналогии.

Параллельно запускается механизм оксидативного стресса (активные формы кислорода и свободные радикалы → пе-

роксидация липидов → активация ферментов системы антиоксидантной защиты: каталаза, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа). И только третья фаза может быть названа ядерной, поскольку она поскольку она включает поступление ионов металла в ядро и сопровождается метилированием и окислением ДНК, усиленной экспрессией мРНК процессами транскрипции, трансляции, синтеза транспортных белков и может идти по адаптационному либо деструктивному сценарию [92].

В последнем варианте имеет место активация апоптоза и аутофагии, в механизме развития которых ЭМ принадлежит важная роль, а, в частности, негемовое железо выполняет при это сигнальную функцию [93, 94]. Что касается ТМ, то, как показывают результаты проведенных исследований [95], имеет место двухфазный дозозависимый характер действия  $Cd^{2+}$  и  $Hg^{2+}$ : на уровне низких концентраций (0,05 и 0,5 мкМ/л, соответственно) и при относительном дефиците ЭМ, в первую очередь Zn, происходит активация процессов жизнедеятельности клеток эмбриона почеч человека HEK293 в опытах *in vitro*, тогда как при высоких концентрациях (50 и 500 мкМ/л, соответственно) эти процессы угнетаются. Малые концентрации приводят к ингибированию, а высокие — к росту апоптоза.

Последнее коррелируется с концепцией, отстаивающей положение о роли апоптоза и аутофагии как одного из видов защиты биосистемы (преимущественно на «правом крыле» гормезиса), в том числе и от нарушений микроэлементного гомеостаза [96]. В трактовке и интегральной оценке значимости этих специфичных видов программируемой клеточной смерти необходимо делать акцент на понятии «программируемая смерть», которая также предусматривает возможность ее защитного и деструктивного вариантов [97, 98]. Такого рода сценарии согласуются с двухфазовыми

показателями токсичности, но они нередко оказываются вне поля зрения клиницистов, и «левое крыло» типичной U-образной кривой ошибочно относят к категории физиологически обусловленного (в действительности же в более половины наблюдавшихся случаев — псевдоадаптивного, компенсаторного) ответа, даже при следовании авторов концепции гормезиса [99, 100]. Тем не менее, развитие теории гормезиса позволило связать воедино механизмы адаптации, компенсации и повреждения (от саногенеза до выраженной патологии) на основе взаимосвязи эпигенетической и фенотипической составляющих в формировании и развитии патологических процессов [101, 102].

Нами этот подход был применен при изучении патогенеза металлонефропатий [103, 104]. При этом мы исходили из ставших классическими положений токсикологии и патологической физиологии о нефротоксичности большинства ТМ, не только при профессиональном, но и экологически обусловленном контакте, т.е. при экспозиции малыми дозами этих ксенобиотиков [13-15, 38, 43, 105]. По силе влияния на организм человека ТМ, как и многие другие химические вещества в современных производственных и экологических условиях, относится преимущественно к факторам малой интенсивности [106, 107], а по механизму действия — к веществам общетоксического действия, одним из доминирующих видов которого является нефротоксичность.

В основе формирования патологической функциональной системы чаще всего лежит алиментарный фактор, который способствует накоплению в организме ТМ до пороговых и действующих уровней [1, 73, 79]. При этом, благодаря присущей ТМ выраженной мимикрии [108, 109], они относительно легко встраиваются в работу систем, контролируемых и функционально связанным с ЭМ, приводя к дисгомеостазу последних, а также к системным и дизрегуляторным

изменениям в нейроэндокринных, кардиоренальных, гепаторенальных и других межсистемных связях и взаимодействиях [110-112].

Именно такие нарушения чаще приводят к хронической болезни почек (ХБП), ранее известной как хроническая почечная недостаточность [113]. Среди этиологических факторов обычно упоминают и токсичные металлы, прежде всего As, Cd, Hg, Pb [114], а для сравнительной характеристики определяют Cu, Fe, Zn, и реже Co, Mn, Ni, Se, большинство из которых обладает широким спектром действия, в том числе на сердце и легкие [115]. В интерпретации получаемой информации преобладают стандартные варианты (связывание SH-групп, ингибирование ферментов, инициация оксидативного стресса и угнетение антиоксидантных систем) [116-118], хотя для диетологии, рационального питания и клинической практики такого рода заключения не могут считаться достаточными.

Речь, как правило, идет не об отравлениях ТМ, а о пограничных функциональных состояниях, развивающихся в организме под влиянием суммации комбинированных и сочетанных эффектов многокомпонентных комплексов ТМ, приобретающих уровень действующих с конкурентным снижением биодоступности либо дефиците — дисгомеостазе ЭМ, который, клинически манифестирует себя как компонент ХБП, в первую очередь, по Cd [119, 120]. Поэтому металлонефропатия, как и другие виды металлопатий, не выделяется в отдельную нозологическую единицу. Она является одновременно механизмом, процессом и результатом патологических изменений в метаболизме, функциональном (физиологическом) статусе клеток, органов и систем. Этим определяется сложность диагностики, коррекции и, тем более, профилактики микроэлементозов и металлопатий. В этот процесс вовлекаются высшие психические функции, эмоционально-поведенческие реакции. Не случайно, сегодня лавино-



образно увеличивается число публикаций в данной перспективной области, которая охватывает также нейродегенеративные и другие психосоматические заболевания В клинике чаще всего встречаются не начальные изменения структурно-функционального гомеостаза почек, не первые проявления специфических патогенетических сдвигов, а, например, уже сформированный тубуло-интерстициальный синдром [121, 122]. Не случайно, в литературе имеются указания, что начальные клинические признаки хронической болезни почек возникают в условиях, когда воспалительные, дизурические и склеротические изменения охватывают до 75 % всей массы нефронов, что определяет актуальность поиска информативных маркеров, паттернов, характеризующих, в первую очередь, механизмы раннего повреждения почек нефротоксикантами, в частности, тяжелыми металлами, проявлений нарушения осморегулирующей функции по типу синдрома изогипостенурии, сопровождающего тубуло-интерстициальные виды инициальной патологии почек [123-125].

В этой связи представляют интерес проведенные нами комплексные исследования среди 145 больных в возрасте 21-60 лет, находившихся на стационарном лечении в Одесской областной клинической больнице. 20 практически здоровых волонтеров служили контролем. Целью исследования было изучение этиопатогенетических особенностей развития ХБП во взаимосвязи с изменением гомеостаза ЭМ и химической нагрузкой на организм ТМ. Исходя из рассмотренных выше предпосылок по результатам анализа литературы и результатов предшествующих собственных клинико-экспериментальных исследований, помимо мониторинга ЭМ и ТМ в биосредах обследованных пациентов, проводили физиолого-биохимический скрининг широкого круга биомаркеров ХПБ, объективно отражавших состояние больных во взаимосвязи с питанием на фоне прово-

димого лечения (по соответствующим протоколам). Больные проходили лечение в нефрологическом — 42, кардиологическом — 45, эндокринологическом — 43 отделениях и гемодиализа — 15. Выбор перечисленных групп больных объясняется, наряду с прямыми измерениями микроэлементов в биосубстратах, наличием функциональной связи между соответствующими физиологическими системами, данными о частоте нефропатий и ХБП при сердечно-сосудистых и эндокринных заболеваниях. Учитывая отклонения в содержании ЭМ и ТМ в крови и моче обследованных больных, биомаркеров оксидативного стресса, анемии, гипоксии, ферментопатий, 30-45 % обследованных должны быть отнесены к группам повышенного риска развития микроэлементозов и металлонефропатий.

Как показали результаты проведенных исследований, содержание в крови больных нефротоксикантов (Cd, Hg и Pb) в 61,7, 92,8 и 81,5 % случаев, соответственно, находилось в пределах нормы и значений контрольной группы. В моче этот показатель был существенно выше и составлял 76,2, 100,0 и 88,4 %. Уровни Al, Sn, Sb в крови и моче больных всех отделений не достигали верхней границы нормы. У 38,3 % обследованных содержание Cd в крови превышало допустимый уровень в 1,3-1,9 раза, что коррелировало с фактором курения в анамнезе. У 6,2 % пациентов (отделение нефрологии) отмечено превышение концентрации Hg в 2-7 раз. Содержание свинца в моче у 26,8 % больных было повышено в 1,4-2,0 раза, а в крови — у 48 % пациентов — в 1,5-2,7 раза. Необходимо обратить особое внимание на то, что такие изменения преимущественно выявлены у больных нефрологического и эндокринологического отделений. Что касается ЭМ, то результаты были снижены по Zn у 53,6 % больных нефрологического, у 68,2 % — эндокринологического и 21,8 % — кардиологического отделений; Mn был снижен в крови у 2,7;

Таблица 4 о критической

Результаты корреляционного анализа концентраций металлотioneина в эритроцитах и металлов в крови

Отделения	Коэффициент корреляции			
	Cd/MT <sub>эр.</sub> (кровь)	Zn/MT <sub>эр.</sub> (кровь)	Hg/MT <sub>эр.</sub> (кровь)	MT <sub>эр.</sub> /MT <sub>моч.</sub>
Кардиология	0,599	0,434	0,573	0,541
Нефрология	0,426	0,364	0,374	0,312
Эндокринология	0,158	0,424	0,447	0,199
Гемодиализ	0,272	0,928	0,204	-
Контроль	0,301	0,557	0,190	0,211

роли процессов транспорта металлов и белков-транспортеров в поддержании микроэлементного гомеостаза и развитии металлотоксикозов [17, 28, 41, 59,

5,4 и 4,0 % и возрастал — у 11,1, 16,3 и 18,1 % больных, соответственно. Наибольшие концентрации Ni (в 2,7 раза выше нормы) были определены у больных эндокринологического отделения (15,4 %). Признаки железодефицитной анемии и снижения уровня Fe в крови и моче отмечены у больных в нефрологическом отделении (у 24,4 и 16,2 %, соответственно), гемодиализа (40 % — в крови) и кардиологии (15,1 и 8,3 %, соответственно). Концентрации меди повышались в крови и моче на 18,2-64,1 %, тогда как уровень Со в крови снижался на 8,6-24,2 % у примерно трети всех обследованных. Последнее коррелируется с широким распространением дефицита витаминов группы В (в том числе В<sub>12</sub>) у населения, а также во взаимосвязи с ЭМ у больных рассматриваемого профиля [126, 127].

Результаты проведенных исследований позволяют обратить внимание на три обобщающие позиции:

1. Частота встречаемости отклонений уровней ЭМ от допустимых норм примерно в три раза выше, чем превышение ТМ, а время развития от начала заболевания существенно короче, что позволяет постулировать первичный характер и приоритетность первого (микроэлементный дисгомеостаз) как необходимого условия и предпосылки для реализации токсического действия неэссенциальных (токсичных) металлов в низких, но клинически значимых концентрациях (эпигенетический фактор).

2. Подтверждена высказанная ранее нами и другими авторами гипотеза

61, 65, 72, 103]. Это также может быть проиллюстрировано наличием тесных корреляционных связей между концентрациями металлотioneина в эритроцитах и металлов в крови (табл. 4).

Из представленных в таблице данных видно, что низкий уровень МТ в эритроцитах может быть селективным маркером обеспеченности организма цинком, а также экспозиции Cd и Hg, поскольку именно эти металлы являются активными индукторами синтеза МТ. Даже при достаточном поступлении Zn с пищей, подавление синтеза МТ приводит к нарушению гомеостаза и развитию признаков дефицита данного ведущего микронутриента.

3. Тесная взаимосвязь динамики концентраций ЭМ и ТМ с металлотранспортными белками, что было прослежено в наших исследованиях также на примере ферритина, трансферрина, церулоплазмينا, липокалина-2, свидетельствует о необходимости перехода в исследованиях с использованием ОМИКС-технологий от отдельного изучения макро- и микронутриентов к металлопротеомике как единому информативному паттерну физиологической полноценности рациона питания, эффективному способу коррекции диеты при разных видах патологии.

### Заключение

Анализ данных литературы и результаты собственных исследований показывают, что за последние годы существенно возросла медико-биологическая и социальная значимость проблем раци-

онального питания населения, которые приобрели глобальный характер. При этом, наряду с все еще преобладающими традиционно исследованиями по достаточному количественному, качественному и безопасному обеспечению населения макронутриентами, растет число работ, в которых категория «рациональное питание» все больше ассоциируется с оптимизацией содержания, соотношения и качества, входящих в рацион макро- и микронутриентов. Среди последних совершенно справедливо ученые и специалисты стали уделять больше внимания обеспечению популяции микроэлементами, вообще, и металлами, в частности.

Накопленный фактический материал по результатам физико-химических, медико-биологических, токсикологических и технологических исследований, национальных и международных проектов поставил на повестку дня вопрос о смене парадигмы в микроэлементологии от процесса дифференциации проблем, направлений и даже самостоятельных научных дисциплин к их интеграции, для комплексного и системного подхода к решению задачи в целом. Стало возможным выделить три блока факторов: эпигенетические, фенотипические и эволюционно-генетические, каждый из которых интегрирует одну из трех составляющих (условия возникновения, механизмы развития, особенности течения и вероятные индивидуальные и популяционные последствия микроэлементозов, биоэлементного дисгемеостаза и металлопатий)

Первый блок объединяет пищевой, эколого-гигиенический, токсикологический и клинический аспекты обеспечения организма ЭМ, которые необходимо решать в комплексе. Их объединение делает понятным тот неоспоримый факт, что многоаспектность не равносильна разобщенности. Только тогда становится возможным ответить на такие исходные вопросы, как количество, соотношение, формы, биодоступность и состав

ТМ. Применительно к последним важно знать, помимо перечисленных, ответы на вопросы о путях поступления (алиментарный, ингаляционный, трансдермальный), наличие исходного дефицита ЭМ. Все это вместе входит в блок эпигенетических условий формирования металлома в организме и на популяционном уровне, их обеспечения рассматриваемыми микронутриентами.

Второй блок в решении проблемы касается судьбы соответствующих металлов в организме. Он включает вопросы всасывания, транспорта и распределения, взаимодействия с рецепторами и мишенями в клеточном пространственно-временном континууме, а также депонирования и выведения из организма. В данном фенотипическом блоке в условиях экспозиции дозами ТМ, не приводящими к проявлению признаков острой и подострой токсичности, лимитирующими (критическими) звеньями дисгемеостаза ЭМ (например, формирования металлонефропатии) являются биодоступность (всасывание), образование металлобелковых комплексов, транспорт, компартиментализация, пути и способы выведения. Дисгемеостаз может развиваться и без превышения уровней ТМ в биосубстратах при вторичном дефиците ЭМ за счет конкурентных взаимоотношений с ТМ.

Третий блок включает эволюционные и генетические факторы. При этом в исследованиях последних лет все шире используется историко-эволюционный подход. Он предполагает, что эволюционно обусловленные изменения в понятии эссенциальности металлов зависят и существенно меняются в процессе исторической динамики характера питания, состава рациона, региональной обособленности и взаимопроникновения субпопуляций вида *Homo sapiens*. Поэтому выделять только положительные либо отрицательные особенности диет преимущественно животного, растительного происхождения в популяционном масштабе не правомерно, что находит все

большее подтверждение в результатах масштабных исследований и проектов.

Генетическая составляющая этого блока применительно к металломике, в частности, только начала разрабатываться. Здесь предстоит разделить фенотипические изменения генетического аппарата клеток и геномные. Если полиморфизм определенных групп генов, экспрессия синтеза РНК, метилирование и окисление фрагментов ДНК, нарушение биосинтеза (в частности, фолдинга) белков относятся, как правило, к первым, то верифицированный мутагенез является надежным атрибутом второго.

Необходимы дальнейшие исследования для создания теоретической и клинко-экспериментальной базы и построения на ее основе единой современной системы диагностики, лечения и профилактики микроэлементозов и металлопатий алиментарного, профессионального и экогенеза.

#### References/Литература

1. Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. Report of Joint WHO/FAO Expert Consultation. — Geneva: World Health Organization, 2003. — 160 p.
2. Скальный А.В. Биоэлементы в медицине / А.В. Скальный, И.А. Рудаков. — М.: Изд. дом «ОНИКС 21 век»: Мир, 2004. — 272 с. / Skalny AV. Bioelements in medicine / AV. Skalny, IA Rudakov. — М.: Pub. house "ONYX 21 century": The World, 2004. — 272 p.
3. Nutrition Across the Lifespan for Healthy Aging: Proceedings of a Workshop. — N.-Y.: National Academies Press, 2017. — 169 p.
4. Оздоровительное и диетическое питание / Под ред. В. И. Циприяна. — К.: Глобус, 2001. — 336 с. / Weillness and diet food / Ed. by V.I. Tsipriyan. — K.: Globe, 2001. — 336 p.
5. Шевченко В.П. Клиническая диетология / В.П. Шевченко. — М.: ГОЭТАР-Медиа, 2009. — 243 с. / Shevchenko V.P. Clinical Nutrition / V.P. Shevchenko. — М.: GOETAR-Media, 2009. — 243 p.
6. Диетология. Руководство / Под ред А.Ю. Барановского. — СПб.: Питер, 2012. — 1022 с. / Dietology. Manual / Ed. AYu. Baranovsky. — St. Petersburg: Peter, 2012. — 1022 p.
7. Дэвис А. Нутрицевтика. Питание для жизни, здоровья и долголетия / А. Дэвис. — Оттава, 2008. — 652 с. / Davis A Nutraceutics. Nutrition for life, health and longevity / A Davis. — Ottawa, 2008. — 652 p.
8. An Interview With Dr. Stephen DeFelice — Nutraceuticals World (Sheldon Baker, 10.28.11) / www.nutraceuticalsworld.com
9. Экспериментальное изучение биопротекторных свойств пищевого концентрата полифенолов черники при экспозиции тяжелыми металлами / Л.М. Шафран, Г.А. Хомич, Е.В. Третьякова и др.. // Медичні перспективи, 2012. — Т. XVII. — № 4. — С. 98-104. / Experimental study of bioprotective properties of food concentrate of bilberry polyphenols under heavy metal exposure / L.M. Shafran, G.A. Khomich, E.V. Tretyakova et al. // Medichni Perspective, 2012. — Vol. XVII. — No. 4. — P. 98-104.
10. Liu R.H. Health-promoting components of fruits and vegetables in the diet / R.H. Liu // Adv. Nutr., 2013. — Vol. 4. — No. 3. — P. 384S-392S.
11. Rodriguez-Casado A The Health Potential of Fruits and Vegetables Phytochemicals: Notable Examples / A. Rodriguez-Casado // Crit. Rev. Food Sci. Nutr., 2016. — Vol. 56. — No.7. — P. 1097-1107.
12. Anke M. Cadmium in the food chain of plants, animals and man / Manfred Anke, M. Muller, R. Muller, U. Schafer, M. Seifert // 27<sup>th</sup> International Symposium "Industrial Toxicology 07". Proceedings. May 30-June 1, 2007. — Bratislavam Slovak Republic, 2007. — P. 19-20.
13. Biomonitoring of 20 trace elements in blood and urine of occupationally exposed workers by sector field inductively coupled plasma mass spectrometry // N.B. Ivanenko, AA Ivanenko, N.D. Solovyev et al. // Talanta, 2013. — Vol. 116. — No. 8. — P. 764-769.
14. Assessing human metal accumulations in an urban superfund site / M.K. Hailer, C.P. Peck, M.W. Calhoun et al. // Environ. Toxicol. Pharmacol., 2017. — Vol. 54. — No. 2. — P. 112-119.
15. Blood and urinary levels of metals and metalloids in the general adult population of Northern France: The IMEPOGE study, 2008-2010 / C. Nisse, R. Tagne-Fotso, M. Howsam et al. // Int. J. Hyg. Environ.

- Health., 2017. — Vol. 220. — 2 Pt. B. — P. 341-363.
16. Lunnedal B. Dietary Factors Influencing Zinc Absorption / B. Lunnedal // *J. Nutr.*, 2000. — Vol. 130. — Iss.5. Suppl. — P.1378S-1383S
  17. Manganese transporter Slc39a14 deficiency revealed its key role in maintaining manganese homeostasis in mice / Y. Xin, H. Gao, J. Wang et al. // *Cell Discov.*, 2017. — No. 3. — P. 17025. doi: 10.1038/cell-disc.2017.25.
  18. Hajishafiee M. Energy and nutrient requirements in the intensive care unit inpatients: A narrative review / M. Hajishafiee, L. Azadbakht, P. Adibi // *J. Nutr. Sci. Diet*, 2015. — No. 1. — P. 63–70.
  19. Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century / L. Cordain, S.B. Eaton, A Sebastian et al. // *Am. J. Clin. Nutr.*, 2005. — Vol. 81. — Iss. 4. — P. 341–354.
  20. Melnik B.C. Milk consumption during pregnancy increases birth weight, a risk factor for the development of diseases of civilization / B.C. Melnik, S.M. John, G. Schmitz // *J. Transl. Med.*, 2015. — Vol.13. — Iss.13. doi: 10.1186/s12967-014-0377-9.
  21. Trace elements and oxidative stress in hypertensive disorders of pregnancy /
    1. V. Fenzl, Z. Flegar-Мельтриж, S. Perkov et al. // *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2013. — Vol. 287. — No. 1. — P. 19-24.
  22. Sun J. Dietary patterns and cardiovascular disease-related risks in chinese older adults / J. Sun, N. Buys, S. Shen // *Front. Public Health*, 2013. — Vol. 1. — No. 1. — 48 p. doi: 10.3389/fpubh.2013.00048.
  23. Muga M.A Association between Dietary Patterns and Cardiovascular Risk Factors among Middle-Aged and Elderly Adults in Taiwan: A Population-Based Study from 2003 to 2012 / M.A Muga, P.O. Owili, C.Y. Hsu, H.H. Rau, J.C. Chao // *PLoS One*, 2016. — Vol. 11. — No. 7.: e0157745. doi: 10.1371/journal.pone.0157745. eCollection 2016.
  24. Wilson R.L. Association between Maternal Zinc Status, Dietary Zinc Intake and Pregnancy Complications: A Systematic Review / R.L. Wilson, J.A Grieger, T. Bianco-Miotto T<sup>5,6</sup>, C.T. Roberts // *Nutrients*. 2016 Oct 15; 8 (10). pii: E641.
  25. Trace element reference values in tissues from inhabitants of the European Community. II. Examples of strategy adopted and trace element analysis of blood, lymph nodes and cerebrospinal fluid of Italian subjects / E. Sabbioni, C. Minoia, R. Pietra et al. // *Sci. Total Environ.*, 1992. — Vol. 120. — No. 1-2. — P. 39-61.
  26. Iversen B.S. Trace element reference values in tissues from inhabitants of the EU. XII. Development of BioReVa program for statistical treatment / B.S. Iversen, E. Sabbioni, S. Fortaner, R. Pietra, A Nicolotti // *Sci. Total Environ.*, 2003. — Vol. 302. — No. 1-3. — P. 1-12.
  27. Наказ МОЗ України від 03.09.2017 № 1073 «Про затвердження Норм фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах і енергії» / Order of the Ministry of Health of Ukraine dated September 3, 2017 No. 1073 “On Approval of Norms of Physiological Needs of the Population of Ukraine in the Basic Nutrients and Energy” / <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z1206-17>.
  28. Сучасна мікроелементологія в Україні (бібліографічний довідник за 2005-2016 рр.) / Під ред. проф. Л.М. Шафрана. — Дніпро: Акцент ПП, 2017. — 255 с. / *Modern Microelementology in Ukraine (Bibliographic guide for 2005-2016)* / Ed. by Prof. L.M. Shafran — Dnipro: Accent of PE, 2017. — 255 p.
  29. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration / A Liberati, D.G. Altman, J. Tetzlaff et al. // *PLoS Med.*, 2009. — Vol. 6. — Iss. 7. — 28 p. eu publ. doi: 10.1371/journal.pmed. 1000100
  30. МБТ 5061-89 Медико-биологические требования и санитарные нормы Качества продовольственного сырья и пищевых продуктов. 1 августа 1989 г. N 5061-89. — М., 1989. — 205 с. / MBR 5061-89 Medical and Biological Requirements and Sanitary Norms of the quality of food raw materials and foodstuffs. / August 1, 1989. — No. 5061-89. — М., 1989. — 205 p.
  31. Рекомендуемые уровни потребления пищевых и биологически активных веществ / В.А. Тутелян, — М.: Изд. «РЕМЕДИУМ», 2010. — 28 с. / Recommended levels of consumption of food and biologically active substances / V.A Tutelian, — М.: Pub. «REMEDIUM», 2010. — 28 p.
  32. Антонович В.П. Визначення вмісту ртуті

- в объектах виробничого середовища, у докiллі та біологічних матеріалах / В.П. Антонович, А.О. Кучер, Д.В. Большой та інш. // Методичні вказівки МВ 10.1-115-2005. — К.: МОЗ України, 2005. — 100 с. / Antonovich V.P. Determination of the content of mercury in the objects of the production environment, in the environment and biological materials / V.P. Antonovich, A.O. Kucher, D.V. Bolshoy et al. // Methodical instructions of MI 10.1-115-2005. — K.: Ministry of Public Health of Ukraine, 2005. — 100 p.
33. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — К.: М
  2. ОРИОН, 2000. — 320 с. / Lapach S.N. Statistical methods in medical and biological research using Excel / S.N. Lapach, A.V. Chubenko, P.N. Babich. — K.: Pub.
  3. ORION, 2000. — 320 p.
  34. Yokel R.A. The speciation of metals in mammals influences their toxicokinetics and toxicodynamics and therefore human health risk assessment / R.A. Yokel, S.M. Lasley, D.C. Dorman // J. Toxicol. Environ. Health. B. Crit. Rev., 2006. — Vol. 9. — No. 1. — P. 63-85.
  35. Benes B. Determination of normal concentration levels of Cd, Cr, Cu, Hg, Pb, Se and Zn in hair of the child population in the Czech Republic / B. Benes, J. Sladkб, V. Spevбckovб, J. Smid // Cent. Eur. J. Public Health, 2003. — Vol. 11. — No. 4. — P.184-186.
  36. Al-Saleh I. Birth outcome measures and maternal exposure to heavy metals (lead, cadmium and mercury) in Saudi Arabian population / I. Al-Saleh, N. Shinwari, A. Mashhour, A Rabah // Int. J. Hyg. Environ. Health, 2014. — Vol. 217. — No. 2-3. — P. 205-218.
  37. Gazmeh M. Qualitative analysis of teeth and evaluation of amalgam elements penetration into dental matrix using laser induced breakdown spectroscopy / M. Gazmeh, M. Bahreini, S.H. Tavassoli, M. Asnaashari // J. Lasers Med. Sci., 2015. — Vol. 6. — No. 2. — P. 67-73.
  38. Авцын А.Т. Микроэлементозы человека. / А.Т. Авцын, А.А. Жаворонков, М.А. Риш, Л.С. Строчкова. — М.: Медицина, 1991. — 497 с. / Human microelementoses / A.T. Avtsyn, A.A. Zhavoronkov, M.A. Rish, L.S. Strochkova — M.: Medicine, 1991. — 497 p.
  39. Schlemmer U. Phytate in foods and significance for humans: Food sources, intake, processing, bioavailability, protective role and analysis / U. Schlemmer, W. Frwlich, R.M. Prieto, F. Grases // Mol.Nutr. Food Res., 2009. — Vol.53. — No. 4. — P. S330–S375
  40. Nielsen F.H. Should bioactive trace elements not recognized as essential, but with beneficial health effects, have intake recommendations / F.H. Nielsen // J. Trace Elem. Med. Biol., 2014. — Vol. 28. — No. 4. — P. 406-408.
  41. Delves H.T. Assessment of trace element status / H.T. Delves // Clin. Endocrinol. Metab., 1985. — Vol. 14. — No. 3. — P. 725-760.
  42. Пыхтеева Е.Г. Мониторинг содержания свинца и ртути в моче при профессионально обусловленном воздействии /Е.Г. Пыхтеева, Д.В. Большой, Н.Г. Гончаренко // Сб. Гигиена труда, 2004. — Вып. 35. — С. 170-179. / Pykhiteeva E.G. Monitoring the content of lead and mercury in urine with professionally conditioned exposure / E.G. Pykhiteeva, D.V. Bolshoy, N.G. Goncharenko // Hygiene of Labor, 2004. — Iss. 35. — P. 170-179.
  43. Гигиена труда при работе с противообрастающими покрытиями / Е.Г. Пыхтеева, Д.В. Большой, Л.В. Басалаева и др. // Актуальные проблемы транспортной медицины, 2012. — № 4 (30). — С. 30-35. / Hygiene of labor when working with antifouling coatings / E.G. Pykhiteeva, D.V. Bolshoy, L.V. Basalaeva et al. // Actual problems of transport medicine, 2012. — № 4 (30). — P. 30-35.
  44. Важкі метали в продуктах згоряння полімерних матеріалів як професійний показник ризику для здоров'я пожежників-рятувальників / Д.В. Большой, О.Г. Пыхтеева, В.М. Свиридов та інш. // Науковий вісник УкрНДІПБ, 2012. — № 1 (25). — С. 89-95. / Heavy metals in products of combustion of polymeric materials as a professional risk indicator for health fire-rescuers / D.V. Bolshoy, O.G. Pykhiteeva, V.M. Sviridov et al. // Scientific Bulletin of UkrRIFS, 2012. — No. 1 (25). — P. 89-95.
  45. Manganese superoxide dismutase, MnSOD and its mimics / S. Miriyala, I. Spasojevic, A. Tovmasyan et al. // Biochim. Biophys.

- Acta, 2012. — Vol. 1822. — No. 5. — P. 794–814.
46. Yin X. Mitochondria-targeted molecules MitoQ and SS31 reduce mutant huntingtin-induced mitochondrial toxicity and synaptic damage in Huntington's disease / X.Yin, M. Manczak, P.H. Reddy // *Hum. Mol. Genet.*, 2016. — Vol. 25. — No. 9. — P. 1739-1753.
  47. Shearer J. Insight into the structure and mechanism of nickel-containing superoxide dismutase derived from peptide-based mimics / J. Shearer // *Acc. Chem. Res.*, 2014. — Vol. 47. — No. 8. — P. 2332-2341.
  48. New insights into the mechanism of nickel superoxide degradation from studies of model peptides / D. Tietze, J. Sartorius, S.B. Koley et al. // *Sci. Rep.*, 2017. — Vol. 7. — No. 1. — P. 17194. doi: 10.1038/s41598-017-17446-3.
  49. He E. Modelling uptake and toxicity of nickel in solution to *Enchytraeus crypticus* with biotic ligand model theory / E. He, H. Qiu, C.A Van Gestel // *Environ. Pollut.*, 2014. — Vol. 188. — Iss. 1. — P. 17-26.
  50. Chumaeva J.V. Pathogenetic mechanisms of dysregulatory neuropathies in firefighters / J.V. Chumaeva, J.V. Nechoroshkova, O.A Kapustinskaya, A.G. Puzanova // *Proceedings 27<sup>th</sup> International Symposium "Industrial Toxicology '07"*. — Bratislava, Slovak Republic. — 2007. — P. 357 — 360.
  51. Нехорошкова Ю.В. Роль симпатoadrenalовой системы в розвитку психоемоційного стресу у пожежних рятувальників: патогенез, профілактика, психогігієнічна корекція: Автореф. дис. канд. мед. наук — 14.02.01 — гігієна та професійна патологія. — К.: Інст. мед. праці, 2013. — 20 с. / Nekhoshkova Yu.V. The role of the sympatho-adrenal system in the development of psychoemotional stress in firefighters: pathogenesis, prophylaxis, psycho-hygienic correction: Abstract of Cand. Med. Sci. — 14.02.01 — Hygiene and Professional Pathology. — K.: Inst. Med. of Labor, 2013. — 20 s.
  52. Шафран Л.М. Комплексная гигиеническая оценка условий труда и трудового процесса пожарных-спасателей / Л.М. Шафран, Ю.В. Нехорошкова // *Гиг. и сан.*, 2015. — № 1. — С. 77-82. / Shafran L.M. Comprehensive hygienic assessment of working conditions and the labor process of firefighters / L.M. Shafran, Yu.V. Nekhoroshkova // *Gig. and San.*, 2015. — No. 1. — P. 77-82.
  53. Cavani A Breaking tolerance to nickel / A Cavani // *Toxicology*, 2005. — Vol. 209. — No. 2. — P. 119-121.
  54. Systemic nickel allergy syndrome: epidemiological data from four Italian allergyunits / L. Ricciardi, A Arena, E. Arena et al. // *Int. J. Immunopathol Pharmacol.*, 2014. — Vol. 27. — No. 1. — P. 131-136.
  55. Molecular Mechanisms of Nickel Allergy M. Saito, R. Arakaki, A Yamada // *Int. J. Mol. Sci.*, 2016. — Vol. 17. — No. 2. — P.
  56. Шафран Л.М. Роль лизосом в механизме защиты и повреждения клеток при действии тяжёлых металлов. / Л.М. Шафран, Д.В. Большой, Е.Г. Пыхтеева, Е.В. Третьякова // *Современные проблемы токсикологии*, 2004. — № 3. — С. 17-24. / Shafran L.M. The role of lysosomes in the mechanism of protection and damage of cells under the action of heavy metals / L.M. Shafran, D.V. Bolshoy, E.G. Pykhteeva, E.V. Tretyakova // *Modern problems of toxicology*, 2004. — No. 3. — P. 17-24.
  57. Общая токсикология: Руководство для врачей / Под ред. А.О. Лойта. — СПб: ЭЛБИ-СПб, 2006. — 224 с. / *General toxicology: A guide for doctors* / Ed. by A.O. Loit. — SPb: ELBI-SPb, 2006. — 224 p.
  58. Факторы окружающей среды: : опыт комплексной оценки / Под ред. В.С. Рукавишников. — Иркутск: ИЦ РВХ СО РАМН, 2010. — 232 с. / *Environmental factors: The experience of integrated assessment* / Ed. by V.S. Rukavishnikov. — Irkutsk: RC of the SB RAMS, 2010. — 232 p.
  59. Циммерманн М. Микроэлементы в медицине (по Бургерштайну) / М. Циммерманн. — М.: Арнебия. — 288 с. / Zimmermann M. Microelements in medicine (according to Burgerstein) / M. Zimmermann. — M.: Arnebia — 288 p.
  60. Третьяков А.М. Экспериментальное обоснование биологической профилактики профессиональных свинцовых интоксикаций / А.М. Третьяков, Е.В. Третьякова, Е.Г. Пыхтеева // *Сб. научн. работ „Гигиена труда“*. — К., 2004. — Вып. 35. — С. 243-256. / Tretyakov A.M. Experimental substantiation of biological prophylaxis of occupational lead intoxication / A.M. Tretyakov, E.V. Tretyakova, E.G. Pykhteeva // *Sat. scientific. works "Labor Hygiene"*. — K., 2004. — Issue. 35. — P.

243-256

61. Shafran L.M. Biomarkers of metalotoxicoses and metalosanogenesis / L.M. Shafran, D.V. Bolshoy, E.G. Pykhteeva and G.F. Burlak. // CEMEPE. Proceedings of SECOTOX Conference and the International Conference on Environmental Management, Engineering, Planning and Economics. Skia- thos, June 24-28 2007. — P. 273-274.
62. Pykhteeva E.G. Potential possibility of use of metallothionein as biomarker of the ex- position of seamen by mercury. E.G. Pykh- teeva, D.V. Bolshoy // 11<sup>th</sup> International Symposium on Maritime Health. Book of Abstracts. 06-10 of September 2011, Odessa, Ukraine. — Odessa, 2011. — P. 100.
63. Batista-Nascimento L. Iron and neurode- generation: from cellular homeostasis to disease / L. Batista-Nascimento, C. Pimen- tel, R.A. Menezes, C. Rodrigues-Pousada / / Oxid. Med. Cell. Longev., 2012. — 2012: 128647. doi: 10.1155/2012/128647.
64. Clifford R.J. Dynamic internalization and recycling of a metal ion transporter: Cu homeostasis and CTR1, the human Cu<sup>+</sup> uptake system / R.J. Clifford, E.B. Maryon, J.H. Kaplan // J. Cell. Sci., 2016. — Vol. 129. — Iss. 8. — P. 1711-1721.
65. Hojyo S. Zinc transporters and signaling in physiology and pathogenesis / S. Hojyo, T. Fukada // Arch. Biochem. Biophys., 2016. — Vol. 611/ — No. 1. — P: 43-50.
66. Physiological roles of zinc transporters: molecular and genetic importance in zinc homeostasis / T. Hara, T.A. Takeda, T. Tak- agishi et al. // J. Physiol. Sci., 2017. — Vol. 67. — No. 2. — P. 283-301.
67. Golden H.N. The Development of Concepts of Malnutrition / M.H.N. Golden // J. Nutr., 2002. — Vol. 132. — No. 7.- P. 2117S- 2122S.
68. Popkin BM, Hawkes C. Sweetening of the global diet, particularly beverages: patterns, trends, and policy responses / B.M. Pop- kin, C. Hawkes // Lancet Diabetes Endo- crinol., 2016. — No. 4. — P. 174-186.
69. Szpunar J. Advances in analytical method- ology for bioinorganic speciation analysis: metallomics, metalloproteomics and het- eroatom-tagged proteomics and metabolo- mics / J. Szpunar // Analyst, 2005. — Vol. 130. — No. 4. — P. 442-465.
70. Becker J.S. The synergy of elemental and biomolecular mass spectrometry: new an- alytical strategies in life sciences / J.S. Becker, N. Jakubowski // Chem. Soc. Rev., 2009. — Vol. 38. — Iss. 7. — P. 1969-1983.
71. Шафран Л.М., Пыхтеева Е.Г., Большой Д.В. Металлотионеины / Под редакцией проф. Л.М. Шафрана — Одесса: Изд. “Чорномор’я”, 2011. — 428 с. / Shafran L.M., Pykhteeva E.G., Bolshoy D.V. Metal- lothionein / Ed. by prof. L.M. Shafran — Odessa: Pub. “Chornomor’ya”, 2011. — 428 p.
72. Пыхтеева О.Г. Металотіонеїн у токсикології важких металів: Автореф. дис. докт. біол. наук — 14.03.06 — токсикологія. — К.: Наук. центр превент. токсикол. ім. Л.І. Медведя, 2015. — 40 с. / Pykhteeva O.G. Metallothionein in toxicology of heavy metals: Abstract. Dr. Biol. Sci. — March 14, 2006 — toxicology. — K.: Sci- ent. Center of prevent. toxicol. named by L.I. Medved, 2015. — 40 p.
73. Aluminium, nickel, cadmium and lead in candy products and assessment of daily intake by children in Spain / R. Марн- Мартннез, X. Barber, C. Cabrera-Vique et al. // Food Addit. Contam. Part B. Surveill., 2016. — Vol. 9. — No. 1. — P. 66-71.
74. Hair toxic and essential trace elements in children with autism spectrum disorder / A. V. Skalny, N.V. Simashkova, T.P. Klyushnik et al. // Metab. Brain Dis., 2017. — Vol. 32. — No. 1. — P. 195-202.
75. Heavy metals in PM2.5 and in blood, and children’s respiratory symptoms and asth- ma from an e-waste recycling area / X. Zeng, X. Xu, X. Zheng et al. // Environ. Pollut., 2016. — Vol. 210. — No. 4. — P. 346-353.
76. Structural and thermodynamic conse- quences of the replacement of zinc with environmental metals on estrogen receptor  $\beta$ -DNA interactions / B.J. Deegan, A.M. Bona, V. Bhat et al. // J. Mol. Recognit., 2011. — Vol. 24. — No. 6. — P.1007-1017.
77. Growth and nutrition in children with food allergy requiring amino acid-based nutri- tional formulas / K.A. Robbins, A.L. Guerre- rio, S.A. Hauck et al. // J Allergy Clin. Im- munol., 2014. — Vol.134. — No. 6. — P. 1463-1466.
78. Masumoto K. Trace elements deficiency in children receiving nutritional management / K. Masumoto // Nihon Rinsho, 2016. — Vol. 74. — No. 7. — P. 1214-1219.
79. Dietary intake of lead, cadmium, copper and zinc by children from the German North



- Sea island Amrum / P. Schrey, J. Wittsiepe, U. Budde // *Int. J. Hyg. Environ. Health*, 2000. — Vol. 203. — No. 1. — P. 1-9.
80. The association between active/passive smoking and toxic metals among pregnant women in Greece / C.I. Vardavas, E. Paterlarou, M. Grandir et al. // *Xenobiotica*, 2011. — Vol. 41. — No. 6. — P. 456-463.
81. Correlations among antiangiogenic factors and trace elements in hypertensive disorders of pregnancy / V.B. Rezende, F.Jr. Barbosa, A.C. Palei et al. // *J. Trace Elem. Med. Biol.*, 2015. — Vol. 29. — No. 2. — P. 130-135.
82. Exposure to secondhand tobacco smoke and interventions among pregnant women in China: a systematic review / L. Zhang, J. Hsia, X. Tu et al. // *Prev. Chronic Dis.*, 2015. — Vol. 12: E35. doi: 10.5888/pcd12.140377.
83. Шафран Л.М. Парадоксальная токсичность — интенсивно развивающееся направление современной токсикологии / Л.М. Шафран, Д.В. Большой // Тези доповідей II з'їзду Токсикологів України. 12-14 жовтня 2004 р. — К., 2004. — С. 17-18. / Shafran L.M. Paradoxical toxicity as an intensively developing direction of modern toxicology / L.M. Shafran, D.V. Bolshoy // Abstracts of II Congress of Toxicology of Ukraine. 12-14 Oct. 2004. — K., 2004. — P. 17-18.
84. Большой Д.В. Гігієнічне значення особливостей токсикокінетики, токсикодинаміки і біотрансформації малих доз ртуті: Автореф. дис. канд. біол. наук. — 14.02.01-гігієні та профпатологія. — Інститут мед.праці, К., 2007. — 22 с. / Bolshoy D.V. Hygienic significance of the features of toxicokinetics, toxicodynamics and biotransformation of small doses of mercury: Abstract. dis. cand. biol. sci. — 14.02.01-hygiene and occupational pathology. — Inst. Med. Labor, K., 2007. — 22 p.
85. Calabrese EJ. Overcompensation stimulation: a mechanism for hormetic effects. *Crit Rev Toxicol* 2001; 31: 425-470.
86. Zimmermann A When less is more: hormesis against stress and disease / A Zimmermann, M.A Bauer, G. Kroemer, F. Madeo, D.C. Gutierrez // *Microb. Cell.*, 2014. — Vol. 1. — No. 5. — P. 150-153.
87. Lee D.H. Hormesis and public health: can glutathione depletion and mitochondrial dysfunction due to very low-dose chronic exposure to persistent organic pollutants be mitigated? / D.H. Lee, D.R.J. Jacobs // *J. Epidemiol. Community Health*, 2015. — Vol. 69. — No. 3. — P. 294-300.
88. Kim S.A Evolutionarily adapted hormesis-inducing stressors can be a practical solution to mitigate harmful effects of chronic exposure to low dose chemical mixtures / S.A Kim, Y.M. Lee, J.Y. Choi, D.R.Jr. Jacobs, D.H. Lee // *Environ. Pollut.*, 2017. — Vol. 233. — P. 725-734.
89. Zhang Q. Phase I to II Cross-Induction of Xenobiotic Metabolizing Enzymes: a Feed-forward Control Mechanism for Potential Hormetic Responses / Q. Zhang, P. Jingbo, G. C. Woods, M.E. Andersen // *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2009. — Vol. 237. — No. 3. — P. 345-356.
90. Lewis D.A Conserved elements of the cytochrome P-450 superfamily found in monoamine oxidase B / D.A Lewis, K.N. Dalby, C.W. Abell // *Neurotoxicology*. 2004. — Vol. 25. — No. 1-2. — P. 73-78.
91. Furlong C.E. Genetic variability in the cytochrome P450-paraoxonase 1 (PON1) pathway for detoxication of organophosphorus compounds / C.E. Furlong // *J. Biochem. Mol. Toxicol.*, 2007. — Vol. 21. — No. 4. — P. 197-205.
92. Phenobarbital at low dose exerts hormesis in rat hepatocarcinogenesis by reducing oxidative DNA damage, altering cell proliferation, apoptosis and gene expression / A Kinoshita, H. Wanibuchi, K. Morimura et al. // *Carcinogenesis*, 2003. — Vol. 24. — No. 8. — P. 1389-1399.
93. Kitsati N. Hydroxytyrosol inhibits hydrogen peroxide-induced apoptotic signaling via labile iron chelation / N. Kitsati, M.D. Mantzaris, D. Galaris // *Redox Biol.*, 2016. — Vol. 10. — No. 3. — P. 233-242.
94. Intracellular labile iron determines H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced apoptotic signaling via sustained activation of ASK1/JNK-p38 axis / M.D. Mantzaris, S. Bellou, V. Skiada et al. // *Free Radic. Biol. Med.*, 2016. — Vol. 97. — No. 5. — P. 454-465.
95. The role of MAPK in the biphasic dose-response phenomenon induced by cadmium and mercury in HEK293 cells / C. Hao, W. Hao W, X. Wei et al. // *Toxicol. in Vitro*, 2009. — Vol. 23. — Iss. 4. — P. 660-666.
96. Vervaet B.A Environmental toxin-induced acute kidney injury / B.A Vervaet, P.C. D'Haese, A Verhulst // *Clin. Kidney J.* 2017. — Vol. 10. — Iss. 6. — P. 747-758.

97. Шафран Л.М. Роль апоптоза в патогенезе токсических нефропатий / Л.М. Шафран // Актуальные проблемы транспортной медицины, 2006. — № 2 (4). — С. 15-25. / Shafran LM The role of apoptosis in the pathogenesis of toxic nephropathies / LM. Shafran // Actual Problems of Transport Medicine, 2006. — No. 2 (4). — P. 15-25.
98. Губский Ю. И. Смерть клетки: свободные радикалы, некроз, апоптоз / Ю.И. Губский. — Винница: Нова книга, 2015. — 360 с. Gubsky Yu.I. Cell death: free radicals, necrosis, apoptosis / Yu.I. Gubsky. — Vinnytsa: The New Book, 2015.-360 p.
99. Growth, bioluminescence and shoal behavior hormetic responses to inorganic and/or organic chemicals: a review / M.Z. Hashmi, A. Naveedullah, H. Shen et al. // Environ. Int., 2014. — Vol. 64. — P. 28-39.
100. Luna-Lopez A. New considerations on hormetic response against oxidative stress / A. Luna-Lopez, V.Y. González-Puertos, N.E. Lopez-Diazguerrero, M. Kцnigsberg // J. Cell Commun. Signal., 2014. — Vol. 8. — No. 4. — P. 323-331.
101. Calabrese E.J. How does hormesis impact biology, toxicology, and medicine? / E.J. Calabrese, M.I. Mattson // NPJ Aging Mech. Dis., 2017. — Vol.3. — Art.13. doi: 10.1038/s41514-017-0013
102. К обоснованию гормезиса как фундаментальной биомедицинской парадигмы (обзор литературы и материалы собственных исследований) / Л.М. Шафран, А.В. Мокиенко, Н.Ф. Петренко и др. // Современные проблемы токсикологии, 2010. — № 2-3. — С.13-23 / To the substantiation of hormesis as a fundamental biomedical paradigm (review of literature and materials of own research) / L.M. Shafran, A.V. Mokienko, N.F. Petrenko et al. // Contemporary Problems of Toxicology, 2010. — No. 2-3. — P.13-23.
103. Gozhenko A.I. Screening of different mercury compounds nephrotoxicity / Gozhenko A.I., Shafran L.M., Bolshoy D.V., Pykhteeva E.G. // Industrial Toxicology, 2005. — P. 21-25.
104. Шафран Л.М., Большой Д.В., Пыхтеева Е.Г. Содержание тяжелых металлов в биосубстратах больных различного профиля как маркер токсичных нефропатий / Л.М. Шафран, Д.В. Большой, Е.Г. Пыхтеева // Актуальные проблемы транспортной медицины, 2009. — № 1 (15), С. 29-36. / Shafran L.M. The content of heavy metals in biosubstrates of patients with different profiles as a marker of toxic nephropathies / L.M. Shafran, D.V. Bolshoi, E.G. Pykhteeva // Actual problems of transport medicine, 2009. — No. 1 (15). — P. 29-36.
105. Шафран Л.М. Токсикология металлов в решении задач охраны здоровья населения и окружающей среды / Л.М. Шафран, Д.В. Большой, Е.Г. Пыхтеева // Причерноморський екологічний бюлетень, 2003. — № 1 (7) — С. 93-100. / Shafran L.M. Toxicology of metals in solving public health and environmental problems / L.M. Shafran, D.V. Bolshoy, E.G. Pykhteeva // Black Sea Ecological Bulletin, 2003. — No. 1 (7) — pp. 93-100.
106. Общая токсикология / Под ред. Б.А. Курляндского, В.А. Филова. — Гл. 4. И.М. Трахтенберг, Л.М. Шафран. Тиоловые яды. — М.: Медицина, 2002. — С. 111-175. / General toxicology / Ed. by B.A. Kurlyandsky and V.A. Filov. — Ch. 4. I.M. Trakhtenberg, LM Shafran. Thiol poisons. — M.: Medicine, 2002. — P. 111-175.
107. Промислова токсикологія: досвід наукової діяльності, екскурс в минуле, реалії сьогодення і перспективи / І.М. Трахтенберг, М.М. Коршун, Н.М. Дмитруха та ін. // Укр. ж. з проблем медицини праці, 2008. — № 4 (16). — С. 3-12. / Industrial toxicology: experience of scientific activity, excursion into the past, realities of the present and perspectives / I.M. Trachtenberg, M.M. Korshun, N.M. Dmytrucha and others. // Ukr. J. on Problems of Medicine of Labor, 2008. — No. 4 (16). — P. 3-12.
108. Ballatori N. Transport of toxic metals by molecular mimicry / N. Ballatori // Environ. Health Perspect., 2002. — Vol. 110. — Suppl. 5. — P. 689-694.
109. Bridges C.C. Molecular and ionic mimicry and the transport of toxic metals / C.C. Bridges, R.K. Zalups // Toxicol. Appl. Pharmacol., 2005. — Vol. 204. — No. 3. — P. 274-308.
110. Dundar H.Z. Management of hepatorenal syndrome / H. Dundar, T. Yılmazlar // WJN, 2015. — Vol. 4. Iss. 2. — P. 277-287.
111. Kingma J.G. Renocardiac syndromes: physiopathology and treatment stratagems / J.G. Kingma, D. Simard, J.R. Rouleau // Canadian Journal of Kidney Health and

- Disease, 2015. — No. 2. — Art.: 41. DOI 10.1186/s40697-015-0075-4
112. Evaluation of White Sesame Seed Oil on Glucose Control and Biomarkers of Hepatic, Cardiac, and Renal Functions in Male Sprague-Dawley Rats with Chemically Induced Diabetes / F. Aslam, S. Iqbal, M. Nasir et al. // *J. Med. Food*, 2017. — Vol. 20. — No. 5. — P. 448-457.
113. Validation of some pathophysiological mechanisms of the CKD progression theory and outcome prediction in IgA nephropathy / C. Bazzi, V. Rizza, D. Casellato et al. // *J. Nephrol.*, 2012. — Vol. 25. — No. 5. — P. 810-818.
114. Prevalence of kidney dysfunction in humans — relationship to cadmium dose, metallothionein, immunological and metabolic factors / G.F. Nordberg, T. Jin, Wu et al. // *Biochimie*, 2009. — Vol. 91. — No. 10. — P. 1282-1285.
115. Corradi M. Metal ions affecting the pulmonary and cardiovascular systems / Corradi M<sup>1</sup>, Mutti A // *Met. Ions Life Sci.*, 2011. — No. 8. — P. 81-105.
116. Barbier, O. Acute study of interaction among cadmium, calcium, and zinc transport along the rat nephron in vivo / O. Barbier, G. Jacquillet, M. Tauc, P. Poujeol, M. Cougnon // *Am. J. Physiol. Ren. Physiol.*, 2004. — Vol. 287. — Iss. 11. — P. F1067-F1075.
117. Soodvilai, S. Renal organic cation transporters mediated cadmium-induced nephrotoxicity / S. Soodvilai, J. Nantavishit, C. Muangprasat, V. Chatsudthipong // *Toxicol. Lett.*, 2011. — Vol. 204. — No. 1. — P. 38-42.
118. Prozialeck W.C. Effects of sub-chronic Cd exposure on levels of copper, selenium, zinc, iron and other essential metals in rat renal cortex / W.C. Prozialeck, P.C. Lamar, J.R. Edwards // *Toxicology Reports*, 2016. — Vol. 3. — No. 8. — P. 740-746.
119. Environmental heavy metal exposure and chronic kidney disease in the general population / N.H. Kim, Y.Y. Hyun, K.B. Lee // *J. Korean Med. Sci.*, 2015. — Vol. 30. — No. 3. — P.: 272-277.
120. Gifford F.J. Endemic Nephropathy Around the World / F.J. Gifford, R.M. Gifford, M. Eddleston, N. Dhaun // *Kidney Int. Rep.*, 2017. — Vol. 2. — No. 2. — P. 282-292.
121. Роговий Ю.Є. Механізми розвитку тубуло-інтерстиційних пошкоджень при патології нирок (експериментальне дослідження): Автореф. дис. д-ра мед. наук. — Одеса, 2000. — 36 с. / Rogoviy Yu.E. Mechanisms of development of tubulo-interstitial damages in kidney pathology (experimental research): Abstract of Dr. of Med. Sci. Thes. — Odessa, 2000. — 36 p.
122. Пішак В.П. Тубуло-інтерстиційний синдром / В.П. Пішак, А.І. Гоженко, Ю.Є. Роговий— Чернівці: Мед академія, 2002. — 221 с. / Pishak V.P. Tubulo-Interstitial Syndrome / V.P. Pishak, A.I. Gorenka, Yu.E. Rogoviy — Chernivtsi: Honey Academy, 2002. — 221 p.
123. Orr S.E. Chronic Kidney Disease and Exposure to Nephrotoxic Metals / S.E. Orr, C.C. Bridges // *Int. J. Mol. Sci.*, 2017. — Vol. 18. — No. 5. pii: E1039. doi: 10.3390/ijms18051039.
124. The Kidney / Edit by Barry M. Brenner. — Philadelphia: W.B. Saunders Co., 2003. — 7<sup>th</sup> ed. — Vol. 1-2. — 3072 p.
125. Гоженко А.И. Патогенез токсических нефропатий / А.И. Гоженко // Актуальные проблемы транспортной медицины, 2006. — № 2 (4). — С. 9-14. / Gozhenko A.I. Pathogenesis of toxic nephropathies / A.I. Gozhenko // Actual problems of transport medicine, 2006. — No. 2 (4). — P. 9-14.
126. Herrmann W. Cobalamin deficiency / W. Herrmann, R. Obeid // *Subcell. Biochem.*, 2012. — Vol. 56. — No. 3. — P. 301-322.
127. Schwalfenberg G.K. Vitamin D, Essential Minerals, and Toxic Elements: Exploring Interactions between Nutrients and Toxicants in Clinical Medicine / G.K., Schwalfenberg, S.J. Genuis // *Scientific World Journal*. 2015. Art.: 318595. doi: 10.1155/2015/318595.

**Резюме**

**ПРОБЛЕМА ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ  
ОРГАНІЗМУ ЕСЕНЦІАЛЬНИМИ  
МЕТАЛАМИ В СУЧАСНІЙ ДІЄТОЛОГІЇ І  
НУТРИЦЕВТИЦІ**

*Шафран Л.М., Пихтєєва О.Г.,  
Большой Д.В.*

За останнє десятиліття істотно зросла кількість публікацій і обсяг інформації про важливу роль есенціальних металів (ЕМ) в процесах життєдіяльності організму, збереження здоров'я і розвитку широкого кола захворювань. Оскільки забезпечення ними організму, в тому числі і компенсація дефіциту, відбувається

ся переважно аліментарним шляхом (раціон харчування і питна вода), важливо вивчити рівні вмісту, механізми порушення гомеостазу при одночасному надходженні в організм токсичних металів (ТМ) для вирішення завдань профілактики та корекції мікроелементозів і металлопатій. Це і стало метою даного дослідження, виконаного на основі аналізу літератури та матеріалів власних досліджень. Проведено поетапний аналіз понад 500 публікацій, обстежено 976 осіб з контингентів підвищеного ризику, осіб обох статей, віком від 6 до 70 років. Серед них 595 здорових чоловіків (18-50 років), 175 дітей і підлітків (6-14 років), 64 вагітні жінки (19-33 років) і 145 хворих (18-60 років), які перебували на стаціонарному лікуванні в кардіологічному, ендокринологічному і нефрологічному відділеннях. Визначення вмісту широкого спектра ЕМ і ТМ в біооб'єктах (волосся, кров, сеча) проводили методом атомної абсорбції на установці «Сатурн-3» і атомно-емісійним методом на багатоканальному спектрофотометрі типу «Емас-2000», ртуті — методом холодної пари на аналізаторі ртуті «Юлія-2М». Дослідження харчових продуктів (563 зразків 38 найменувань рослинного і тваринного походження) показали, що їх застосування в раціоні може забезпечити адекватний рівень споживання есенціальних металів (Co, Cu, Fe, Mn, Mo, Ni, Zn) і одночасно є безпечним за вмістом токсичних металів (As, Cd, Hg, Pb, Sn, St). У той же час у обстежених здорових осіб в 15,7-44,9 % випадків вміст ЕМ і ТМ істотно відрізнявся від рекомендованих норм. У підлітків ознаки дісгомеостазу ЕМ визначені у 56,5 % обстежених, у дітей — в 44 % проб, у вагітних жінок — в 42,2 % випадків. У хворих ознаки і ступінь мікроелементозу корелювали, перш за все, з виразністю хронічної хвороби нирок, ендокринною та серцево-судинною патологією. Проведені дослідження дозволили розкрити ряд механізмів, що лежать в основі мікроелементозів, показати, що металлонефропатії і інші патологічні по-

рушення, що викликаються ТМ, як правило, розвиваються на тлі попереднього дісгомеостазу ЕМ, що необхідно врахувати при аліментарному та інших способах корекції і профілактики таких станів.

**Ключові слова:** есенціальні мікроелементи, токсичні метали, мікроелементози, металлопатія, нутрицевтика

### Summary

#### PROBLEM OF ENSURING THE ORGANISM WITH ESSENTIAL METALS IN MODERN DIETOLOGY AND NUTRICHETICS

*Shafran L.M., Pykhtieieva E.G., Bolshoy D.V.*

Over the past decade, the number of publications and the volume of information on the preventive role of essential metals (EM) in the processes of vital activity of the organism, the preservation of health and the development of a wide range of diseases have significantly increased. Since the protection of organism, including the replenishment of the EM deficit, occurs predominantly by nutritional path (diet and drinking water), it is important to study the levels of content, the mechanisms of homeostasis changings with the simultaneous intake of toxic metals (TM) in the body for the prevention and correction of microelements metallopathy. This was the aim of this study, based on the analysis of literature and materials of authors own researches. A phased analysis of more than 500 publications was conducted, 976 people from high-risk contingents, people of both sexes, aged from 6 to 70 were examined. Among them, 595 healthy men (18-50 years old) with professionally caused contact, 175 children and adolescents (6-14 years), 64 pregnant women (19-33 years) and 145 patients (18-60 years old), who were on inpatient treatment in cardiological, endocrinological and nephrologic departments. Determination of the content of a wide spectrum of EM and TM in bioobjects (food, hair, blood, urine) was carried out by atomic absorption at the "Saturn-3" facility

and by atomic-emission method using a EMAS-2000 emission-type multichannel spectrophotometer, mercury — by the cold vapor method on an analyzer of mercury “Julia-2M”. Studies of food products (563 samples of 38 plant and animal names) have shown that they can provide an adequate level of consumption of EM (Co, Cu, Fe, Mn, Mo, Ni, Zn) and at the same time are safe in the content of TM (As, Cd, Hg, Pb, Sn, St). At the same time, the content of EM and TM in the hair, blood and urine samples significantly differed from the recommended norms: in 15.7-44.9 % of the examined healthy subjects; in adolescents, signs of EM dyshomeostasis were determined in 56.5 % of the examined, in children — in 44 % of samples, in pregnant women — in 42.2 % of cases. In patients the signs and the degree of

microelementosis correlated, first of all, with the severity of chronic kidney disease, endocrine and cardiovascular pathology. The carried out researches made it possible to reveal a number of mechanisms underlying the microelementoses, to show that the metal-nephropathies and other pathological disturbances caused by TM tend to develop against the background of the previous dyshomeostasis of EM, which have to be taken into account in nutritional and other ways of correction and prevention of such conditions.

**Key words:** *essential myctoelements, toxic metals, microelementosis, metallopathy, nutraceuticals*

*Впервые поступила в редакцию 12.12.2017 г.  
Рекомендована к печати на заседании  
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 614.72+614.78: 613.155+613.55

**ХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ В КОМПЛЕКСНОЙ ГИГИЕНИЧЕСКОЙ  
ОЦЕНКЕ ТЕПЛОИЗОЛЯЦИОННЫХ ПОЛИСТИРОЛЬНЫХ  
МАТЕРИАЛОВ****Третьякова Е.В., Михалькова С.Г.***ГП УНИИ медицины транспорта МЗ Украины, г. Одесса, Украина,  
helen.tre@rambler.ru*

В работе изложены результаты химико-аналитических исследований теплоизоляционных материалов для фасадного утепления зданий на основе пенополистирола (ППС), которые широко используются в строительстве. Поэтому актуальной гигиенической проблемой является обеспечение их химической безопасности в процессе применения и эксплуатации. С этой целью изучали кинетику миграции летучих органических соединений из 9 образцов материалов разных изготовителей в экспериментальных камерах в условиях герметизации образцов при температурах 20, 40, и 60 °С и экспозиции 1 — 30 суток. Установлено, что из исследованных образцов в воздух камер выделялись бензол, гексан, кумол, ксилолы, стирол, толуол, формальдегид, этилбензол. Миграция формальдегида связана с процессами окисления ППС на воздухе, а остальных веществ — преимущественно с процессами деполимеризации полистирола в результате внутримолекулярного замещения с последующим распадом макрорадикалов. При этом в количественном отношении ведущими компонентами сложных газообразных смесей являются стирол, гексан, бензол и этилбензол. Данные вещества относятся ко 2-4 классам опасности, могут проявлять нейротоксическое и рефлекторное действие, а бензол также является гемотоксикантом и канцерогеном. Все исследованные материалы обладают невысокой мощностью газовой выделений, о чем свидетельствует существенное снижение уровней миграции детектируемых веществ уже через 3-7 дней термостатирования. При дальнейшей экспозиции снижение концентраций поллютантов быстро достигает минимально определяемого (безопасного по гигиеническим критериям) уровня. Признаки деструкции материалов, сопровождающиеся резким ростом уровней миграции мономера стирола, начинают проявляться при экспозиции 100 °С. По критерию токсичности продуктов горения (ТПГ) материалы относятся к классу умеренноопасные (Т2), а ведущими компонентами ТПГ являются оксид и диоксид углерода (II и IV), а также стирол и формальдегид. Азот- и хлорсодержащих соединений в составе ТПГ не выявлено.

При анализе полученных результатов авторами было обращено внимание на наличие существенных различий между относительно близкими по абсолютной величине концентрациями мигрирующих поллютантов, с одной стороны, и существенными различиями в соотношении их гигиенических нормативов — ПДК р.з./ПДК а.в., с другой. Диапазон разброса составлял 5 — 10000 раз. Это приводит к необходимости неоправданного ужесточения класса опасности для отдельных веществ в атмосферном воздухе (в том числе для стирола), что связано с социальными и экономическими издержками.

Таким образом, как показали результаты проведенных исследований, при ги-

гиенической оценке безопасности данных видов теплоизоляционных материалов (ТИМов) не учитывается сфера и условия их применения — в качестве наружной (фасадной) теплоизоляции в составе конструкций по типу «мокрый фасад» (т.е. полностью изолирован от внешней среды защитным слоем). Это выдвигает на ближайшую перспективу задачу проведения комплексных гигиенических исследований и обоснования дифференцированных ПДКсс для материалов на основе ППС, предназначенных для использования в жилых, служебных и общественных помещениях и, отдельно, при применении ППС в составе фасадных теплоизоляционных систем. Такое решение согласуется с тем, что по вопросам комплексной оценки пожаробезопасности для материалов данного назначения в Украине уже разработаны и действуют Национальные стандарты, учитывающие сферу и область применения.

**Ключевые слова:** пенополистирол, теплоизоляционные материалы, летучие компоненты, критерии оценки химической опасности, системное нормирование.

### Актуальность

На современном этапе развития общества особую актуальность приобрела проблема энергосбережения и экономия энергоресурсов. Для ее решения разрабатываются новые энергосберегающие технологии и широко используются различные виды теплоизоляционных материалов (ТИМ), чаще всего — полистирол (ПС) и минеральная вата [1, 2]. В странах ЕС для целей теплоизоляции используется более 60 % всего производимого пенополистирола (ППС) [3]. Как прогнозируют аналитики, мировой рынок пенополистирола будет расти (в среднем) на 8,3 % в год и к 2020 году достигнет отметки в \$22 млрд [4]. В настоящее время удельный вес полистирола (ПС) в объеме производства синтетических смол и пластмасс составляет менее 6,0 %, но области его применения охватывают все сферы промышленности, начиная от производства товаров народного потребления и заканчивая автомобильной промышленностью и строительством [5]. Такое широкое использование полистирола и пластиков на его основе базируется на невысокой стоимости сырья, простоте переработки, наличии положительных физико-механических свойств и обширном ассортименте различных его марок [6].

Однако, перед потребителями данного вида продукции стоит проблема безопасного его применения ПС в различ-

ных условиях эксплуатации, особенно при возникновении чрезвычайных ситуаций (пожаров). Уже в обычных условиях эксплуатации из ПС, покрытий и изделий на его основе в воздух и другие контактирующие среды могут выделяться токсичные компоненты (мономер стирола, другие ароматические и алифатические углеводороды, а также продукты окисления, фото- и термодеструкции на границе раздела фаз (прежде всего, формальдегид) [7]. Учитывая разнородный, а иногда противоречивый характер публикуемых данных [8, 9], этот аспект проблемы требует дальнейшего комплексного изучения.

В соответствии с вышеизложенным, **целью** настоящей работы явилось исследование и гигиеническая оценка сырья и образцов вспененного полистирола, применяемых в качестве теплоизоляции, для разработки критериев его безопасного использования с учетом условий эксплуатации и сферы применения данного вида продукции.

### Материалы и методы исследования

При выполнении работы было исследовано 3 образца ПС сырья и 9 образцов ППС материалов различных производителей. При выборе методов исследования мы исходили из действующего в Украине СанПИН «Полімерні та полімервмісні матеріали, вироби і конструкції, що застосовуються у будівництві

та виробництві меблів. Гігієнічні вимоги” за № 87/22619 от 9 января 2013 р. [10]. При этом предлагается исследовать миграцию в контактирующие среды (воздух) следующих химических веществ — стирола, бензола, толуола, ксилола, этилбензола и формальдегида. Полистирол существует в равновесном состоянии со своим мономером, образуя систему «стирол-полистирол». Поэтому, миграция первых четырех компонентов связана с химической основой ППС, и вызывают ее процессы деструкции, происходящие в полистироле в результате внутримолекулярного замещения с последующим распадом макрорадикалов. Миграция формальдегида из ПС изделий связана с протеканием на поверхности материала окислительных процессов при контакте с воздухом. Поэтому перечисленные летучие соединения являются определяющими в оценке состояния воздушной среды в условиях, моделирующих эксплуатацию теплоизоляционных материалов и конструкций.

Химико-аналитические исследования определения миграции химических веществ в контактирующую среду (воздух) проведены с использованием газохроматографических и фотометрических методов анализа [11, 12]. В работе использовано следующее оборудование: хроматографы «Кристаллюкс-4000» с пламенно-ионизационным, электрозахватным и термоионным детекторами, а также хроматограф «ЦВЕТ-106» с детектором по теплопроводности. В первом варианте для определения органических летучих компонентов использовали металлические насадочные и капиллярные колонки с фазами разной полярности (15 % трикрезилфосфат на хроматоне N-AW-DMCS и 5 % SE на хромосорбе N-AW) в режиме программирования температуры. Газ носитель — азот с расходом 25-30 см<sup>3</sup> / мин. Прием и обработка хроматографического сигнала выполнялась с помощью программного обеспечения «NetChrom V 1.5». Для определения оксида углерода (II-CO) и ок-

сида углерода (IV-CO<sub>2</sub>) были использованы набивные колонки длиной 2 м, заполненные цеолитом СаА и Tenax, газ-носитель — гелий (скорость потока 10-15 см<sup>3</sup>/мин). Концентрации формальдегида в воздухе определяли по реакции с ацетилацетоном на спектрофотометре APEL PD-303UV (Япония) [12]. Температура термостатирования образцов составляла 20, 40, 60 и 100 °С, время экспозиции — 1, 4, 7, 11, 15 и 30 суток, насыщенность 1м<sup>2</sup>/м<sup>3</sup>. Статистическая обработка результатов исследований проведена с использованием стандартного пакета программного приложения Microsoft® Office Excel 2003 (лицензионный № 74017-640-0000106-57490).

### Результаты исследования

Качественный анализ миграции химических компонентов из образцов сырья и ППС материалов показал, что в воздухе камер-генераторов при экспозиции всех исследованных материалов определялись гексан, бензол, толуол, этилбензол, кумол, ксилол-м, ксилол-о, стирол, формальдегид. Мезитилен выделялся из 4-х, ацетон — из 3-х, псевдокумол и этилацетат — из 2-х материалов. Причем, практически все перечисленные компоненты выделялись в воздух в диапазоне температур 20 — 100 °С, и только псевдокумол при максимальной температуре (100 °С). В плане гигиенической характеристики выявляемых химических веществ необходимо отметить, что среди идентифицированных веществ бензол и формальдегид относятся ко 2-му классу опасности и являются канцерогенами, все остальные — относятся к 3 и 4 классу и обладают выраженным рефлекторным действием. В соответствии с ПДКсс стирол также относится ко 2-му классу опасности, что необходимо учитывать при эксплуатации соответствующих конструкций.

Изучение динамики выделения этих веществ при различных сроках экспозиции и режимах термостатирования показало, что их максимальные концентрации (за исключением формальдегида) выяв-



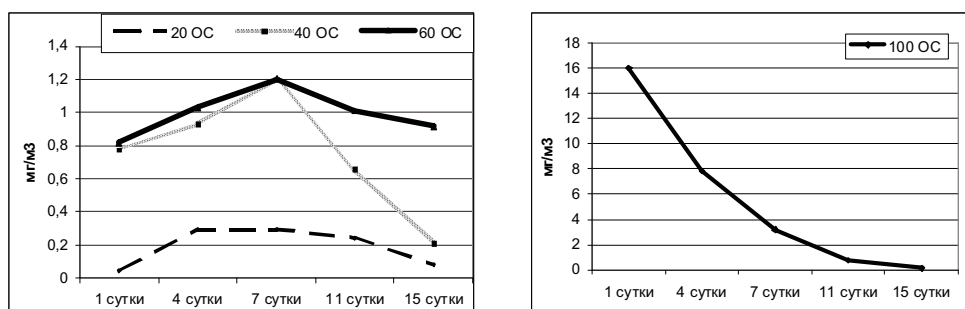


Рис. 1. Динамика выделения стирола из ППС материала № 1 при разных сроках экспозиции и различных температурных режимах (насыщенность —  $1 \text{ м}^2/\text{м}^3$ ).

ляются на 4-7 день экспозиции при температурах 20 — 60 °С, а при температуре 100 °С — через 1 сут. При исследовании 9 образцов ППС изделий выявлено, что концентрация мономера стирола колебалась в пределах от 0,18-29,1 мг/м<sup>3</sup> (насыщенность  $1 \text{ м}^2/\text{м}^3$ , температура термостатирования 40 °С, время экспозиции 7 сут).

Динамику миграции стирола (основного компонента в составе сложной смеси) при различных температурных режимах из ППС материалов иллюстрируют графики на примере образца № 1, представленные на рис. 1.

Максимальный пик концентраций при температуре 100 °С наблюдался через 1 сутки экспозиции, при этом количество стирола было в 10-15 раз выше, нежели при температуре 60 °С и 7 сут. экспозиции. Вероятно, динамика выде-

ления мономера стирола при 100 °С отражает процессы десорбции незаполимеризовавшихся мономеров, происходящие не только на поверхности, но и в массе материала.

Миграция летучих соединений из сырья, поставляемого разными производителями, характеризовалась существенными различиями. Это отчетливо видно на рис. 2, на котором представлены результаты исследования трех образцов сырья ПС различных производителей. Полученные данные свидетельствуют о том, что при 100 °С выделение мономера стирола из разного сырья отличалось в 2,3-5,3 раза. Данная направленность также четко прослеживается при температурах 40 и 60 °С. По соотношению интенсивности газовой выделений из образца сырья № 1 выделение стирола в 2,6 и 2,9 раз меньше, чем из об-

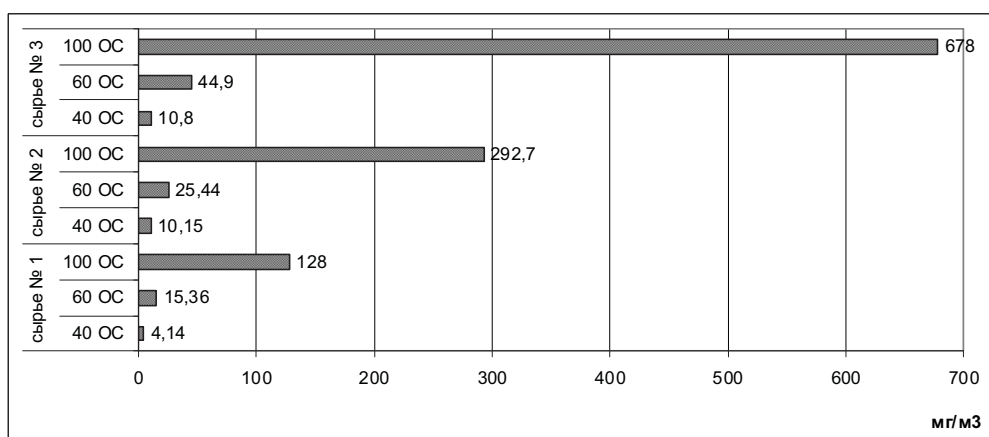


Рис. 2. Миграция стирола из ПС сырья при различных температурных режимах (насыщенность  $\text{кг}/\text{м}^3$ , экспозиция 7 суток при температуре 40, 60 °С, и 1 сутки при 100 °С)

разца № 3. Учитывая, что сырье подвергается дополнительной термообработке, а полученные изделия — последующей сушке или вакуумированию, данные показатели можно использовать для сравнительной оценки качества сырья раз-

личных производителей и выбора наименее опасных материалов.

Аргументированным подтверждением данной позиции являются данные, приведенные на рис. 3, показывающие, что выделение стирола при различных

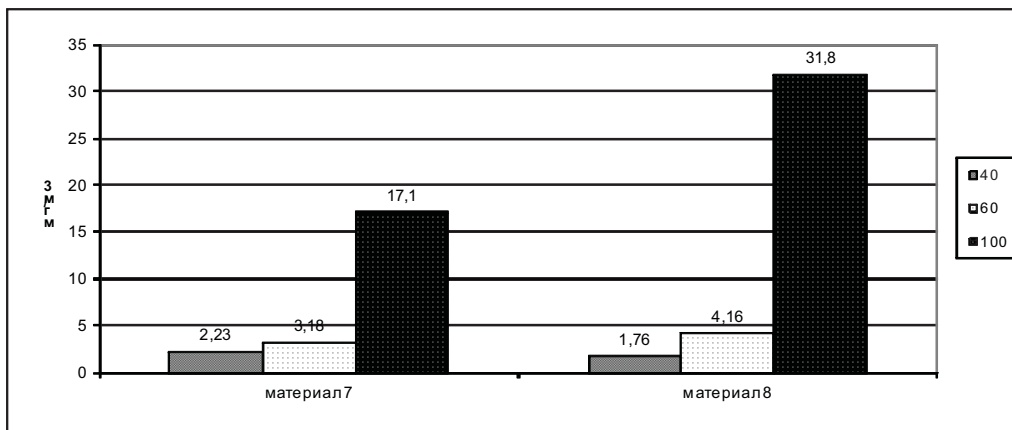


Рис. 3. Выделение мономера стирола из ППС изделий, изготовленных из сырья № 2 и 3 (насыщенность  $\text{м}^2/\text{м}^3$ , экспозиция 7 суток при температуре 40, 60 °C, и 1 сутки при 100 °C).

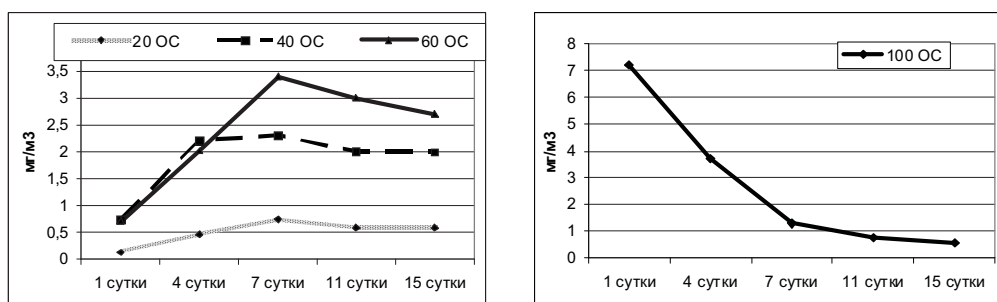


Рис. 4. Динамика выделения гексана из ППС материала № 2 при разных сроках экспозиции и различных температурных режимах (насыщенность —  $1 \text{ м}^2/\text{м}^3$ ).

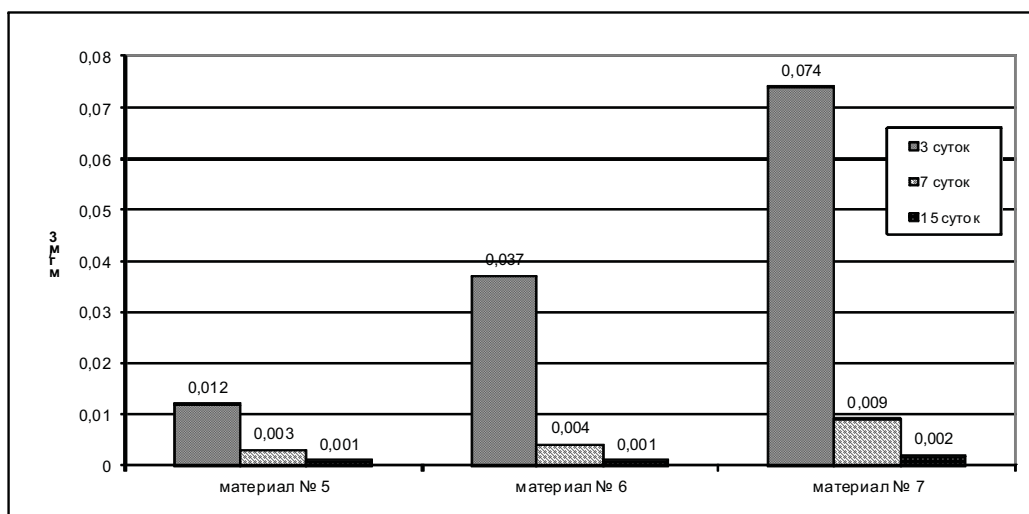


Рис. 5. Динамика выделения формальдегида из ППС материала № 5, 6 и 8 при разных сроках экспозиции (температура термостатирования 40 °C, насыщенность —  $1 \text{ м}^2/\text{м}^3$ ).

температурных режимах выше у материала № 8, изготовленного из сырья №3, в 1,3 и 1,9 раз при температуре 60 и 100 °С, соответственно.

Вторым ведущим компонентом сложных газообразных смесей является гексан. Динамика его выделения из ППС прослежена на рис. 4 на примере материала № 2. Максимальные концентрации данного компонента также определяются на 7 день экспозиции, после чего имели место стабилизация и снижение уровней газовыделений. Интенсивность миграции данного химического вещества из ППС также зависит от изменения температурных режимов и увеличивается в 3,1 раза при росте температуры в диапазоне 20-40 °С, и в 1,5 при последующем повышении температуры до 60 °С. При температуре 100 °С интенсивность газовыделений гексана в 2,1 раза выше максимальных концентраций, определенных при 60 °С, что может свидетельствовать о начальных стадиях термодеструкции образца.

При оценке основных критериев безопасности данного вида продукции одним из важных в гигиеническом плане показателей является динамика миграции из ППС изделий формальдегида. Проведенные исследования показали (рис. 5), что наибольшая эмиссия данного токсиканта наблюдается при температуре 40 °С на протяжении 3-х дней экспозиции. Через 7 дней интенсивность выделения формальдегида значительно снижается — в 8,2-9,3 раза и к концу наблюдения не превышает среднесуточных ПДК для атмосферного воздуха (0,003 мг/м<sup>3</sup>). С увеличением температуры до 60 °С (т.е. на 20 °С) эмиссия формальдегида увеличивается не более чем в 1,2 раза, что свидетельствует о небольшой интенсивности окислительных

процессов, протекающих на открытой поверхности ППС материалов при контакте с воздухом, даже при повышении температурного воздействия до 100 °С.

Однако в условиях эксплуатации такого прямого контакта с окружающей средой у данного вида ТИМ не происходит, т.к. сам материал изолирован от внешней среды несколькими слоями отделочных материалов. Поэтому выделяющийся при этом формальдегид не относится к лимитирующим показателям опасности для материалов из ППС, используемых в качестве утеплителей.

Первым этапом вероятного контакта с теплоизоляционными материалами в строительстве является монтаж теплоизоляционных конструкций (блоков) рабочими-изолировщиками. Поэтому для интегральной оценки степени химической опасности рассматриваемого процесса авторами были использован суммарный показатель опасности (Кс) для исследованных материалов (коэффициент суммарных отношений по Аверьянову [13]) — сумма отношений найденных концентраций ведущих компонентов газообразных смесей к ПДК р.з. для каждого соответствующего компонента). Полученные данные для 9 исследованных материалов приведены в табл. 1.

Как видно из представленных данных, величины Кс ни для одного из исследованных образцов не превышали единицу. Это свидетельствует о безопасности данной продукции в условиях ее производства и монтажа при соблюдении всех технологических норм и обычных требований безопасности. При этом ведущими компонентами сложных газообразных смесей являются стирол

Таблица 1  
Значения суммарного показателя токсичности при гигиенической оценке газообразных смесей по воздуху рабочей зоны

Гигиенический норматив	Порядковый номер исследованного материала, величина Кс								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
По отношению к ПДК р.з.	0,137	0,045	0,278	0,144	0,008	0,053	0,273	0,243	0,125

(вклад в показатель Кс составляет 0,003-0,223), гексан (0,00003-0,035), бензол (0,0002-0,02) и этилбензол (0,0006-0,01). В то же время сами исследованные материалы существенно отличались по величине Кс: максимальное отличие составило 35 раз, для двух материалов — в пределах 5,3-6,2 раза и для 5-и материалов — 1,0-2,3 раза. Это подтверждает необходимость проведения предварительных гигиенических исследований предлагаемых на рынке теплоизоляции материалов, чтобы максимально снизить степень химической опасности при проведении строительных работ.

Иная картина имела место при анализе результатов химико-аналитических исследований ППС материалов по отношению к нормативам для атмосферного воздуха. При этом выявлено превышение суммарного показателя токсичности по всем исследованным компонентам. Весомый вклад в его величину вносят стирол (15-1250), этилбензол (4-26) и бензол (0,01-1,0).

В то же время, при таком традиционном подходе к оценке безопасности данного вида ТИМ, существующем на протяжении многих лет, не учитывается ни область применения (в качестве наружного фасадного утепления), ни условия эксплуатации (использование защитного слоя штукатурного покрытия, толщиной не менее 5 мм). При соблюдении всех требований монтажа и целостности внешнего изолирующего слоя в условиях длительной эксплуатации в атмосферный воздух не будут выделяться данные химические вещества. Однако в этом направлении необходимы дальнейшие углубленные исследования.

В частности, когда речь идет об источниках и суммарной величине загрязнения стиролом атмосферы городов и расположенных у автомагистралей населенных пунктов, то, как свидетельствуют многочисленные данные литературы и статистические разработки органов экологической безопасности [14, 15], наибольшая доля в загрязнении атмосферы

в этих городах принадлежит автотранспорту (для Украины в среднем до 75 %) и промышленным предприятиям [16]. При этом во многих городах наблюдается превышение норматива ПДК с.с. для стирола до 0,020 мг/м<sup>3</sup> (т.е. в 10 раз), вблизи промышленных предприятий — до 0,030 мг/м<sup>3</sup> (в 15 раз) [17]. Однако, данное состояние проблемы загрязнения окружающей среды и воздуха жилых помещений практически не связано с применением ППС изделий в составе фасадной изоляции. Источником миграции стирола в жилище людей также могут быть строительные материалы, применяемые для внутренней отделки помещений, которые изготовлены из бутадиенстирольного каучука (линолеумы), предметы дизайнерской мебели с ППС наполнителем в виде шариков из ПС (т.е. фактически сырье) и пр. Однако подобные сопоставления до сего времени не проводились.

Для углубленного анализа полученных данных была проведена оценка соотношений действующих нормативов ПДК р.з к ПДК а.в. (имеется ввиду среднесуточная либо максимально разовая величина в зависимости от утвержденного норматива) компонентов, которые мигрируют из ППС изделий (табл. 2). В нормативах, по отношению к которым оценивается безопасность данного вида продукции [18], выявлены существенные различия в соотношении ПДК р.з./ПДК а.в. и классов опасности химических веществ.

В настоящее время на общенациональном уровне разработан системный подход к гигиеническому нормированию химических веществ в различных средах и утверждены «Методичні вказівки «Обґрунтування гігієнічних нормативів шкідливих речовин у різних середовищах на основі системного підходу». МВ 1.1.5-088-02 (затв. постановою Головного державного санітарного лікаря України 12.04.2002 р. № 14)» [19].

Данная методология системного регламентирования предусматривает

Таблица 2

**Гигиенические нормативы химических веществ, мигрирующих из ППС и их соотношение**

Гигиенический норматив		Наименование химических веществ							
		Ацетон	Гексан	Бензол	Толуол	Этил-бензол	Кумол	Стирол	Формальдегид
ПДК р.з., мр/сс	мг/м <sup>3</sup>	200	300	15/5 <sup>+</sup>	150/50	50	150/50	30/10	0,5 <sup>+</sup>
	Класс опасности	4	4	2 К*	3	3	4	3	2 К, О, А
ПДКа.в., мр/сс	мг/м <sup>3</sup>	0,35/-	60/-	0,3/0,1	0,6/-	0,02/-	0,014/-	0,04/0,002	0,035/0,003
	Класс опасности	4/рефл	4/рефл	2/резор	3/рефл	3/рефл	4/рефл	2/рефл.	2/рефл.
Соотношение ПДК р.з./ПДК а.в.		571	5	50/50	250	2500	10714	750/5000	14/167

Примечание: К — канцероген; О — вещества с остронаправленным механизмом действия, А — аллерген; + — требуется специальная защита кожи и глаз

установление закономерных соотношений между гигиеническими нормативами химических веществ в различных средах по критериям токсичности. Базовым нормативом при гигиенической регламентации химических веществ является ПДК р.з., разработанная с учетом многих токсикометрических параметров, учитывающих возрастную, половую, видовую чувствительность, особенности токсического действия при различных путях поступления веществ, кумулятивные свойства, величину порогов острого и хронического действия. Норматив ПДКа.в. является величиной, производной от ПДК р.з., и составляет определенную ее часть, т.к. второй методологически ориентирован на показатель безвредности для работающих, а первый — на уровень практической индифферентности для всего населения. При этом, соотношение ПДК р.з./ПДК а.в. не должно быть меньше 2 и не превышать 100 (за исключением веществ, относящихся высокоопасным), что и обеспечивает определенную надежность и системность нормативов.

Рассматриваемое соотношение нормативов среди идентифицированных компонентов соблюдается только для бензола (50) и формальдегида (14/167), относящихся ко 2-му классу опасности и обладающих канцерогенными эффектами (1 гр. по МАИР) [20]. В наших исследова-

ниях ни для одного ППС материала не выявлено превышения ПДКр.з. и ПДК а.в. по бензолу и формальдегиду. При этом, для других идентифицированных веществ, относящихся к 3 классу (умеренно-опасные) и 4 классу (малоопасные) опасности по ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности» [20] (т.е. менее опасные) разница между двумя нормативами достигает 5000-10000, что противоречит основным принципам системного нормирования и требует коррекции нормативов в соответствии с разработанными современными методическими подходами. Выявленные противоречия связаны с тем, что на протяжении многих лет данные нормативы не пересматривались. Для решения данного вопроса необходимы дальнейшие исследования, что также полностью согласуется с критической позицией по данной проблеме ведущих токсикологов-гигиенистов Украины, изложенная ранее в профильном специализированном издании [21], тем более, что в ряде стран, в связи с накоплением новых данных о токсичности формальдегида, норматив ПДК а.в. для этого универсального загрязнителя окружающей среды был пересмотрен в сторону повышения (с 0,003 до 0,02 мг/м<sup>3</sup>).

Все вышеизложенное свидетельствует о необходимости проведения

Таблица 3

Миграция компонентов из ППС в условиях моделирования процессов горения

Компоненты	Диапазон выделения компонентов из материалов (мг/ г)/температурные режимы	
	400 °С	750 °С
Оксид углерода (II, CO)	62-128	44-96
Оксид углерода (IV, CO <sub>2</sub> )	600-1300	1800-2600
Бензол	1,3-2,8	0,4-2,0
Стирол	10-40	7-20
Фенол	0,6-1,3	0,2-1,0
Формальдегид	0,4-1,2	0,2-0,9

дальнейших комплексных исследований для получения дополнительной информации и последующего углубленного анализа с целью совершенствования нормативной базы и, в то же время, сохранения надежной безопасности работающих и населения в условиях широкого применения теплоизоляционных материалов и конструкций.

Особое внимание при эксплуатации ТИМ уделяется показателям пожаробезопасности, среди которых одним из ведущих является токсичность продуктов горения (ТПГ). Как показали результаты исследований (табл. 3), среди предусмотренных ГОСТ 12.1.044-89 [22] температурных режимов испытаний на токсичность продуктов горения (400-450 и 700-750 °С), более токсичными при горении всех 9 материалов оказались продукты, образуемые в первом диапазоне температур.

В требованиях к показателям пожаробезопасности конструкций по типу «мокрый фасад» с использованием ППС утеплителей как раз и учтены условия эксплуатации ППС материалов. Во-первых, материалы должны относиться к классам не менее Т2 (умеренноопасные по ТПГ) и Г (умеренно горючие), и, во-вторых, обязательным способом определения влияния ТИП на пожарную опасность фасадных систем являются натурные огневые испытания. Они моделируют условия эксплуатации и возникновения чрезвычайной ситуации. Их проводят согласно Национальному стандарту Украины «Захист від пожеж. Конструкції зовнішніх стін із фасадною теплоізоля-

цією. Метод великомасштабних вогневих випробувань (ISO13785-2: 2002, MOD). ДСТУ Б В.1.1-21-2009, Київ. Мінрегіонбуд України — 2009 р.» [23].

Следует также обратить внимание на тот факт, что в продуктах термодеструкции ППС изделий не выявлено веществ, относящихся 1 классу опасности (чрезвычайноопасные). Не случайно, ранее в работе А.В. Довбыша с соавт. [24] было указано на то, что при горении ППС материалов не образуются азот- и хлорсодержащие соединения. Они могут выделяться только при горении таких материалов, как пенополиуретан, пенополицианурат, пенополивинилхлорид и др. Полученные результаты корреспондируются с результатами исследований других аккредитованных в данной области научно-исследовательских лабораторий (протокол № 37-2010 МГУ им. М.В. Ломоносова, химический факультет, АГп-КОЦ) [25].

Учитывая вышеизложенное, в решении проблемы оценки безопасности применения теплоизоляционных материалов из ППС есть несколько перспективных направлений. Первый аспект — создание и использование качественного сырья для производства ТИМ, включающее также и улучшенные характеристики пожаробезопасности (например, материал производства BASF, Германия). Второй и немаловажный аспект, необходим пересмотр критериев оценки безопасности данной продукции с учетом сферы и условий применения.

### Выводы

1. Миграция химических веществ из ППС связана, как с процессами деструкции полистирола в результате внутримолекулярного замещения с последующим распадом макрорадикалов (гексан, бензол, толуол, этилбензол, ксилол-О, ксилол-М, кумол, стирол, мезитилен), так и с процессами окисления на границе раздела фаз материала при контакте с воздухом (формальдегид). В условиях длительной эксплуатации прямого контакта ППС с воздухом не происходит, что значительно снижает возможность миграции химических веществ в окружающую среду.
2. Сырье ПС и ППС материалы обладают невысокой мощностью газовыделений (миграция веществ снижается через 3-7 дней после термостатирования при 40, 60 и 100 °С), что подтверждает их безопасность при длительном сроке эксплуатации (по ряду источников — до 50 лет).
3. В условиях производства и монтажа ППС не представляют опасности как источник загрязнения воздуха рабочей зоны при соблюдении всех технологических норм и правил безопасности, материалы не пылят (в отличие от минеральных ват), поэтому при работе с данными ТИМами не требуется применения СИЗОД и специальных, дополнительных к штатным, СИЗ.
4. В связи с интенсивным развитием и внедрением новых материалов и технологий применения ТИМ, перспективностью использования ППС для утепления фасадов зданий и сооружений при одновременно ужесточении требований химической и пожарной безопасности, необходимо проведение комплексных гигиенических исследований по оценке инновационных решений, модернизации действующей нормативной и критериально-методической базы для сохранения здоровья работаю-

щих, населения и предотвращения негативного воздействия на окружающую среду.

### Литература

1. Архітектурно-конструктивні енергоефективні оболонки будівель та споруд / [Лісенко В.А., Суханов В.Г., Загорчешний Ю.О., Верьовкін С.Є.] — Одесса: «Optimum», 2015. — 254 с.
2. Панасюк М.В. Кровельные материалы. Практическое руководство. Характеристики и технологии монтажа новых и новейших гидроизоляционных, теплоизоляционных, пароизоляционных материалов / Панасюк М.В. — Ростов на Дону: Феникс, 2005. — 448 с.
3. Волкова А. В. Рынок крупнотоннажных полимеров. Часть II. Полипропилен, полистирол, поливинилхлорид, полиэтилентерефталат. Режим доступа к файлу: [https://dcenter.hse.ru/data/2017/01/31/1114339135Рынок %20крупнотоннажных %20полимеров %20ч2 %202016.pdf](https://dcenter.hse.ru/data/2017/01/31/1114339135Рынок%20крупнотоннажных%20полимеров%20ч2%202016.pdf)
4. Режим доступа к файлу: <http://mplast.by/novosti/2016-01-26-mirovoy-ryinok-penopolistirola-sostavit-k-2020-godu-22-mlrd/>
5. Пахаренко В.А. Переработка полимерных композиционных материалов / [Пахаренко В.А., Яковлева Р.А., Пахаренко А.В. ] — К.: Воля, 2006 г. — 550 с.
6. Змачинский А.Э. Основы энергосбережения в строительстве / [Змачинский А.Э., Галузо О.Г.] — Минск: БНТУ — 2007. — 227 с.
7. Энциклопедия полимеров / Ред. коллегия: В.А. Кабанов (гл. ред.) [и др.] — М.: «Советская энциклопедия», Москва, 1974 г. — т.2, — 1032 стб. с илл.
8. Мальцев В.В. Экологическая опасность применения пенополистирола в строительстве. Режим доступа к файлу: <https://geokar.jimdo.com/кирпич/экологическая-опасность-применения-пенополистирола-в-строительстве>
9. Баталин Б.С. Эксплуатационные свойства пенополистирола вызывают опасения / Баталин Б.С., Евсеев Л.Д. Режим доступа к файлу: <http://www.pamag.ru/prensa/exp-reporol>
10. СанПиН «Полімерні та полімервмісні матеріали, виробі і конструкції, що застосовуються у будівництві та виробництві меблів. Гігієнічні вимоги» за № 87/22619 от 9 января 2013 г. Режим доступа к файлу: <http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/z0087-13>

11. Методвказівки вип. 9, №4167-86, 1986р. — 237 с.
12. Перегуд Е.А. Инструментальные методы контроля загрязнения атмосферы / [Перегуд Е.А., Горелик Д.О.] — Л.: Химия, 1981. — 326 с.
13. Гранично допустимі концентрації (ГДК) хімічних чинників у повітрі робочої зони. затверджені ГДСЛ від 17.07.2015. Режим доступу к файлу: [http://www.moz.gov.ua/docfiles/sp\\_20170331\\_0.pdf](http://www.moz.gov.ua/docfiles/sp_20170331_0.pdf)
14. Air Quality Guidelines for Europe. WHO Regional Publications, European Series No.23. -Copenhagen: WHO, Regional Office for Europe, 1987. — 425 p.
15. Абрамовський Є.Р. Атмосфера великих міст. Вид.2-е, доповнене і виправлене / [Абрамовський Є.Р., Карплюк В.І., Переметчик М.М.] — Дн-ськ.: Наука і освіта, 2011. — 350 с.
16. Мониторинг качества атмосферного воздуха для оценки воздействия на здоровье человека. Региональные публикации ВОЗ, Европейская серия, № 85, 2001. — 316 с. Режим доступа к файлу: [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0011/119675/E67902R.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0011/119675/E67902R.pdf)
17. Chen X.K. [Index assessment of airborne VOCs pollution in automobile for transporting passengers]. [Article in Chinese] / Chen X.K., Cheng H.M., Luo H.L. // Huan Jing Ke Xue. — 2013. — № 34 (12). — p. 4599-4604.
18. Гранично допустимі концентрації хімічних і біологічних речовин в атмосферному повітрі населених місць (замість ДСП 201-97 Державні санітарні норми по охороні атмосферного повітря населених пунктів (від забруднення хімічними та біологічними речовинами). Режим доступу к файлу: [http://www.moz.gov.ua/docfiles/sp\\_20170331\\_0.pdf](http://www.moz.gov.ua/docfiles/sp_20170331_0.pdf)
19. Методичні вказівки “Обґрунтування гігієнічних нормативів шкідливих речовин у різних середовищах на основі системного підходу”. МВ 1.1.5-088-02 (затв. постановою Головного державного санітарного лікаря України 12.04.2002 р. № 14). — 32 с.
20. ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности». — 5 с.
21. Штабский Б.М. Принцип системности и ПДК ксенобиотиков в питьевой воде и ее источниках / Б. М. Штабский, М. Р. Гжегоцкий, Л. М. Шафран, [и др.] // Вода: гігієна та екологія. — 2016. — № 1-2, т. 5. — С.81-96.
22. ГОСТ 12.1.044-89 «ССБТ. Пожаровзрывоопасность веществ и материалов. Номенклатура показателей и методы их определения». Режим доступа к файлу: <http://docs.cntd.ru/document/gost-12-1-044-89>
23. Национальный стандарт Украины «Захист від пожеж. Конструкції зовнішніх стін із фасадною теплоізоляцією. Метод великомасштабних вогневих випробувань (ISO13785-2: 2002, MOD). ДСТУ Б В.1.1-21-2009, Київ. Мінрегіонбуд України — 2009 р.». Режим доступа к файлу: <http://profidom.com.ua/v-1/v-1-1/1244-dstu-b-v-1-1-21-2009-konstrukciji-zovnishnih-stin-iz-fasadnoju-teploizolacijeju-metod-velikomasshtabnih-vognevih-viprobuvan>.
24. Довбыш А.В. Оценка огнестойкости и пожарной опасности ограждающих строительных конструкций с полимерной теплоизоляцией / А.В. Довбыш, Л.М. Шафран, Е.В. Третьякова // Науковий вісник УкрНДІПБ. — 2015. — № 1 (31). — С. 25-35.
25. Анализ образцов пенополистирола. Протокол № 37-2010 Режим доступа к файлу: [http://www.wdvs.ru/component/jdownloads/send/5-tehn-i-mater/5-articles-fosgenpps.html?option=com\\_jdownloads](http://www.wdvs.ru/component/jdownloads/send/5-tehn-i-mater/5-articles-fosgenpps.html?option=com_jdownloads).

#### References

1. Architectural and structural energy efficient the shells of buildings and structures / [Lisenko V.A., Sukhanov VG, Zakorchymny Yu.O., Verovkin SE] — Odessa: Optimum, 2015 — 254 p.
2. Panasyuk M.V. Roofing the materials. Practical guidance. Characteristics and technologies of installation of new and newest waterproofing, heat-insulating, vapor-insulating materials / Panasyuk M.V. — Rostov on Don: Phoenix, 2005. — 448 p.
3. Volkova AV. Market of large-tonnage polymers. Part II. Polypropylene, polystyrene, polyvinyl chloride, polyethylene terephthalate. Mode of access to the file: <https://dcenter.hse.ru/data/2017/01/31/1114339135Рынок%20крупнотоннажных%20полимеров%20ч2%202016.pdf>
4. Mode of access to the file: <http://mplast.by/novosti/2016-01-26-mirovoy-ryinok-penopolistirola-sostavit-k-2020-godu-22-mlrd/>
5. Pakharenko V.A Processing of polymer composite materials / [Pakharenko V.A, Yakovleva R.A, Pakharenko AV.] — K.: Will, 2006 — 550 p.



6. Zmachinsky A.E. Fundamentals of energy saving in construction / [Zmachinsky A.E., Galuzo O.G.] — Minsk: BNTU — 2007. — 227 p.
7. Encyclopedia of polymers / Ed. College: V.A. Kabanov (Ed.) [And others] — Moscow: "Soviet Encyclopedia", Moscow, 1974 — volume 2, — 1032 stb. with ill.
8. Maltsev V.V. Ecological danger of using expanded polystyrene in construction. Mode of access to the file: <https://geokar.jimdo.com/кирпич/экологическая-опасность-применения-пенополистирола-в-строительстве/>
9. Batalin B.S. Operational properties of expanded polystyrene cause fears / Batalin B.S, Evseev L.D. Mode of access to the file: <http://www.pamag.ru/prensa/exp-penopol>
10. SaNPIN "Polymer and polymer-based materials, products and constructions used in the construction and manufacture of furniture. Hygienic requirements" No. 87/22619 of January 9, 2013. File access mode: <http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/z0087-13>
11. Method the Instructions 9, №4167-86, 1986. — 237 pp.
12. Peregud E.A Instrumental methods for controlling the atmospheric pollution / [Peregud E.A, Gorelik D.O. ] — L.: Chemistry, 1981. — 326 p.
13. Maximum Permissible Concentrations (MPC) of Chemical Factors in the Air of the Working Zone. Approved by the GDSL from 07/17/2015. File access mode: [http://www.moz.gov.ua/docfiles/sp\\_20170331\\_0.pdf](http://www.moz.gov.ua/docfiles/sp_20170331_0.pdf)
14. Air Quality Guidelines for Europe. WHO Regional Publications, European Series No.23. - Copenhagen: WHO, Regional Office for Europe, 1987. — 425 p.
15. Abramovsky Ye.R. The atmosphere of big cities. Kind.2-e, supplemented and corrected / [Abramovsky Ye.R., Karpyluk V.I., Permetchik M.M.] — Dan-sk.: Science and Education, 2011. — 350 p.
16. Monitoring of the quality of atmospheric air for assessing the impact on human health. WHO Regional Publications, European Series, No. 85, 2001. — 316 p. File access mode: [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0011/119675/E67902R.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0011/119675/E67902R.pdf)
17. Chen X.K. [Index assessment of airborne VOCs pollution in automobile for transporting passengers]. [Article in Chinese] / Chen X.K., Cheng H.M., Luo H.L. // Huan Jing Ke Xue. — 2013. — № 34 (12). — p. 4599-4604.
18. Maximum permissible concentrations of chemical and biological substances in the atmospheric air of populated areas (instead of DSP 201-97 State sanitary norms for the protection of atmospheric air of settlements (from chemical and biological contamination). Mode of access to the file: [http://www.moz.gov.ua/docfiles/sp\\_20170331\\_0.pdf](http://www.moz.gov.ua/docfiles/sp_20170331_0.pdf).
19. Methodical instructions "Justification of hygienic norms of harmful substances in different environments on the basis of a systematic approach". MB 1.1.5-088-02 (closed by the decision of the Chief State Sanitary Doctor of Ukraine, April 12, 2002, No. 14). — 32 p.
20. GOST 12.1.007-76 "Harmful substances. Classification and general safety requirements". — p.
21. Shtabsky B.M. Principle of systemic and MPC of xenobiotics in drinking water and its sources / B.M. Shtabsky, M.R. Grzegotsky, L.M. Shafran, [and others] // Water: Hygiene and Environment — 2016. — No. 1-2, Vol. 5. — P.81-96.
22. GOST 12.1.044-89 "SSBT. Fire and explosion hazard of substances and materials. Nomenclature of indicators and methods for their determination". Mode of access to the file: <http://docs.cntd.ru/document/gost-12-1-044-89>
23. National standard of Ukraine "Protection from fires. Structures of exterior walls with facade insulation. Large-scale fire test method (ISO13785-2: 2002, MOD). DSTU B, V.1.1-21-2009, Kiev. Minregionstroy of Ukraine — 2009".
24. Dovbysh AV. Evaluation of fire resistance and fire hazard of enclosing building structures with polymer thermal insulation / AV. Dovbysh, L.M. Saffron, E.V. Tretyakova // Scientific Bulletin of UkrRICP — 2015. — No. 1 (31). — P. 25-35.
25. Analysis of samples of expanded polystyrene. Protocol № 37-2010 Mode of access to the file: [http://www.wdvs.ru/component/jdownloads/send/5-tehn-i-mater/5-articles-fosgenpps.html?option=com\\_jdownloads](http://www.wdvs.ru/component/jdownloads/send/5-tehn-i-mater/5-articles-fosgenpps.html?option=com_jdownloads).

### Резюме

ХІМІЧНІ МАРКЕРИ У КОМПЛЕКСНОЇ  
ГІГІЄНИЧНІЙ ОЦІНЦІ  
ТЕПЛОІЗОЛЯЦІЙНИХ  
ПОЛІСТИРОЛЬНИХ МАТЕРІАЛІВ

Третьякова О.В., Міхалькова С.Г.

В роботі викладені результати хіміко-аналітичних досліджень теплоізо-

ляційних матеріалів для фасадного утеплення будівель на основі пінополістиролу (ППС), які широко використовуються в будівництві. Тому актуальною гігієнічною проблемою є забезпечення їх хімічної безпеки в процесі застосування та експлуатації. З цією метою вивчали кінетику міграції летких органічних сполук з 9 зразків матеріалів різних виробників в експериментальних камерах за умов їх герметизації при температурах 20, 40, і 60 °C і експозиції 1 — 30 діб. Встановлено, що з досліджених зразків у повітря камер виділялися бензол, гексан, кумол, ксилоли, стирол, толуол, формальдегід, етилбензол. Міграція формальдегіду пов'язана з процесами окислення ППС на повітрі, а інших речовин — переважно з процесами деполімеризації полістиролу в результаті внутрішньомолекулярного заміщення з подальшим розпадом макрорадикалів. При цьому, в кількісному відношенні, провідними компонентами складних газоподібних сумішей є стирол, гексан, бензол і етилбензол. Дані речовини відносяться до 2-4 класів небезпеки, можуть проявляти нейротоксичну та рефлекторну дію, а бензол також є гемотоксикантом і канцерогеном. Усі досліджені матеріали мають невисоку потужність газовиділень, про що свідчить суттєве зниження рівнів міграції детектуємих речовин вже через 3-7 днів термостатування. При подальшій експозиції зниження концентрацій поллютантів швидко досягає мінімально визначеного (безпечно за гігієнічними критеріями) рівня. Ознаки деструкції матеріалів, що супроводжуються різким зростанням рівнів міграції мономера стиролу, починають проявлятися при експозиції 100 °C. За критерієм токсичності продуктів горіння (ТПГ) матеріали відносяться до класу помірнонебезпечні (Т2), а провідними компонентами ТПГ є оксид і диоксид вуглецю (II і IV), а також, стирол і формальдегід. Азот і хлорвмісних сполук у складі ТПГ ППС матеріалів не виявлено.

При аналізі отриманих результатів

авторами було звернуто увагу на наявність істотних відмінностей між близькими по абсолютній величині концентраціями мігруючих поллютантів, з одного боку, і істотними відмінностями у співвідношенні їх гігієнічних нормативів — ГДК р.з. / ГДК А.В., з іншого. Діапазон розбігу становив 5 — 10000 разів. Це призводить до необхідності невивраженого посилення класу небезпеки для окремих речовин в атмосферному повітрі (в тому числі для стиролу), що пов'язано з соціальними і економічними витратами.

Таким чином, як показали результати проведених досліджень, при гігієнічній оцінці безпеки даних видів теплоізоляційних матеріалів (ТІМів) не враховується сфера та умови їх застосування — в якості зовнішньої (фасадної) теплоізоляції в складі конструкцій типу «мокрый фасад» (тобто повністю ізольований від зовнішнього середовища захисним шаром). Це висуває на найближчу перспективу завдання щодо проведення комплексних гігієнічних досліджень і обґрунтування диференційованих ПДКсс для матеріалів на основі ППС, призначених для використання в житлових, службових і громадських приміщеннях і, окремо, при застосуванні ППС у складі фасадних теплоізоляційних систем. Таке рішення узгоджується з тим, що з питань комплексної оцінки пожежної безпеки для матеріалів даного призначення в Україні вже розроблені і діють Національні стандарти, що враховують умови та галузь застосування.

**Ключові слова:** пінополістирол, теплоізоляційні матеріали, летючі компоненти, критерії оцінки хімічної небезпеки, системне нормування.

#### Summary

CHEMICAL MARKERS IN COMPLEX HYGIENIC ASSESSMENT OF HEAT-INSULATING POLYSTYRENE MATERIALS

*Tretyakova E.V., Mikhalkova S.G.*

The paper presents the results of chemical-analytical studies of thermal insulation materials for facade insulation of

buildings based on expanded polystyrene (EPS), which are widely used in building construction. Therefore, the actual hygienic problem is to ensure their chemical safety in the process of application and operation. For this purpose, the kinetics of volatile organic compounds migration from 9 materials samples made by different manufacturers. The tests are performed in experimental chambers under conditions of hermetic sealing of samples at temperatures of 20, 40, and 60 °C and exposure of 1 to 30 days. The investigations showed that under the study conditions from the analyzed samples are migrated a large number of volatile organic compounds: benzene, cumene, ethylbenzene, formaldehyde, hexane, styrene, toluene, xylenes. The formaldehyde migration is associated with the processes of oxidation of EPS in the air, and the remaining substances — mainly with the processes of depolymerization of polystyrene as a result of intramolecular substitution followed by the decay of macroradicals. In this case, the leading components of complex gaseous mixtures in quantitative terms are styrene, hexane, benzene and ethylbenzene. These substances belong to 2-4 hazard classes, can exhibit neurotoxic and reflex action (benzene is also a hematoxicant and a carcinogen). All tested materials have a low power of gas evaporation, as evidenced by a significant decrease in the migration levels of the detectable substances after 3-7 days of exposition. With further exposure, the decrease in the concentrations of pollutants quickly reached a minimum level (safe by hygienic criteria). Signs of materials destruction, accompanied by a sharp increase in the levels of styrene monomer migration, started at an exposure of 100 ° C. By the criterion of combustion products toxicity (CPT) all tested materials are classified as moderately hazardous (T2). The leading components of CPT are carbon oxide and dioxide (II and IV), as well as styrene and formaldehyde. Nitrogen and

chlorine-containing compounds in the CTP were not detected. In analyzing the obtained results, the authors drew attention to the presence of significant differences between the concentrations of migrating pollutants relatively close in absolute value, on the one hand, and the essential differences in the ratio of their hygienic standards — TLV wz / TLV a.a, on the other. The range of variation exceeded 5 — 10000 times. This leads to the need to unjustifiably tighten the class of hazard for certain substances in the ambient air (including styrene), which is associated with social and economic costs. Thus, as it is shown by the results of the conducted studies, when hygienic assessment of the safety of these types of thermal insulation materials (TIM) is made, the scope and conditions for their application are not taken into account — as external (facade) heat insulation in the structure of the type “wet facade” (ie completely is isolated from the environment by a protective layer). This puts forward for the near future the task of carrying out complex hygienic studies and justifying differentiated TLV a.a. for EPS-based materials intended for use in residential, office and public buildings, on the one hand, and, separately, when using EPS as part of facade thermal insulation systems, on the other. Such decision is consistent with the fact that in the issues of integrated fire safety assessment for materials of this purpose, in Ukraine have been developed and are in effect National Standards, taking into account the scope of their application.

**Key words:** *expanded polystyrene, heat-insulating materials, volatile components, criteria for chemical hazard assessment, system standardization.*

*Впервые поступила в редакцию 17.11.2017 г.  
Рекомендована к печати на заседании  
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616.61-036.12-008-07

## РОЛЬ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ПОЧЕЧНОГО РЕЗЕРВА В ДИАГНОСТИКЕ И МОНИТОРИНГЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

**Гоженко А.И., Никитенко О.П., Кравчук А.В., Сирман В.М,  
Кузнецова Е.С.**

*Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта,  
Одесса, medtrans2@rambler.ru*

Целью исследования было патогенетическое обоснование целесообразности использования методики определения функционального почечного резерва (ФПР) путем проведения водно-солевой нагрузки 0,5 % раствором хлорида натрия в количестве 0,5 % от массы тела у пациентов, страдающих хронической почечной болезнью. *Пациенты и методы.* Было проведено определение ФПР у 35-ти больных гипертонической болезнью, 35-ти больных сахарным диабетом, 10-ти больных СПИ-Дом и у 15-ти онкобольных. *Результаты исследования.* ФПР является важным физиологическим механизмом выполнения функции почек, в первую очередь волюморегулирующей, а его определение в клинике — чувствительным диагностическим тестом. *Заключение.* Эффективной и физиологически обоснованной методикой определения ФПР является водно-солевая проба с 0,5 % раствором хлорида натрия в объеме 0,5 % от массы тела. Определение ФПР позволяет выявить массу функционирующих нефронов, что способствует диагностике ХБП и мониторингу ее развития.

**Ключевые слова:** СКФ, ФПР, ХБП, ХПН, водно-солевая нагрузка.

### Введение

Как известно, почки — это орган, который играет главную роль в регуляции водно-солевого гомеостаза организма. В конце 60-х и до начала 90-х годов XX века в литературе сложилось общепризнанное представление о том, что основное место в регуляции и выполнении гомеостатических функций почек принадлежит управляемому изменению процессов канальцевой реабсорбции и секреции в физиологических условиях, а также, что их повреждения, в условиях патологии, способствует нарушению гомеостаза. Одновременно предполагалось, что величина клубочковой фильтрации является очень стабильным показателем и в процессе естественного функционирования организма, очень мало меняется, и только при патологии

наблюдается, как правило, падение клубочковой фильтрации [1, 2].

Однако, в последнее время стало известно, что в условиях, которые относятся к физиологическим, связанными с естественными колебаниями водных, пищевых нагрузок и других видов воздействия на организм человека, наблюдаются также и изменения клубочковой фильтрации [3].

Между тем, механизмам и роли изменения клубочковой фильтрации в осуществлении гомеостатических функций почек до последнего времени существенное внимание не уделялось. И только в конце 80-х годов впервые стали обращать внимание на то, что величины клубочковой фильтрации в условиях функционального покоя, а также при

выполнении различных нагрузок и при изменении гомеостатических функций, могут существенно колебаться [3]. Причем, стало известно, что в большинстве случаев выполнения тех или иных видов деятельности почек сопровождается увеличением объема клубочковой фильтрации, в результате чего было сформулировано представление о том, что в условиях относительного функционального покоя почки уровень клубочковой фильтрации находится на оптимальном, но минимально физиологически необходимым низком уровне. Тогда как выполнение дополнительных функций, включая адаптивные реакции, сопровождается увеличением клубочковой фильтрации. Поэтому эта разница между показателями величин клубочковой фильтрации в условиях покоя организма и при выполнении дополнительной работы была названа функциональным почечным резервом (ФПР) [4, 5].

Известно, что важной особенностью нефрологических заболеваний является их склонность к прогрессирующему развитию. Согласно последним данным о закономерностях хронизации поражений почек, конечным итогом ряда почечных и внепочечных заболеваний является развитие хронической болезни почек (ХБП). Общеизвестно, что патогенетической основой развития ХБП является прогрессирующее уменьшение количества функционирующих нефронов вследствие их гибели. На сегодня известны два основных механизма прогрессирования болезней почек — иммунные и неиммунные [6, 7]. Уменьшение количества и повреждения действующих нефронов является патогенетической основой нарушения функции почек, в том числе и экскреторной. В клинических условиях они проявляются в развитии почечных синдромов: мочевого, нефротического, азотемии, гипертонического, анемического [8]. Прогрессирующее нарушение функции почек, в целом, способствует развитию ХБП, заканчивающееся возникновением хронической почеч-

ной недостаточности (ХПН) [5].

Таким образом, конечным итогом при всех вышеприведенных механизмах поражения является повреждение и гибель нефронов, уменьшение их количества с последующим формированием ХБП, которая трансформируется в ХПН.

Известно, что стадии ХБП определяются согласно показателя СКФ, а не по концентрации креатинина крови, поскольку уровень креатинина сыворотки крови увеличивается только при снижении СКФ более половины от нормы [1]. Критическим с точки зрения прогрессирования ХБП является снижение СКФ ниже 60 мл/мин.

Уменьшение скорости клубочковой фильтрации зависит от двух групп причин. Во-первых, это уменьшение количества функционирующих нефронов, что может происходить при патологии вследствие их гибели. Во-вторых, это временное уменьшение СКФ в функционирующих нефронах за счет системных гемодинамических изменений, или внутринефронных [9].

Учитывая сложный механизм изменения СКФ при физиологических условиях, а особенно при патологии, возникает необходимость измерения как фильтрации в действующих, а также и общего количества нефронов. Важно отметить, что определение СКФ только в условиях относительного функционального покоя не является достаточным в диагностике, так как лишь свидетельствует об общей ее величине на время проведения исследования, то есть базальной, и не дает возможности соотносить этот показатель относительно количества (массы) всех существующих нефронов, что особенно важно [10].

Ответ на эти вопросы, в значительной степени, может предоставить показатель ФПР, который определяется как разница между максимальной (стимулированной) и базальной величинами клубочковой фильтрации [4]. Принято считать, что ФПР отражает способность по-

чек повышать СКФ, как правило, в физиологических условиях на 5-60 %, на различные нагрузки [11,12].

Впервые термин «функциональный почечный резерв» был введен в клиническую практику J. Bosch и соавторами в 1983 году [7].

В зависимости от степени повышения СКФ в ответ на стимулы различают сохранённый ФПР, то есть когда почки способны увеличивать СКФ более 10 %, сниженный ФПР — при росте СКФ в ответ на стимул на 5-10 % и отсутствие резерва фильтрации — при приросте СКФ меньше, чем на 5 % [9]. У здоровых лиц прирост СКФ в ответ на функциональную стимуляцию чаще всего колеблется от 10 до 60 %, что отражает сохранение ФПР и нормальный уровень давления крови в почечных капиллярах [3]. Отсутствие ФПР свидетельствует о том, что уровень СКФ, в режиме которого работает почка, является предельно высоким для функционирующего количества нефронов и это рассматривается как эквивалент состояний гиперфильтрации [13]. Такое положение, как правило, имеет место при хронической почечной недостаточности (ХПН), артериальной гипертензии, сахарном диабете, у лиц с единственной почкой [12,10].

Вместе с тем, в клинической практике определение ФПР и оценка количества функционирующих нефронов не нашли должного использования. Это, в первую очередь, связано с недостатками существующих методик определения ФПР. Ранее нами была предложена физиологически обоснованная и методически оптимальная технология определения ФПР.

Для достижения предельной величины СКФ используют нагрузочные тесты с введением веществ, способных повышать клубочковую фильтрацию. Увеличение СКФ и почечного кровотока при повышенном потреблении или острых нагрузках белком — хорошо известный феномен. Ранее ФПР исследовался пу-

тем нагрузки мясным белком, введением смеси аминокислот либо изолированным введении глицина или аргинина, а также допамина в малых дозах, глюкогона [11,13]. Кроме традиционной белковой нагрузки для определения ФПР применялась также и жировая. Некоторые авторы оценивали ФПР методом острой пероральной нагрузки соевым изолятом [6].

Однако, все дальнейшие исследования по возможности изучения ФПР после нагрузки белковыми смесями или внутривенного введения растворов аминокислот, а тем более гормонов и биоактивных веществ, не привели к разработке эффективной и доступной для клинических условий методики определения ФПР.

Ранее нами в экспериментах на крысах было показано, что в физиологических условиях главным фактором, который влияет на величину СКФ, является баланс натрия, который зависит в значительной степени от поступления этого иона в организм. Установлено, что низкие показатели СКФ присущи животным, которые находились на рационе питания с минимальным количеством натрия, рост потребления которого приводил к повышению СКФ, с достижением максимума при использовании для питья животных 0,9 % раствора хлорида натрия [6]. Было также установлено, что увеличение СКФ, которое происходит как в условиях содержания на таком питательном рационе, также наблюдается в ответ на острые солевые нагрузки.

Были показаны и обоснованы следующие основные механизмы включения ФПР: увеличение содержания натрия в организме приводит к росту объемов внеклеточного и внутрисосудистого пространств с последующим повышением синтеза предсердного натрийуретического гормона, угнетением внутривисочечной ренин-ангиотензиновой системы, повышение образования в почках простагландинов (ПГ) и оксида азота. В конечном итоге, преобладание вазодили-

тирующих факторов ПГ и оксида азота над вазоконстрикторами приводит к увеличению почечного кровообращения и росту СКФ [9].

По нашему мнению, главным параметром, изменение которого сопровождается реализацией ФПР, является объем внеклеточной жидкости. Так, расчетное отклонение (увеличение) объема внеклеточной жидкости составило 2,5 % и менее, что и приводит к увеличению СКФ за счет включения ФПР по механизму вазодилатации приводящей артерии [8].

В дальнейших исследованиях на нефрологических здоровых лицах подтверждены основные положения, которые были сформулированы в эксперименте. Кроме того, в опытах по изучению СКФ при нагрузке раствором хлорида натрия с концентрациями 0,05 % — 1 %, установлено, что значимое повышение СКФ происходит при приеме водно-солевого раствора с концентрацией натрия хлорида 0,5 % в количестве 0,5 % от массы тела, и вызывает включение ФПР и механизмов выведения из организма избытка натрия хлорида и осмотически активных веществ, которое направлено на нормализацию водно-солевого гомеостаза [3,10]. Дальнейшее увеличение концентрации хлорида натрия не сопровождается ростом экскреции креатинина, а при больших его концентрациях уменьшается диурез и почка начинает работать в режиме концентрирования.

Учитывая, что в литературе нет единой точки зрения на механизмы включения ФПР, а это ограничивает его использование для выводов о диагностической роли, а также не указывает на пути совершенствования методик его определения, нами была предложена и апробирована следующая методика определения ФПР.

Для определения ФПР, то есть наличия и величины роста СКФ после водно-солевой нагрузки следует первоначально определить СКФ покоя в услови-

ях стационара, то есть базального уровня СКФ. Как показали наши исследования, возможны два варианта определения. Первый и наиболее точный — это определение СКФ по суточному клиренсу креатинина (КК).

По второму варианту можно рассчитать СКФ по формуле Кокрофта-Голта или GFR-EPI, которая является более корректной и в клинической нефрологии используется с 2012 года. Как показали наши исследования, расчетные показатели практически не отличаются от результатов, полученных при определении СКФ с помощью суточного КК при отсутствии существенных изменений функции почек в течение исследования ФПР [10].

На следующий день после определения СКФ, по данным суточного диуреза, или при расчете по формуле Кокрофта-Голта, или GFR-EPI, утром натощак, после опорожнения мочевого пузыря, исследуемый выпивает 0,5 % раствор натрия хлорида в количестве 0,5 % от массы тела за 3-5 минут. Такого объема и концентрации хлорида натрия в растворе достаточно для образования необходимого объема мочи, физиологического раздражения мочевого пузыря и его последующего практически полного опорожнения через час. При потреблении меньшего количества водно-солевого раствора в течение следующего часа не всегда удастся получить достаточный объем мочи, необходимый для дальнейших исследований; и наоборот — при потреблении большого объема хлорида натрия создается дополнительная нагрузка на сердечно-сосудистую систему: изменение объема циркулирующей крови, артериального давления и т.д., то есть при этом почечный ответ будет общим результатом как изменения водно-солевого баланса организма, так и работы сердечно-сосудистой системы.

После нагрузки, в течение одного часа пациент находится в положении сидя, через час опорожняет мочевой пузырь. Замеряется общий объем выделяемой мочи, и из нее отбирается про-

ба для определения концентрации креатинина. В моче и плазме крови определяется концентрация креатинина общепринятым методом с пикриновой кислотой. В дальнейшем рассчитывается процентное отношение диуреза индуцированного к суточному диурезу в величинах, приведенных к 1 минуте.

Известно, что в развитии патологии почек есть два ведущих механизма — повреждение нефронов и временный спазм сосудов [14,15]. Применяя предложенные нами нагрузки, мы практически исключаем механизм временного спазма сосудов и можем оценить непосредственно состояние нефронов.

Предложенная методика позволяет определить степень недостаточности функции почек и сделать вывод о стадии развития ХБП. Так, когда у пациента обнаруживаются признаки ХБП, особенно в виде мочевого синдрома, наблюдающегося в течение более трех месяцев, а уровень креатинина в плазме крови и СКФ находятся в пределах нормы, только определение ФПР, по нашему мнению, позволит диагностировать наличие и степень нарушения функции почек. Так, если ФПР будет в пределах нормы, то можно утверждать о начальном периоде заболевания, то есть его латентную стадию, когда имеет место повреждение нефронов, но их количество не уменьшено и компенсация происходит за счет адаптивного увеличения канальцевого транспорта. Если СКФ будет в пределах нормальных показателей, но ФПР не обнаруживается, то это указывает на возможное уменьшение количества нефронов и компенсацию за счет увеличения фильтрации в действующих нефронах, т.е. гиперфильтрацию. Если СКФ будет снижена — это свидетельствует об истинном уменьшении количества нефронов вследствие прогрессирования их гибели, которое не компенсируется увеличением СКФ.

При дальнейшем клиническом наблюдении за больными ХБП, особенно это касается поражений почек при са-

харном диабете, гипертонической болезни и т.д., то есть в случаях, когда патологические изменения почек являются вторичными по отношению к основному заболеванию, определение ФПР может быть единственным возможным средством мониторинга за развитием патологического процесса в почках. То есть уменьшение ФПР может быть объективным критерием повреждения и гибели нефронов, а в целом и прогрессирования ХБП, например, при поражении почек при сахарном диабете.

Подводя итоги, следует отдельно остановиться на четких показаниях к апробированной нами методике определения ФПР:

- Диагностика и мониторинг функции почек при ХБП для определения степени нарушений;
- Диагностика компенсированных нарушений действующих нефронов (при нормальных величинах СКФ, определенных при суточном диурезе)
- Для определения функционального или морфологического повреждения почек (при уменьшении СКФ при суточном спонтанном диурезе). Такие исследования по ФПР могут использоваться у кардиологических больных, при сахарном диабете и других нозоформах при развитии ХБП;
- Для диагностики скрытых форм повреждения почек и их мониторинге;
- Для изучения механизмов развития патологии и механизмов фармакокинетики.

Таким образом, по нашему мнению, определение ФПР дает возможность диагностировать наличие и характер поражения почек; повреждения или уменьшения количества нефронов. Вышесказанное значительно повышает диагностические возможности в выявлении почечных болезней и последующего наблюдения за динамикой их развития. Следовательно, ФПР является важным физиологическим механизмом выполне-



ния гомеостатических функции почек, в первую очередь волюморегулирующей, а его определение в клинике перспективным диагностическим тестом, определяющим количество и степень повреждения нефронов.

В связи с этим, целью исследования было патогенетически обосновать целесообразность использования методики определения функционального почечного резерва путем проведения водно-солевой нагрузки 0,5 % раствором хлорида натрия в количестве 0,5 % от массы тела у пациентов, страдающих на хроническую почечную болезнь.

#### Пациенты и методы

Нами было проведено определение ФПР в исследованиях в 35-ти больных гипертонической болезнью, 35-ти больных сахарным диабетом, 10-ти больных СПИДом и у 15-ти онкобольных [13].

Водно-солевую пробу проводили на следующий день после сбора суточного диуреза и определения базального уровня СКФ как по формуле, так и клиренс суточного креатинина, путем использования 0,5 % раствора хлорида натрия в количестве 0,5 % от массы тела. В порции мочи, собранной после индуцированного диуреза, определяли количество, цвет, прозрачность, удельный вес, рН, ацетон, желчные пигменты, при наличии — количество сахара, белка, эритроцитов, лейкоцитов, цилиндров, вида эпителия, вида солей, бактерий, слизи, грибков и концентрацию креатинина, а также проводили анализ мочи по Нечипоренко. Расчетными методами после индуцированного водно-солевого диуреза определяли экскрецию креатинина, СКФ в покое и после нагрузок, фильтрацию по КК, скорость мочеиспускания, кратность увеличения или уменьшения, реабсорбцию воды, концентрационный индекс креатинина, процент выделенной жидкости от выпитой, величину ФПР и, при наличии — скрытую протеинурию после водно-солевой нагрузки по разработанной нами методи-

ке путем сравнения экскреции белка за 1 мин в условиях суточного диуреза и при водно-солевом нагружке [3,6,16]. Удельный протеинурию рассчитывали на 1 ммоль креатинина и на 1 мл клубочкового фильтрата для уточнения характера и степени повреждения проксимальных канальцев, в которых полностью реабсорбируется белок.

Количественной мерой ФПР была разница между максимальной СКФ и ее базальным уровнем в процентах от исходного уровня. Сохранным считался ФПР <10 %, пониженным — от 5 до 10 %, отсутствующим — при его отрицательных значениях.

#### Результаты

Так, у больных гипертонической болезнью и сахарным диабетом было показано, что при уровнях креатинина в плазме крови и СКФ, находящихся в пределах нормальных показателей, в состоянии функционального покоя, у части пациентов было выявлено отсутствие ФПР при использовании пробы с водно-солевой нагрузкой. Показатель СКФ был в норме у 28-х пациентов из 35-ти (80 %), ФПР был снижен у 11 больных, то есть 31,4 % и отсутствовал у 12 больных, то есть 34,3 % (табл. 1). Относительно больных диабетической нефропатией, то у половины исследуемых было установлено, что при нормальной величине СКФ отсутствовал ФПР у 14-ти пациентов, то есть 40 % и пониженным ФПР был в 3-х таких испытуемых из 17-ти, то есть 8,6 % (табл. 2). Такой результат позволил сделать вывод, что у таких больных вследствие развития патологических процессов в почках часть нефронов уже погибла. Этот же вывод был сделан в отношении тех больных, у которых при уменьшении базального уровня СКФ, нагрузка раствором хлорида натрия не привела к росту СКФ, то есть включению ФПР; в процентах это составляло 14,3 % обследованных гипертонической нефропатией и 28,6 % обследованных диабетической нефропатией.

Как видно из табл. 1, в общем, отсутствие ФПР при проведении водно-солевой нагрузки наблюдали у 65,7 % больных гипертонической болезнью. Причем, только у 2-х больных из 35 (5,7 %), был несколько повышен уровень креатинина плазмы крови. В то же время у 1-го из этих исследуемых на фоне гиперкреатинемии и уменьшения уровня СКФ, наблюдались достаточно высокие цифры прироста ФПР, что свидетельствует о том, что у данного пациента имеет место повреждение нефронов, но их количество не уменьшено и компенсация происходит за счет адаптивных изменений канальцевого транспорта в нефро-

нах, при этом, падение клубочковой фильтрации может происходить только по механизму спазма приводящей артериолы.

Руководствуясь данными табл. 2, можно сделать вывод, что расчетный уровень СКФ у больных сахарным диабетом изначально был снижен у 12 человек из 35, то есть у 34,3 % исследуемых; показатели СКФ в этой подгруппе колебались от 55 до 89 мл/мин. Соответственно, у остальных 23 человек (65,7 %) с сахарным диабетом, уровень СКФ был в пределах нормы, но, у всех из них в течение 3-х и более месяцев наблюдения определялся

мочевой синдром (в том числе и протеинурия), что подтверждает наличие ХБП, а именно диабетической нефропатии у всех исследуемых. При сопоставлении имеющегося ФПР с уровнем СКФ у большинства больных сахарным диабетом, а именно в 51,4 %, была нормальной величина СКФ, однако снижен показатель ФПР. Далее, соответственно, у 22,9 % больных были снижены показатели как СКФ, так и ФПР; у 14,3 % больных ФПР был в норме, а величина СКФ снижена и в 11,4 % исследуемых были в норме и величина СКФ и ФПР.

С л е д о в а -

Таблица 1

Характеристика показателей креатинина плазмы крови, СКФ и ФПР у больных гипертонической нефропатией (n = 35)

№ п/п	Креатинин плазмы крови, ммоль/л	Базальная СКФ, расчетная по формуле GFR-EPI, мл/мин.	Показатель ФПР, %
1.	0,120	57	101,8
2.	0,085	103	58,2
3.	0,066	104	39,9
4.	0,074	128	36,7
5.	0,078	104	36,2
6.	0,072	95	26,3
7.	0,078	103	21,4
8.	0,088	96	20
9.	0,075	98	19,1
10.	0,072	120	18,1
11.	0,067	110	17,6
12.	0,074	138	14,3
13.	0,086	96	9,5
14.	0,064	148	9,3
15.	0,066	121	8,5
16.	0,071	107	8,5
17.	0,082	105	7,4
18.	0,09	113	6,5
19.	0,093	128	6,3
20.	0,098	75	5,9
21.	0,068	113	5,7
22.	0,086	111	5,3
23.	0,097	90	5,1
24.	0,086	64	5,0
25.	0,067	125	4,56
26.	0,072	104	4,4
27.	0,132	61	4,3
28.	0,055	151	3,0
29.	0,092	92	1,7
30.	0,114	66	1,7
31.	0,063	166	1,39
32.	0,084	81	- 5,9
33.	0,054	114	- 6,6
34.	0,07	109	- 22
35.	0,09	93	- 44,1
<i>M ± m</i>	0,081 ± 0,048	107,9 ± 6,8	11,09 ± 6,84

Примечание: p < 0,05.

тельно, данные о ФПР позволяют выявить снижение функциональных возможностей почек, причем как у пациентов со сниженным уровнем СКФ, так и даже при нормальных ее величинах. Мы рассматриваем это как свидетельство уменьшения количества функционирующих нефронов, что соответственно является результатом их гибели при прогрессировании ХБП.

Вместе с тем, нами были выявлены и другие реакции со стороны почек. Оказалось, что у части больных сахарным диабетом и гипертонической болезнью, у которых было диагностировано ХБП и обнаружены признаки ХПН, мето-

дика определения ФПР действительно показала отсутствие такого резерва, что подтвердило уменьшение количества функционирующих нефронов, до того уровня, когда их совокупная функция была не в состоянии обеспечить выведение из организма конечных продуктов обмена веществ путем нормальных показателей СКФ с развитием гиперазотемии, то есть уремии.

В то же время, у части больных, а именно у 2,9 % пациентов с гипертензией и 11,4 % пациентов с диабетом, у которых был уменьшен показатель СКФ, водно-солевые нагрузки выявили наличие ФПР, причем фильтрация возрастала после нагрузки

ки иногда до нормальных величин характерных для показателей, которые наблюдаются у здоровых лиц [16]. Эти данные позволяют нам утверждать, что у таких больных общее количество нефронов еще не уменьшилось, тогда как падение уровня СКФ в состоянии относительного функционального покоя, скорее всего, было вызвано понижением фильтрации в действующих нефронах [4, 17]. Ранее нами была описана такая реакция почек при острых поражениях, как адаптивное уменьшение СКФ, что на-

Таблица 2  
Характеристика показателей креатинина плазмы крови, СКФ и ФПР у больных диабетической нефропатией (n = 35)

№ п/п	Креатинин плазмы крови, ммоль/л	Базальная СКФ, расчетная по формуле GFR-EPI, мл/мин.	Показатель ФПР, в %	Стадия ХБП
1.	0,105	80	194,4	II
2.	0,075	91	118,9	I
3.	0,084	92	85,4	I
4.	0,078	103	65,0	I
5.	0,110	105	49,2	I
6.	0,070	74	25,9	II
7.	0,082	80	23,9	II
8.	0,079	87	22,1	II
9.	0,103	107	8,7	I
10.	0,098	109	7,4	I
11.	0,068	80	7,3	II
12.	0,067	81	5,6	II
13.	0,049	116	5,5	I
14.	0,074	95	4,9	I
15.	0,094	69	4,4	II
16.	0,094	95	3,6	I
17.	0,084	89	3,5	II
18.	0,060	108	3,1	I
19.	0,096	122	2,9	I
20.	0,102	82	0,9	II
21.	0,092	103	0,7	I
22.	0,118	55	-0,9	III
23.	0,06	114	-1	I
24.	0,066	101	-4	I
25.	0,058	106	-5,8	I
26.	0,069	96	-6,5	I
27.	0,134	58	-6,6	III
28.	0,104	69	-7,2	II
29.	0,072	132	-8,5	I
30.	0,107	94	-8,6	I
31.	0,060	111	-12,4	I
32.	0,092	59	-14,1	III
33.	0,087	119	-16,4	I
34.	0,097	104	-22,3	I
35.	0,066	75	-31,3	II
<i>M ± m</i>	0,085 ± 0,0054	93,17 ± 5,34	14,22 ± 12,14	

Примечание: p < 0,05.

Таблица 3

Характеристика показателей креатинина плазмы крови, СКФ и ФПР у больных СПИДом и контрольной группы пациентов без СПИДа (n = 10)

№ п/п	Пациенты со СПИДом			Пациенты без СПИДа		
	Креатинин плазмы крови, ммоль/л	Базальная СКФ, по формуле GFR-EPI, мл/мин.	Показатель ФПР, в %	Креатинин плазмы крови, ммоль/л	Базальная СКФ, по формуле GFR-EPI, мл/мин.	Показатель ФПР, %
1.	67	99	86,87	84	98	46,94
2.	63	112	173,2	84	77	54,54
3.	50	132	154,5	93	89	49,44
4.	77	90	101,1	87	96	42,71
5.	35	126	85,71	84	107	41,12
6.	69	119	39,5	85	152	42,1
7.	46	119	267,2	89	110	41,82
8.	48	117	25,64	86	112	48,21
9.	59	123	13,08	108	72	55,55
10.	130	58	86,2	88	104	48,77
M ± m	64,4 ± 15,22	109,5 ± 12,4	94,97 ± 19,98	88,66 ± 5,30	101,7 ± 16,98	47,61 ± 5,8

правлено на то, чтобы объем клубочкового фильтрата не превысил способность канальцевого отдела нефрона, в первую очередь к реабсорбции натрия [18]. То есть уменьшение СКФ, это есть способ регуляции гомеостатических функций почек путем изменения почечного кровообращения.

Можно утверждать, что в случае первичного повреждения, скорее всего, на уровне проксимальных канальцев, к macula densa в дистальном отделе нефрона, поступает избыток натрия, хлоридов, жидкости, вызывающий включение активного механизма регуляции СКФ, за счет клубочково-канальцевого баланса. Активация внутрипочечной ренин-ангиотензиновой системы вызывает спазм афферентной артериолы с уменьшением СКФ. Такая адаптационная реакция почек позволяет эффективно регулировать, в первую очередь, волемический гомеостаз (не терять натрий при повреждении канальцев), но в то же время уменьшение СКФ одновременно способствует гипоксии в почках и в дальнейшем приводит к их повреждению [15].

Можем предположить, что и при ХБП имеет место такой ход развития патологии, когда нефроны уже повреждены, но при определенных условиях почки могут повысить СКФ за счет бло-

кады механизма клубочково-канальцевого баланса [19, 20]. Это важно, так как при наличии таких поврежденных нефронов возможно надеяться на то, что проведение нефропротекторной терапии дает надежду на возможность восстановления их функции.

Кроме того, результаты, полу-

ченные у больных СПИДом (табл. 3) позволили прийти к выводу, что при наличии у них признаков ХБП (мочевой синдром наблюдался более трех месяцев), судя по нормальным величинам ФПР, еще не происходило уменьшение количества функционирующих нефронов [13,20]. Можно утверждать, что при этом функционируют поврежденные нефроны, что также обосновывает целесообразность и необходимость проведения нефропротекторной терапии.

### Обсуждение

Таким образом, определение ФПР позволяет диагностировать наличие и характер поражения почек повреждения или уменьшения количества нефронов. Вышесказанное значительно повышает диагностические возможности в выявлении почечных болезней и мониторинге их развития.

Следовательно, в клинической нефрологии по величине ФПР можно судить как о компенсированной стадии болезни ХБП, так и о последующих этапах ее развития.

Предложенная нами методика определения ФПР с приемом 0,5 % водного раствора хлорида натрия в объеме 0,5 % от массы тела физиологически обоснованная, высокочувствительная, одно-

временно не обременительна для больного и является реальным, доступным средством диагностики поражения почек у нефрологических больных.

Одновременно, следует отметить, что полученные данные позволяют нам кроме наличия ФПР, сделать ряд выводов о функциональном состоянии действующих в почке нефронов. Во-первых, если при определении ФПР его величина находится в нормальных пределах, то можно утверждать, что количество нефронов не уменьшено. Во-вторых, если при этом увеличивается протеинурия, то можно сделать вывод о том, что в условиях волюмостимуляции, вызванной поступлением в организм человека хлорида натрия, включаются в почечный адаптивный ответ те нефроны, которые были «отключены» или у них уменьшена СКФ, в результате их повреждения, и поэтому мы трактуем рост экскреции белка, как явление «скрытой протеинурии» [14]. Одновременно, с этой позиции можем оценивать лейкоцитурию и эритроцитурию. Необходимо обратить внимание на то, что скрытая протеинурия и уменьшение ФПР при проведении водно-солевой нагрузки у наших исследуемых, были более выражены при сахарном диабете, то есть при этой патологии больше страдают нефроны [19]. Гипергликемия, глюкозурия, меняют белки клубочковой мембраны, и больше повреждают почки при сахарном диабете, чем воздействующие факторы при гипертонической болезни [1].

В третьих, если при выполнении нагрузочной пробы не растёт СКФ, то ФПР отсутствует. И тогда мы можем утверждать, что количество нефронов в почке действительно уменьшено. Более того, мы можем предположить, что действующие нефроны при этом функционируют в режиме гиперфункции.

Итак, ФПР является важным физиологическим механизмом выполнения функции почек, в первую очередь волюморегулирующей, а его определение в клинике чувствительным диагностичес-

ким тестом.

Хронические патологические процессы которые являются, как правило, следствием острых повреждений характеризуются тем, что в почках функционирует уменьшенное количество нефронов, которые повреждены, хотя также присутствуют интактные или не повреждённые. Важно, что независимо от свойств этиологического фактора патологический процесс, как правило, имеет прогрессирующий характер с исходом в ХБП, которая является следствием многих этиологически и патогенетически различных заболеваний. Следовательно, патогенетической основой развития ХБП является прогрессирующее уменьшение количества функционирующих нефронов вследствие их гибели. Уменьшение количества и повреждение действующих нефронов является патогенетической основой нарушения функции почек, в том числе и экскреторной. Прогрессирующее нарушение функции почек в целом также способствует развитию ХБП, заканчивающееся возникновением ХПН.

Таким образом, конечным исходом при всех вышеприведенных механизмах поражения является гибель нефронов, уменьшение их количества и формирование ХБП, с исходом в ХПН.

Учитывая сложный механизм изменения СКФ при физиологических условиях, а особенно при патологии, возникает необходимость измерения как фильтрации в действующих, а также и общего количества нефронов. Единственным, на сегодня, способом решения таких вопросов является измерение ФПР.

### Заключение

Полученные результаты позволили сделать следующие **выводы**:

1. Функциональный почечный резерв является важным физиологическим механизмом, который позволяет увеличить мощность гомеостатических функций почек при адекватных реакциях.

2. Основным физиологическим механизмом включения ФПР является увеличение объема внеклеточной жидкости.
3. Эффективной и физиологически обоснованной методикой определения ФПР является водно-солевая проба с 0,5 % раствором хлорида натрия в объеме 0,5 % от массы тела. Определение ФПР позволяет выявить массу функционирующих нефронов, что способствует диагностике ХБП и мониторингу ее развития.

*Конфликт интересов отсутствует.*

### Литература

1. Наточин Ю.В. Клиническая и молекулярная физиология осморегулирующей функции почки (к 200-летию со дня рождения Ф.Г.Я. Генле) // Клиническая нефрология. — 2009. — № 4. — С. 25-31.
2. Романів Л.В. Роль нирок у регуляції водно-солевого обміну / Л.В. Романів, А.В. Хамініч // Вісник проблем біології і медицини. — 2008. — Вип. 3. — С. 8-14.
3. Гоженко А.И. Патофизиология почек: от эксперимента к клинике // Актовая речь на торжественном заседании ученого совета Украинского НИИ медицины транспорта 16.02.2013. — Одесса, 2013. — 32 с.
4. Amiel C. Renal functional reserve / C. Amiel, F. Blanchet, G. Friedlander, A. Nitenberg // Nephrol. Dial. Transplant. — 1990. — V.5. — P.763-770.
5. Giassock R. J. The global burden of chronic kidney disease: How valid are the estimates? / R. J. Giassock, C. Winearls // Nephron. Clin. Pract. — 2008. — №110. — P. 39-47.
6. Хамініч А.В. Способи визначення ФНР, його значення у діагностиці доклінічних стадій пошкодження нирок / А.В. Хамініч, Л.В. Романів // Вісник проблем біології і медицини. — 2010. — Вип. 4. — С. 52-57.
7. Bosch J.P. Renal functional reserve in humans. Effect of protein intake on glomerular filtration rate / J.P. Bosch, A. Saccaggi, A.W. Lauer // Am. J. Med. — 1983. — Vol. 75, № 6. — P. 943-950.
8. Кравчук А.В. Клубочкова фільтрація та функціональний нирковий резерв у нефрологічно здорових працівників залізниці м. Ковеля / А.В. Кравчук, О.О. Жижневська, Л.В. Романів, О.А. Гоженко // Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія. — 2013. — № 1 (31) — С. 90-97.
9. Спосіб визначення ниркового функціонального резерву: методичні рекомендації / А.І. Гоженко, В.М. Сірман, О.А. Гоженко, А.В. Хамініч, Т.Л. Лебедева, О.Б. Квасницька, О.М. Москаленко, О.О. Жижневська. — К., 2012. — 26 с.
10. Иванов Д.Д. Диабетическая нефропатия и лечебное питание // Почка. — 2012. — № 2 — С. 44-46.
11. Гоженко А.И. Функциональный почечный резерв: механизмы, методики определения и диагностическое значение / А.И. Гоженко, А.В. Хамініч, Е.А. Гоженко // Нефрология. — 2009. — Т. 13, № 3. — С. 149.
12. Функціональний нирковий резерв: фізіологічне значення функціонального ниркового резерву та обґрунтування методики його визначення / А.І. Гоженко, А.В. Кравчук, В.М. Сірман, О.П. Никитенко, Л.В. Романів // Нирки. — 2015. — № 4 (14). — С. 7-11.
13. Гоженко А.І. Функціональний нирковий резерв / А.І. Гоженко, А.В. Кравчук, О.П. Никитенко, О.М. Москоленко, В.М. Сірман. — Одеса, 2015. — 180 с.
14. Гоженко А.І. Клінічна патофізіологія протейнурії / А.І. Гоженко, А.В. Хамініч // Загальна патологія та патологічна фізіологія. — 2010. — Т.5, №3. — С. 9-16.
15. Гоженко А.І. “Приховане” ушкодження проксимального відділу нефрону / А.І. Гоженко, Ю.Є. Роговий, О. С. Федорук / Одеський медичний журнал. — 2001. — №5. — С.16-19.
16. Гоженко А. И. Влияние осмотических нагрузок на функциональное состояние почек здоровых людей / А. И. Гоженко, С. И. Доломатов, П. А. Шумилова // Нефрология. — 2004. — Т.8, № 2. — С. 44-48.
17. Кучер А.Г. Особенности функционирования почек здоровых людей в условиях гиперfiltrации / А.Г. Кучер, А.М. Есаян, Ю.А. Никогосян // Нефрология. — 2000. — Т. 4, №1. — С. 53-58.
18. Патофізіологічні та методологічні аспекти визначення функціонального ниркового резерву в клінічній нефрології / Крав-

- чук А.В., Никитенко О.П., Сірман В.М., Кузнєцова К.С., Романів Л.В, Гоженко А.І. // Нирки. — 2016. — № 1 (15). — С. 22-27.
19. Gozhenko A. Clinical Pathophysiology of Proteinuria in Diabetics / A. Gozhenko, A. Kravchuk, L. Romaniv, V. Sirman // Journal Of Health Sciences. — 2013. — №3 (10). — P. 635-648.
  20. Renal function in patients with AIDS / A.I. Gozhenko, O.P. Gorobets, V.S. Goydyk, A. Nalazek, R. Muszkietą, M. Napierala, T. Skaliy, A. Skaliy, W. Zukow // Education, tourism and health for people. Lviv-Poznan-Warsaw. — 2010. — P. 61-68.
  21. KDIGO 2012: Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // Kidney Int. — 2013. — V.3, Issue 1.
- References**
1. Natochin Yu.V. Clinical and molecular physiology of the osmoregulatory function of the kidney (on the 200th anniversary of the birth of FGYa Henle) // Clinical nephrology. — 2009. — No. 4. — P. 25-31.
  2. Romaniv L.V. The role of the kidneys in the regulation of water-salt metabolism / L.V. Romanov, AV Khaminich // Bulletin of Problems of Biology and Medicine. — 2008. — Vip. 3. — pp. 8-14.
  3. Gozhenko AI Pathophysiology of the kidney: from experiment to the clinic // Acting speech at the solemn meeting of the Academic Council of the Ukrainian Research Institute of Transport Medicine 16.02.2013. — Odessa, 2013. — 32 p.
  4. Amiel C. Renal functional reserve / C. Amiel, F. Blanchet, G. Friedlander, A. Nitenberg // Nephrol. Dial. Transplant. — 1990. — V.5. — P.763-770.
  5. Giassock R. J. The global burden of chronic kidney disease: How valid are the estimates? / R. J. Giassock, C. Winearls // Nephron. Clin. Pract. — 2008. — №110. — P. 39-47.
  6. Khaminich AV Methods of determination of FNR, its value in the diagnosis of preclinical stages of kidney damage / AV Khaminich, L.V. Romaniv // Bulletin of Biology and Medicine. — 2010 — Voip. 4. — S. 52-57.
  7. Bosch J.P. Renal functional reserve in humans. Effect of protein intake on glomerular filtration rate / J.P. Bosch, A. Saccaggi, A.W. Lauer // Am. J. Med. — 1983. — Vol. 75, № 6. — P. 943-950.
  8. Kravchuk AV Blumencheskaya filtration and functional renal reserve in nephrologically healthy workers of the railway of Kovel / AV Kravchuk, O.O. Zhizhnevskaya, L.V. Romanov, O.A Gorenka // Urgent problems of transport medicine: the environment; professional health; pathology. — 2013. — No. 1 (31) — P. 90-97.
  9. Method of determining renal functional reserve: methodical recommendations / AI Gozhenko, VM Sirman, O.A Gozhenko, AV Khaminich, T.L. Lebedev, OB Kvasnitskaya, O.M. Moskalenko, O.O. Zhizhnevskaya — K., 2012. — 26 p.
  10. Иванов Д.Д. Диабетическая нефропатия и лечебное питание // Почки. — 2012. — № 2 — С. 44-46.
  11. Gozhenko AI. Functional Renal Reserve: Mechanisms, Methods of Determination and Diagnostic Significance. Gozhenko, AV. Khaminich, E.A Gozhenko // Nephrology. — 2009. — T. 13, No. 3. — P. 149.
  12. Functional renal reserve: physiological significance of functional renal reserve and substantiation of the method of its determination / AI Gozhenko, AV Kravchuk, V.M. Sirman, O.P. Nikitenko, L.V. Romaniv / Kidney. — 2015. — No. 4 (14). — P. 7-11.
  13. Gozhenko AI. Functional renal reserve / AI Gozhenko, AV Kravchuk, O.P. Nikitenko, O.M. Moskalenko, VM Sirman — Odessa, 2015. — 180 s.
  14. Gozhenko AI. Clinical Pathophysiology of Proteinuria / AI Gozhenko, AV Khaminich / General pathology and pathological physiology. — 2010. — T.5, №3. — P. 9-16.
  15. Gozhenko AI. "Hidden" damage to the proximal nephron / AI Gozhenko, Yu.E. Rogovy, O. S. Fedoruk // Odessa Medical Journal. — 2001. — №5. — P. 16-19.
  16. Gozhenko AI The effect of osmotic stresses on the functional state of the kidneys of healthy people / AI Gozhenko, S.I. Dolatov, P.A. Shumilova // Nephrology. — 2004. — Vol. 8, No. 2. — P. 44-48.
  17. Кучер А.Г. Features of functioning of kidneys of healthy people in conditions of hyperfiltration / AG Kucher, AM Yesayan, Yu.A. Nikogosyan // Nephrology. — 2000. — Vol. 4, No. 1. — P. 53-58.
  18. Pathophysiological and methodological aspects of determination of functional renal reserve in clinical nephrology / Kravchuk AV, Nikitenko O.P., Sirman V.M., Kuznetsova K.S., Romanov L.V., Gozhenko A.I. //

- Kidney — 2016 — No. 1 (15). — P. 22-27.
19. Gozhenko A. Clinical Pathophysiology of Proteinuria in Diabetics / A. Gozhenko, A. Kravchuk, L. Romaniv, V. Sirman // Journal Of Health Sciences. — 2013. — №3 (10). — P. 635-648.
20. Renal function in patients with AIDS / A.I. Gozhenko, O.P. Gorobets, V.S. Goydyk, A. Nalazek, R. Muszkieta, M. Napierala, T. Skaliy, A. Skaliy, W. Zukow // Education, tourism and health for people. Lviv-Poznan-Warsaw. — 2010. — P. 61-68.
21. KDIGO 2012: Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // Kidney Int. — 2013. — V.3, Issue 1.

### Резюме

#### РОЛЬ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО НИРКОВОГО РЕЗЕРВУ В ДІАГНОСТИЦІ ТА МОНІТОРИНГІ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК

Гоженко А.І., Нікітенко О.П.,  
Кравчук А.В., Сірман В.М.,  
Кузнєцова Е.С.

Метою дослідження було патогенетично обґрунтування доцільності використання методики визначення функціонального ниркового резерву (ФНР) шляхом проведення водно-сольового навантаження 0,5 % розчином хлориду натрію в кількості 0,5 % від маси тіла у пацієнтів, які страждають на хронічну ниркову хворобу. *Пацієнти і методи.* Було проведено визначення ФНР у 35-ти хворих на гіпертонічну хворобу, 35-ти хворих на цукровий діабет, 10-ти хворих на СНІД та у 15-ти онкохворих. Результати дослідження. ФНР є важливим фізіологічним механізмом виконання функції нирок, в першу чергу волюморегулюючої, а його визначення в клініці — чутливим діагностичним тестом. *Висновок.* Ефективною і фізіологічно обґрунтованою методикою

визначення ФНР є водно-сольова проба з 0,5 % розчином хлориду натрію в обсязі 0,5 % від маси тіла. Визначення ФНР дозволяє виявити масу функціонуючих нефронів, що сприяє діагностиці ХХН і моніторингу її розвитку.

**Ключові слова:** СКФ, ФНР, ХХН, ХНН, водно-сольова навантаження.

### Summary

#### ROLE OF RENAL FUNCTIONAL RESERVE IN THE DIAGNOSIS AND MONITORING OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

Gozhenko A.I., Nykytenko O.P.,  
Kravchuk A.V., Sirman V.M.,  
Kuznetsova E.S.

The aim of the study was to prove the feasibility of the use of pathogenetic methods for determining renal functional reserve through the water-salt load of 0.5 % sodium chloride in an amount of 0.5 % of body mass in patients suffering from a chronic kidney disease. *Patients and methods.* We carried out a definition of the RFR in the studies in 35 patients with essential hypertension, 35 diabetes patients, 10 AIDS patients and 15 cancer patients. *Results of the study.* RFR is an important physiological mechanism perform the kidney primarily volume regulation and its definition in a sensitive diagnostic test of the clinic. *Conclusion.* An effective and physiologically sound method of determining the RFR is a water-salt test with 0.5 % sodium chloride solution in the amount of 0.5 % of body weight. Determination of RFR reveals a mass of nephrons, which contributes to the diagnosis of CKD and its monitoring of the development.

**Keywords:** SGF, RFR, CKD, CKI, water-salt load.

Впервые поступила в редакцию 06.11.2017 г.  
Рекомендована к печати на заседании  
редакционной коллегии после рецензирования



УДК 340.6: 616-001: 629.1131.115

## ПРОБЛЕМЫ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ПЕРВИЧНОГО КОНТАКТА ЧЕЛОВЕКА С АВТОМОБИЛЕМ: СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ ОЦЕНКА ФАКТА КОНТАКТА ПЕШЕХОДА С ПЕРЕДНЕЙ КРОМКОЙ КАПОТА

*Плевинскис П.В.*

*Одесский национальный медицинский университет*

Статья посвящена судебно-медицинским и транспортно-трассологическим критериям установления механизма причинения повреждений пешеходам передней кромкой капота легкового автомобиля. На основании анализа материалов 29 судебно-медицинских и комплексных судебно-медицинских и транспортно-трассологических экспертиз показано, что передняя кромка капота легкового автомобиля способна причинять пешеходу повреждения бедер, сходные с «бампер»-повреждениями, наносимыми бампером грузового автомобиля. С целью избегания экспертной ошибки для таких случаев предлагается соответствующий дифференциально-диагностический критерий, позволяющий установить точное происхождение телесных повреждений.

**Ключевые слова:** *судебная медицина, автомобильная травма, водитель, пассажир, пешеход, механизм повреждений*

### **Введение**

Пристальное внимание как судебно-следственных органов, так и экспертов всегда вызывал вопрос: существуют ли (и если да, то какие) дифференциально-диагностические критерии, позволяющие на основании характера установленных у пешехода телесных повреждений сделать выводы о типе автомобиля, который контактировал с находящимся в вертикальном положении пешеходом. Необходимость решения этого вопроса и его актуальность резко возрастают тогда, когда автомобиль, с участием которого произошло ДТП, с места происшествия скрылся, и в распоряжении следствия не имеется каких-либо данных об этом автомобиле. Принципиальная возможность решения этого вопроса позволила бы значительно сузить круг поиска разыскиваемого автомобиля.

Коль скоро такая задача стояла, учеными — судебными медиками предпринимались и соответствующие попытки ее решения. На основании изучения большого количества секционного мате-

риала и результатов судебно-медицинского освидетельствования живых лиц Солохиным А.А. [1] и другими авторами сформулированы основные принципы такой судебно-медицинской диагностики. В основу ее был положен следующий принцип: при фронтальном контакте легкового автомобиля с пешеходом первичный удар бампером автомобиля приходится преимущественно на область голени пешехода в их верхней трети, а при фронтальном контакте с пешеходом автомобиля грузового типа первичный удар бампером автомобиля приходится преимущественно на область бедер пешехода. Отсюда обнаружение либо на голени, либо на бедрах пешехода повреждений, которые образовались от первичного контакта с бампером автомобиля, давало возможность решить вопрос, какой автомобиль контактировал с пешеходом: легковой или же грузовой.

В связи с этим Муханов А.И. выделяет такие повреждения нижних конечностей, как «бампер»-повреждения мягких тканей — поперечные, расположен-

ные на одном уровне ссадины, кровоподтеки или раны на обеих либо одной голених от удара передним бампером легковой машины, или на обоих бедрах — от буфера грузовика, «бампер»-переломы — закрытые повреждения костей голени или бедра [2,3].

Итак, за основу такой дифференциальной диагностики были приняты различия в локализации повреждений от первичного удара легковым либо же грузовым автомобилем. Долгие годы такой способ дифференциальной диагностики между повреждениями, причиненными пешеходу грузовым и легковым автомобилями, успешно использовался в практике судебно-медицинской экспертизы [4,5,6].

Тем не менее, жизнь не стоит на месте, и, как оказалось, даже в этот, на первый взгляд разработанный досконально, вопрос приходится вносить определенные коррективы. Проблема заключается в том, что локализация повреждений на теле пешехода от первичного контакта с движущимся автомобилем, даже в случае фронтального удара, зависит не только от типа автомобиля (грузовой, легковой), но и от конструкции кузова автомобиля (при фронтальном контакте с пешеходом — главным образом его передней части).

#### **Объекты и методы исследования**

Объектами исследования явились материалы 29 первичных судебно-медицинских экспертиз трупов и соответствующих комплексных судебно-медицинских и транспортно-трассологических экспертиз, находящихся в архиве Одесского областного бюро судебно-медицинской экспертизы, за 2010-2015 г. Экспертизы касаются случаев контакта с пешеходами легковых автомобилей типа ВАЗ.

В ходе исследования анализировались и сопоставлялись: описательная часть заключений эксперта; фототаблицы, отображающие информацию о телесных повреждениях у пострадавших (включая результаты медико-криминали-

стического исследования фрагментов костей конечностей); фототаблицы, на которых зафиксированы транспортные средства (автомобили) с соответствующими следами и повреждениями.

#### **Результаты и их обсуждение**

Во всех перечисленных случаях наблюдалась картина совершенно атипичного расположения «бампер»-повреждений на конечностях пешеходов в случае контактов с последними легковых автомобилей.

Обнаруженные атипичные по локализации «бампер»-переломы, и соответствующие атипичные по локализации «бампер»-повреждения мягких тканей образовались у пешеходов вследствие контакта с ними легковыми автомобилями типа «ВАЗ» (модификации от ВАЗ 2101 до ВАЗ 2107).

В данном случае речь идет об обнаружении «бампер»-переломов на уровне бедра пешехода в нижней и средней трети бедренной кости, а также соответствующих этим переломам по локализации «бампер»-повреждений мягких тканей (кровоподтеков, ссадин, локальных размождений подкожно-жировой клетчатки и мышц). При тщательном анализе полученных в ходе вскрытия трупов данных и их судебно-медицинской оценке сомнения вызвало то, что во всех рассматриваемых случаях следствием были точно установлены автомобили, участвовавшие в ДТП, и во всех случаях это были автомобили типа «ВАЗ». Каких-либо сомнений в этом быть не могло: автомобили оставались на месте происшествия после контакта с пешеходами, и были после ДТП поставлены на специальные площадки для задержанного транспорта. Таким образом, оставалось найти рациональное объяснение образованию на трупах погибших пешеходов «бампер»-повреждений такой локализации.

Сделать это удалось только в ходе последующих комплексных судебно-медицинских и транспортно-трассологи-

ческих экспертиз, и только с участием экспертов — транспортных трассологов. В решении вопроса помог тщательный транспортно-трассологический осмотр автомобилей, участвовавших в ДТП. При этом обратила на себя внимание объективная следовая информация, отобразившаяся на передней кромке капота поврежденных от контакта с пешеходом автомобилей: во всех случаях передняя кромка капота (наиболее выступающая вперед деталь капота) была повреждена. Экспертами-трассологами на этой части капота были обнаружены деформации, общей направленностью спереди-назад, образовавшиеся от действия на переднюю кромку капота объекта, обладающего прочностью, меньшей прочности кузова автомобиля (что соответствует действию на капот автомобиля тела человека). При изучении высоты расположения повреждений на передних кромках капотов автомобилей, участвовавших в ДТП, и их сопоставлении с уровнем расположения повреждений бедер у пострадавших в ДТП, оказалось, что повреждения на передней кромке капота и повреждения на бедрах пострадавших пешеходов сопоставимы между собой по высоте их расположения. Итак, сомнений не оставалось: повреждения на передних кромках капотов автомобилей образованы в результате контакта с бедрами пешеходов.

Теперь необходимо было найти объяснение, почему именно автомобили типа «ВАЗ» приводят к образованию «бампер» — повреждений на бедрах пешеходов, при этом действуя на тело не бампером, а передней кромкой капота. Этому помог транспортно-трассологический анализ конструкции передних частей автомобилей «ВАЗ». Оказалось, что передняя кромка капота этих автомобилей является практически такой же выступающей деталью передней части автомобиля, как и сам бампер. Помимо этого, бампер автомобилей «ВАЗ» практически не выступает вперед по сравнению с передней кромкой капота автомо-

биля в его верхней части. Все это привело к следующей особенности травмирования пешехода автомобилем: и передний бампер автомобиля, и жесткая передняя кромка капота автомобиля воздействуют на нижние конечности пешехода практически одновременно, а иногда, в зависимости от конкретного расположения тела пешехода, действие передней кромки капота автомобиля на бедро пешехода по своей интенсивности даже превосходит действие бампера автомобиля на голень.

При наличии такой ситуации требовалось найти дифференциально-диагностические критерии, которые все же позволяли бы дифференцировать повреждения на бедрах пешехода, образовавшиеся от действия бампера грузового автомобиля, от повреждений бедер, образовавшихся от действия передней кромки капота легкового автомобиля. Как видно из вышеизложенного, такая диагностика существенно осложнялась тем, что и в том, и в другом случае повреждения на бедрах были сходны между собой по следующим параметрам:

1. по локализации — располагались в нижней или средней трети бедер;
2. по морфологии — переломы имели вид обычного «бампер»-перелома, повреждения мягких тканей (кровоподтеки и ссадины на коже, размозжения подкожно-жировой клетчатки и мышц, кровоизлияния) образовывались от действия тупого предмета с ограниченной контактирующей поверхностью, и поэтому их образование с одинаковой степенью вероятности можно было отнести как за счет действия бампера грузового автомобиля, так и за счет действия деталей легкового автомобиля (в данном случае, передней кромки капота).

В основу такой дифференциальной диагностики, опять-таки, решено было положить как характер телесных повреждений, так и особенности конструкции

легкового и грузового автомобиля в их взаимосвязи и взаимозависимости. А конкретно, за основу были взяты следующие логические посылы:

- если на бедро пешехода действует передняя кромка легкового автомобиля устаревших моделей, вызывая образование типичных «бампер»-повреждений, то на голень пешехода не может не действовать в той или иной степени и передний бампер легкового автомобиля;
- если на голень пешехода бампер легкового автомобиля обязательно действует, то он не может не образовывать на теле (одежде) пешехода той или иной следовой информации (прежде всего, тех или иных телесных повреждений);
- если на тело пешехода действует передняя часть грузового автомобиля, то такое действие сопровождается ударом бампера в область бедра пешехода. Действие передней части грузового автомобиля на тело пешехода не сопровождается образованием на голени пешехода «контактных» повреждений, поскольку выступающие детали ниже уровня переднего бампера у грузового автомобиля, как правило, отсутствуют.

Эти логические посылы были проверены анализом результатов 29 вышеперечисленных исследований трупов, на предмет обнаружения экспертами, помимо «бампер»-повреждений в области бедер, и повреждений в области голени. По результатам этого анализа, во всех 29 случаях в области верхней трети голени пострадавших были обнаружены те или иные повреждения (в 13 случаях — «бампер»-переломы, в остальных 16 случаях — различные повреждения мягких тканей).

#### Выводы

1. Передняя кромка капота легкового автомобиля способна причинять пешеходу повреждения бедер, сходные с «бампер»-повреждениями, наноси-

мыми бампером грузового автомобиля.

2. Тем не менее, и в этом случае возможна дифференциальная диагностика таких повреждений: если повреждения бедер причинены действием передней кромки капота легкового автомобиля, а не бампером грузового, то в этом случае у пострадавшего всегда имеются «контактные» повреждения голени той или иной выраженности от действия бампера легкового автомобиля.

#### Литература

1. Солохин А. А. Судебно-медицинская экспертиза в случаях автомобильной травмы / А. А. Солохин. М.: «Медицина», 1968. — 236 с.
2. Муханов А. И. Судебно-медицинская диагностика повреждений тупыми предметами / А. И. Муханов. Тернополь: обл. типография, 1974. — 507 с.
3. Муханов А. И. Атлас судово-медицинского дослідження тупої травми / А. И. Муханов. — Тернопіль: ТДМУ, «Укрмедкнига», 2008. — 324 с.
4. Коршаков И. А. Автомобиль и пешеход: анализ механизма наезда / И. А. Коршаков. — М.: «Транспорт», 1988. — 141 с.
5. ДТП / В. Л. Колесников // Судово-медицинская экспертиза. — 2014. — № 1. — С. 63-65.
6. Якунин С.А. Зависимость характера первичных повреждений нижних конечностей пешехода от формы передней части кузова движущегося легкового автомобиля / С. А. Якунин // Судебно-медицинская экспертиза. — 2009. — № 6. — С. 12-16.

#### References

1. Solohin A. A. Sudebno-meditsinskaya ekspertiza v sluchayah avtomobilnoy travmy / A. A. Solohin. M.: «Meditsina», 1968. — 236 s.
2. Muhanov A. I. Sudebno-meditsinskaya diagnostika povrezhdeniy tupyimi predmetami / A. I. Muhanov. Ternopol: obl. tipografiya, 1974. — 507 s.
3. Muhanov A. I. Atlas sudovo-medichnogo doslidzhennya tupoyi travmi / A. I. Muhanov. — Ternopil: TDMU, «Ukrmedkniga», 2008. — 324 s.
4. Korshakov I. A. Avtomobil i peshehod: analiz

mehanizma naezda / I. A Korshakov. — M.: «Transport», 1988. — 141 s.

5. DTP / V. L. Kolesnikov // Sudovo-medichna ekspertiza — 2014. — # 1. — S. 63-65.
6. Yakunin S.A. Zavisimost haraktera pervichnyih povrezhdeniy nizhnih konechnostey peshehoda ot formy peredney chasti kuzova dvizhushchegosya legkovogo avtomobilya / S. A Yakunin // Sudebno-meditsinskaya ekspertiza. — 2009. — # 6. — S. 12-16.

### Резюме

ПРОБЛЕМИ СУДОВО-МЕДИЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ ПЕРВИННОГО КОНТАКТУ ЛЮДИНИ З АВТОМОБІЛЕМ: СУДОВО-МЕДИЧНА ОЦІНКА ФАКТУ КОНТАКТУ ПІШОХОДУ З ПЕРЕДНЬОЮ КРОМКОЮ КАПОТУ

*Плевинскис П.В.*

Стаття присвячена судово-медичним та транспортно-трасологічним критеріям встановлення механізму спричинення ушкоджень пішоходам передньою кромкою капоту легкового автомобіля. На підставі аналізу матеріалів 29 судово-медичних та комплексних судово-медичних та транспортно-трасологічних експертиз показано, що передня кромка капоту легкового автомобіля здатна спричиняти пішоходу ушкодження стегон, які східні з «бампер»-переломами, які наносяться бампером вантажного автомобіля. З метою уникнення експертної помилки для таких випадків запропонований відповідний диференційно-діагностичний критерій, який дозволяє встановити точне походження тілесних ушкоджень.

**Ключові слова:** *судова медицина, автомобільна травма, водій, пасажир, пішохід, механізм ушкоджень.*

### Summary

PROBLEMS OF FORENSIC-MEDICAL DIAGNOSING OF PERSON AND CAR PRIMARY CONTACT: FORENSIC-MEDICAL EVALUATION OF THE FACT OF PEDESTRIAN AND FRONT EDGE OF THE BONNET CONTACT

*Plevinskis P.V.*

The article is devoted to forensic and transport-tracological criteria for establishing the mechanism of causing damage to pedestrians by the front edge of the car's hood. Based on the analysis of materials from 29 forensic and complex forensic and transport-tracological examinations, it is shown that the front edge of the car's hood is capable of causing pedestrian damage to the hips, similar to the "bumper" damages caused by the bumper of the truck. In order to avoid expert error for such cases, an appropriate differential diagnostic criterion is proposed, which makes it possible to establish the exact origin of bodily injuries.

**Key words:** *Forensic medicine, car accident injury, driver, passenger, the pedestrian, mechanisms injuries*

*Впервые поступила в редакцию 07.11.2017 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 612.14: 616.12-008

## АНАЛІЗ ДАНИХ ДОБОВОГО МОНІТОРУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ПРАЦІВНИКІВ ЛОКОМОТИВНИХ БРИГАД В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД СТАЖУ РОБОТИ

*Ткачишина Н. Ю.*

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

Було обстежено 398 працівників локомотивних бригад (ПЛБ) і 116 інженерно-технічних працівників Укрзалізниці за допомогою методики добового моніторингу артеріального тиску.

Результати дослідження показали, що у ПЛБ зазначені зміни характеризують напругу симпатичного відділу вегетативної нервової системи, що пов'язано з умовами роботи ПЛБ в стані хронічного стресу при емоційному та інтелектуальному навантаженні, з наявністю нічних змін, які є шкідливими чинниками виробничого середовища і трудового процесу.

**Ключові слова:** локомотивні бригади, стаж роботи, добове моніторування артеріального тиску.

Професійна діяльність працівників локомотивних бригад (ПЛБ) висуває підвищені вимоги до стану їх здоров'я. Функціонування такої потужної галузі як «Укрзаліниця» залежить в першу чергу від працівників саме цієї професійної категорії.

Контроль фізичного стану ПЛБ регулюється Наказом № 246 МОЗ України та Наказом № 240 Міністерства транспорту та зв'язку відповідно яким здійснюються періодичні медичні огляди та обстеження означеної професійної категорії [1,2]. З урахуванням умов, в яких працюють ПЛБ, що включають фактор емоційного та інтелектуального навантаження — шкідливість 2 ступеню (клас 3.2) та фізичних чинників: шум та вібрація — шкідливість 3 ступеню (клас 3.3), насамперед необхідно у них відстежувати рівень артеріального тиску (АТ) для контролю стану активності симпатичної нервової системи, тому що вона підвищує судинний тонус, особливо в ранкові години, що приводить до збільшення ризику серцево-судинних ускладнень [3,4].

**Метою** проведених нами досліджень є вивчення добового моніторингу

артеріального тиску (ДМАТ) у ПЛБ в залежності від стажу роботи.

### Матеріали і методи

Всього було обстежено 398 ПЛБ, які мали стаж роботи більше 1 року та вік від 19 р. до 60 р. У якості контрольної групи, що рандомізована за своїми основними параметрами (стать, вік, стаж роботи), було взято інженерно-технічних працівників (ІТП) Укрзалізниці у кількості 116 осіб. Дана категорія осіб, на відміну від ПЛБ, не зазнає впливу комплексу негативних виробничих факторів.

Розподіл за стажем у ПЛБ та ІТП визначався за підгрупами (ПГ): від 1 до 10 років — ПГ1, від 11 до 20 років — ПГ2, від 21 до 30 років — ПГ3, більше 30 років — ПГ4. Основна та контрольна групи співставні за стажем.

Дані добового моніторингу АТ були отримані за допомогою комплексу Meditech Cardio Tens з програмою Medibase на протязі доби з інтервалами вимірювання АТ 15 хвилин в денний час та 30 хвилин вночі з наступним аналізом профілю АТ та статистичних даних.

Оцінка проводилась за наступними показниками:

САТ — систолічний артеріальний тиск середній денний та нічний, ДАТ — діастолічний артеріальний тиск середній денний та нічний, ПАТ — пульсовий артеріальний тиск середній денний та нічний, ЧСС — частота серцевих скорочень середня денна та нічна, ПД — подвійний добуток середній денний та нічний, SD АТ — стандартне відхилення АТ — варіабельність систолічного та діастолічного АТ вдень та вночі, ДІ АТ — добовий індекс систолічного та діастолічного АТ, що обчислюється за формулою:  $ДІ АТ = (АТ \text{ сер. ден.} - АТ \text{ сер. ніч.}) / АТ \text{ сер. ден.}$ , СНЗ АТ % — ступінь нічного зниження систолічного та діастолічного АТ, що обчислюється за формулою:  $СНЗ АТ = ((АТ \text{ сер. ден.} - АТ \text{ сер. ніч.}) / АТ \text{ сер. ден.}) \times 100 \%$ ; ІЧ АТ % — індекс часу систолічного та діастолічного АТ — відсоток часу, на протязі якого величини АТ (окремо для САТ та ДАТ) перевищують критичний (безпечний) рівень.

**Результати та обговорення**

Для контролю тиску у ПЛБ та ІТП на

протязі доби проводилося ДМАТ. Обстеження проводилися в режимі звичайного робочого дня як в основній, так і в контрольній групах при відсутності надзвичайних ситуацій в роботі у ПЛБ, зокрема аварій. За показниками, отриманими за допомогою методики ДМАТ, складено таблицю 1.

При аналізі отриманих даних таблиці 1 було виявлено, що рівень середнього денного та нічного САТ в обох групах не перевищував граничні значення, але в основній групі САТ сер. ден. вищий, ніж в контрольній групі і становить  $132,42 \pm 9,31$  мм.рт.ст. та  $127,46 \pm 8,57$  мм.рт.ст. відповідно — різниця недостовірна. Також у ПЛБ вищий і САТ сер. ніч. і становить  $118,54 \pm 7,11$  мм.рт.ст. на відміну від групи ІТП, де цей показник склав  $110,55 \pm 8,82$  мм.рт.ст. — різниця недостовірна. Рівні денного та нічного ДАТ в обох групах також коливаються в допустимих межах, але в основній групі ДАТ вище, ніж в контрольній, але знов-таки з недостовірною різницею. Отже в основній

Таблиця 1

Показники ДМАТ у ПЛБ та ІТП ( $M \pm m$ )

Показники	ПЛБ ( $n = 398$ )	ІТП ( $n = 116$ )
САТ сер. ден. мм.рт.ст.	$132,42 \pm 9,31$	$127,46 \pm 8,57$
САТ сер. ніч мм.рт.ст.	$118,54 \pm 7,11$	$110,55 \pm 8,82$
ДАТ сер. ден.мм.рт.ст.	$77,64 \pm 4,87$	$70,26 \pm 4,37$
ДАТ сер. ніч.мм.рт.ст.	$72,35 \pm 4,45$	$65,57 \pm 4,35$
ПАТ сер. ден.мм.рт.ст.	$54,63 \pm 3,87$	$57,37 \pm 4,67$
ПАТ сер. ніч.мм.рт.ст.	$46,38 \pm 3,56$	$45,47 \pm 3,42$
ЧСС сер. ден.уд/хв	$74,58 \pm 4,65$	$68,73 \pm 4,65$
ЧСС сер. ніч.уд/хв	$61,63 \pm 4,82$	$56,45 \pm 5,28$
ПД сер. ден.	$9783,87 \pm 126,23^*$	$8636,85 \pm 119,56$
ПД сер. ніч	$7230,64 \pm 114,34^*$	$6160,78 \pm 109,58$
SD САТ ден.мм.рт.ст.	$12,21 \pm 2,13^*$	$8,57 \pm 1,95$
SD САТ ніч.мм.рт.ст.	$7,36 \pm 0,87^*$	$4,48 \pm 0,68$
SD ДАТ ден.мм.рт.ст.	$8,65 \pm 1,01^*$	$5,45 \pm 0,85$
SD ДАТ ніч.мм.рт.ст.	$6,49 \pm 0,84^*$	$3,34 \pm 0,32$
ДІ САТ	$0,10 \pm 0,02$	$0,13 \pm 0,02$
ДІ ДАТ	$0,06 \pm 0,01$	$0,07 \pm 0,01$
СНЗ САТ %	$10,62 \pm 1,65$	$13,45 \pm 1,58$
СНЗ ДАТ %	$6,34 \pm 0,85$	$7,14 \pm 0,95$
ІЧ САТ %	$11,57 \pm 1,67^*$	$7,45 \pm 1,89$
ІЧ ДАТ %	$6,85 \pm 0,87^*$	$3,34 \pm 0,45$

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

групі показники САТ нічні та денні, ДАТ нічні та денні вище, ніж в контрольній групі, що вказує на перевагу симпатичного відділу ВНС.

Показники ПАТ нічні та денні в обох групах майже не відрізнялись, що вказує на майже однакове співвідношення денного та нічного САТ і ДАТ в обох групах відповідно.

Також значення ЧСС сер. у ПЛБ було недостовірно вищим вдень і вночі та складало  $74,58 \pm 4,65$  уд/хв і  $61,63 \pm 4,82$  уд/хв відповідно на відміну від контрольної групи, де ці показники становили  $68,73 \pm 4,65$  уд/хв вдень і  $56,45 \pm 5,28$  уд/хв вночі.

А от рівні денного та нічного ПД вдень та вночі в групі ПЛБ достовірно ( $p < 0,05$ ) відрізнялись від ІТП та складали вдень  $9783,87 \pm 126,23$  та вночі  $7230,64 \pm 114,34$  на відміну від групи контролю з показниками  $8636,85 \pm 119,56$  та  $6160,78 \pm 109,58$  відповідно. То ж за рахунок показника ПД, що вказує на ступінь навантаження на ССС та в більшій мірі, ніж його складові САТ і ЧСС, пов'язаний з рівнем симпатичної активності та потребою міокарду в кисні, відмічається переважання активності симпатичного відділу ВНС в групі ПЛБ.

Крім середніх величин АТ, важливіми показниками, що впливають на прогноз, є: варіабельність систолічного SD САТ і діастолічного SD ДАТ денного та нічного тиску, добовий індекс ДІ САТ і ДІ ДАТ та характеристики ранкового підйому тиску. Варіабельність АТ багато в чому залежить від ступеня зниження АТ в нічні години й величини та швидкості ранкового підйому АТ, які, у свою чергу, асоційовані з ризиком серцево-судинних ускладнень.

Показники варіабельності САТ денного та нічного вищі у ПЛБ та складають  $12,21 \pm 2,13$  мм.рт.ст і  $7,36 \pm 0,87$  мм.рт.ст відповідно на відміну від тих же показників групи ІТП, які дорівнюють  $8,57 \pm 1,95$  мм.рт.ст та  $4,48 \pm 0,68$  мм.рт.ст відповідно — різниця достовірна ( $p <$

$0,05$ ). Що стосується варіабельності ДАТ денного та нічного, то тут також показники у ПЛБ, які дорівнюють відповідно  $8,65 \pm 1,01$  мм.рт.ст і  $6,49 \pm 0,84$  мм.рт.ст достовірно ( $p < 0,05$ ) вищі, ніж в групі ІТП, де вони відповідно складають  $5,45 \pm 0,85$  мм.рт.ст і  $3,34 \pm 0,32$  мм.рт.ст. Отже у ПЛБ в порівнянні з ІТП варіабельність денного САТ вища в 1,42 рази, варіабельність нічного САТ вища в 1,64 раз, варіабельність ДАТ денного вища в 1,59 раз, а варіабельність нічного ДАТ вища в 1,94 рази — різниця достовірно ( $p < 0,05$ ) вища з урахуванням всіх показників за контрольну групу поряд із нижчим в основній групі добовим індексом та ступенем нічного зниження АТ, що вказує на меншу ступінь зниження АТ вночі, ніж в денний час в групі ПЛБ.

З метою сумарної оцінки епізодів підвищеного АТ використовували ІЧ САТ та ІЧ ДАТ, показники яких у ПЛБ склали  $11,57 \pm 1,67$  % та  $6,85 \pm 0,87$  % відповідно на відміну від аналогічних в контрольній групі  $7,45 \pm 1,89$  % і  $3,34 \pm 0,45$  % та були достовірно вищими ( $p < 0,05$ ). ІЧ САТ і ІЧ ДАТ для обох груп допустимий, але відсоток часу, на протязі якого АТ перевищує критичний рівень, достовірно більше в основній групі.

Циркадні коливання АТ в нашому дослідженні представлені ДІ САТ, ДІ ДАТ та СНЗ САТ %, СНЗ ДАТ %. Відповідно даним таблиці 5.2.1 такі показники, як ДІ та СНЗ менші у осіб основної групи, переважно це стосується систолічного тиску, що вказує на недостатній рівень відпочинку для ССС навіть вночі.

СНЗ САТ та СНЗ ДАТ корелюють з показниками ДІ САТ і ДІ ДАТ. У ПЛБ СНЗ САТ складає  $10,62 \pm 1,65$  % при  $13,45 \pm 1,58$  % в контрольній групі — різниця недостовірна та СНЗ ДАТ — у ПЛБ  $6,34 \pm 0,85$  %, а у ІТП —  $7,14 \pm 0,95$  % — різниця недостовірна.

Окремо був проведений аналіз даних по ДМАТ в групах ПЛБ та ІТП з урахуванням стажу. На основі результатів складено таблицю 2.



Таблиця 2

Показники ДМАТ у ПЛБ (n = 398) та ІТП (n = 116) в залежності від стажу роботи (M ± m)

Показники	Стаж роботи							
	ПГ1		ПГ2		ПГ3		ПГ4	
	ПЛБ n = 109	ІТП n = 29	ПЛБ n = 84	ІТП n = 26	ПЛБ n = 123	ІТП n = 35	ПЛБ n = 82	ІТП n = 26
САТсер.ден. мм.рт.ст.	125,54 ± 4,58	124,12 ± 5,12	131,24 ± 4,21	125,21 ± 3,89	134,44 ± 4,32#	126,31 ± 4,78	137,55 ± 4,32	130,25 ± 5,98
САТ сер. нічмм.рт.ст.	110,37 ± 4,37	110,74 ± 4,88	112,38 ± 3,32	108,53 ± 4,21	122,25 ± 3,46#	110,12 ± 4,51	128,42 ± 3,67*°	114,76 ± 5,11
ДАТ сер. ден.мм.рт.ст.	72,43 ± 3,12	69,76 ± 4,02	74,37 ± 2,89	71,21 ± 3,88	78,35 ± 2,97	70,44 ± 3,18	84,43 ± 4,36*°	72,78 ± 4,34
ДАТ сер. нічмм.рт.ст.	63,27 ± 2,25	62,54 ± 3,35	68,73 ± 2,64	63,23 ± 3,16	76,55 ± 3,37#	65,29 ± 4,11	82,42 ± 3,21*°	68,48 ± 4,25
ПАТсер. ден.мм.рт.ст.	53,72 ± 2,78	54,53 ± 3,04	57,52 ± 2,11	56,12 ± 3,61	56,27 ± 2,59	55,07 ± 3,48	54,25 ± 2,16	54,63 ± 4,51
ПАТ сер. нічмм.рт.ст.	47,28 ± 1,35	47,07 ± 2,13	44,58 ± 1,96	42,27 ± 2,53	46,49 ± 1,43	43,75 ± 2,41	46,37 ± 1,68	46,14 ± 2,66
ЧССсер. ден.мм.рт.ст.	69,83 ± 3,28	67,21 ± 3,21	74,41 ± 3,45	68,95 ± 3,18	75,23 ± 3,23	69,02 ± 3,38	78,63 ± 3,12*°	70,15 ± 3,25
ЧСС сер. нічмм.рт.ст.	55,35 ± 2,18	55,85 ± 3,12	59,27 ± 2,65	58,36 ± 3,43	65,21 ± 2,19#	60,17 ± 3,43	68,59 ± 2,72*°	60,23 ± 3,55
ПД сер. ден.	8766,45 ± 134,27	8342,18 ± 128,31	9765,56 ± 131,64	8498,60 ± 142,57	10050,74 ± 128,78#	8717,39 ± 145,29	10764,74 ± 138,67*	9117,54 ± 151,12
ПД сер. ніч	6380,28 ± 121,15	6276,82 ± 137,23	6668,33 ± 125,67	6127,66 ± 136,13	7564,34 ± 124,82#	6821,13 ± 132,16	8704,63 ± 131,15*°	6973,86 ± 142,87
SD САТ ден.мм.рт.ст.	10,23 ± 1,12	8,02 ± 1,10	11,16 ± 1,17	8,65 ± 1,11	12,15 ± 1,03	8,94 ± 1,08	15,31 ± 1,21*°	9,12 ± 1,11
SD САТ ніч.мм.рт.ст.	2,17 ± 0,13	2,65 ± 0,12	3,32 ± 0,32	3,45 ± 0,21	6,12 ± 0,46#	4,68 ± 0,31	11,23 ± 0,58*°	5,54 ± 0,37
SD ДАТ ден.мм.рт.ст.	6,24 ± 0,35	4,32 ± 0,29	6,52 ± 0,76	4,81 ± 0,63	8,18 ± 1,01	5,68 ± 0,47	10,73 ± 1,01*°	6,89 ± 0,97
SD ДАТ нічмм.рт.ст.	3,25 ± 0,21	3,13 ± 0,12	4,18 ± 0,12	3,27 ± 0,15	6,51 ± 0,46#	3,69 ± 0,31	10,84 ± 0,87*°	4,38 ± 0,64
ДІ САТ	0,12 ± 0,02	0,11 ± 0,01	0,14 ± 0,02	0,13 ± 0,01	0,09 ± 0,02	0,13 ± 0,01	0,06 ± 0,01*°	0,11 ± 0,01
ДІ ДАТ	0,12 ± 0,01	0,10 ± 0,01	0,07 ± 0,01	0,11 ± 0,01	0,02 ± 0,01#	0,07 ± 0,01	0,02 ± 0,01*	0,06 ± 0,01
СНЗ САТ %	12,08 ± 1,13	10,81 ± 1,15	14,37 ± 1,12	13,32 ± 1,18	9,05 ± 0,85	12,97 ± 1,03	6,63 ± 0,32*	11,64 ± 0,56
СНЗ ДАТ %	12,65 ± 0,95	10,35 ± 1,02	7,60 ± 0,85	11,27 ± 0,98	2,35 ± 0,05#	7,36 ± 1,00	2,31 ± 0,04*	6,49 ± 0,15
ІЧ САТ %	4,14 ± 0,05	6,11 ± 0,14	8,13 ± 0,24	6,23 ± 0,21	15,31 ± 1,11#	9,14 ± 1,15	19,42 ± 1,21*	11,52 ± 1,12
ІЧ ДАТ %	1,10 ± 0,01	2,05 ± 0,01	3,16 ± 0,02	2,98 ± 0,01	10,21 ± 0,86#	4,56 ± 0,23	14,32 ± 0,95*	7,81 ± 0,76

Примітка: \* — різниця достовірна між аналогічними показниками четвертих стажових груп ПЛБ та ІТП (p < 0,05);

° — різниця достовірна між аналогічними показниками четвертої та першої стажової групи ПЛБ (p < 0,05);

# — різниця достовірна між аналогічними показниками третьої та першої стажової групи ПЛБ (p < 0,05).

При аналізі даних таблиці 2 спостерігається наступне: в ПГ1 ПЛБ показники САТ, ДАТ, ПАТ, ЧСС, ПД мало відрізняються від контрольних з попередньої таблиці, а що стосується показників варіабельності та циркадності ритмів є різниця, яка стає більш вираженою у осіб з

більшим трудовим стажем.

В ПГ2 ПЛБ по відношенню до контрольної групи з тим же стажем реєструється збільшення САТ і ДАТ сер.ден. і САТ і ДАТ сер.ніч., збільшення ЧСС сер.ден. і сер.ніч., збільшення варіабельності САТ і ДАТ вдень і вночі — але різниця

недостовірна для всіх показників. При цьому СНЗ САТ і ДІ САТ у ПЛБ вищі, але також недостовірно, ніж в контрольній групі, що характеризує роботу захисних механізмів серцевої діяльності у ПЛБ в нічний час.

А вже в ПГ3 ПЛБ процес збільшення САТ, ДАТ, ПД та варіабельності артеріального тиску зростає як вдень, так і вночі, причому у порівнянні з ІТП з аналогічним стажем різниця достовірна ( $p < 0,05$ ) для САТ і ДАТ сер.ніч, для SD САТ ден. та ніч і SD ДАТ ден. та ніч. Достовірно ( $p < 0,05$ ) знижуються показники ДІ САТ, ДІ ДАТ, СНЗ САТ і СНЗ ДАТ, але збільшується ІЧ, на протязі якого артеріальний тиск перевищує критичний рівень. Подібні результати вказують на зниження адаптаційних можливостей організму, на виснаження захисних регуляторних систем у ПЛБ. Тобто зміни АТ та варіабельності тиску стають найбільш виразними в ПГ3 ПЛБ.

В ПГ4 ПЛБ всі процеси, що були означені в ПГ3, набувають ще більшого прогресування. Паралельно з цим у ПЛБ спостерігається стан підвищеної симпатoadреналової активності ВНС. Тобто у ПЛБ внаслідок стресогенного характеру роботи відбуваються дезадаптаційні процеси, які сприятимуть розвитку патологічних процесів ССС.

При співставленні результатів обстеження в основній та контрольній групі показники САТ сер. ден. в першій стажовій групі майже однакові, а в наступних групах вже з'являється різниця, яка поступово збільшується, але у всіх стажових групах різниця між основною та контрольною групами не є достовірною. Проте при порівнянні у ПЛБ показників ПГ1  $125,54 \pm 4,58$  мм.рт.ст. з ПГ3  $134,44 \pm 4,32$  мм.рт.ст. виявляється достовірна різниця ( $p < 0,05$ ). Що стосується

САТ сер.ніч., то в цьому випадку картина інша. САТ сер.ніч. в основній групі збільшується зі зростанням стажу: у порівнянні ПГ1 та ПГ2 незначно, ПГ2 та ПГ3 — вже суттєво, але ця різниця недостовірна, і вже в ПГ4 виявляється достовірна різниця ( $p < 0,05$ ) при порівнянні з ПГ1.

У ІТП різниця між показниками ПГ недостовірна, тобто нічні показники САТ з віком змінюються незначно. Така особливість вказує на відсутність нічного відпочинку ССС в групі ПЛБ у порівнянні з ІТП, що має тенденцію до більш виражених проявів змін САТ сер.ніч. зі збільшенням стажу.

Стосовно показників ДАТ денних та нічних, то їх тенденція до змін майже однакова: зі зростанням стажу показники в групі ІТП збільшуються недостовірно, а в ПГ4 ПЛБ є достовірна різниця ( $p < 0,05$ ) з ПГ1, а, отже, і з групою контролю в ПГ4, причому з кожним етапом при порівнянні показників основної і контрольної груп різниця між показниками збільшується.

При аналізі ЧСС в денний та нічний час в групі контролю в усіх стажових групах немає достовірної різниці по цьому показнику, а ось в основній групі наявна тенденція до зростання ЧСС в денний і в нічний час, причому різниця між ПГ1 та ПГ4 у ПЛБ та між основною і контрольною групами в ПГ4 є достовірною ( $p < 0,05$ ).

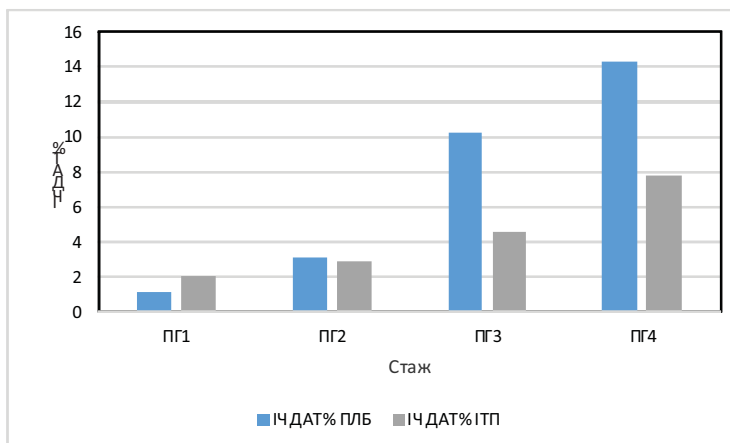


Рис.1. Динаміка ІЧ ДАТ у ПЛБ та ІТП зі стажем.

При порівнянні ПД сер.ден. в основній та контрольній групах відмічається поступове зростання його в обох групах по мірі збільшення стажу, але більш суттєве, проте недостовірне в групі ПЛБ. Більший приріст має ПД сер.ніч., особливо у осіб основної групи в ПГЗ. Подібне відносне підвищення в стані спокою на фоні зростання стажу вказує на зниження рівня соматичного здоров'я, адже відомо, що чим нижчий показник в стані спокою, тим вищі максимальні аеробні можливості і, отже, рівень здоров'я.

За показниками варіабельності САТ і ДАТ денного та нічного в основній групі відмічається тенденція до збільшення показників без достовірної різниці у порівнянні з аналогічними стажовими групами в групі контролю в ПГЗ, але різниця стає достовірною ( $p < 0,05$ ) при порівнянні цього показника в групі ПЛБ і ІТП в ПГЗ та ПГ4, а також при порівнянні ПГ1 та ПГ4 у ПЛБ.

З урахуванням змін показників СНЗ САТ очевидно, що особи з будь-яким стажем із групи контролю та ПЛБ зі стажем до 20 років відносяться до категорії «найт-діпер», тобто з адекватним нічним зниженням САТ. А ПЛБ зі стажем більше 21 року вже входять в категорію «нон-діпер».

А при аналізі ІЧ САТ та ІЧ ДАТ знову таки відмічається достовірна різниця ( $p < 0,05$ ) між основною та контрольною групою у осіб зі стажем більше 21 року, а також достовірна різниця ( $p < 0,05$ ) в самій основній групі між суміжними стажовими групами, що видно на рисунку 1 на прикладі динаміки ІЧ ДАТ.

Отже при порівнянні ПЛБ ПГ1 з ПГ4 достовірну різницю ( $p < 0,05$ ) мають такі показники: САТ, ДАТ, ЧСС, ПД, показники варіабельності тиску, ІЧ САТ, ІЧ ДАТ, СНЗ САТ і СНЗ ДАТ. А в контрольній групі при порівнянні показників ПГ1 з ПГ4 жодна різниця між показниками не є достовірною.

#### Висновки

1. В основній групі показники САТ нічні

та денні, ДАТ нічні та денні вище, ніж в контрольній групі, що вказує на превалювання тонуусу симпатичного відділа ВНС.

2. Аналіз варіабельності тиску в групі ПЛБ виявив достовірно ( $p < 0,05$ ) вищий показник у порівнянні з контрольною групою поряд із нижчим ДІ та СНЗ САТ і СНЗ ДАТ, що вказує на меншу ступінь зниження САТ і ДАТ вночі в групі ПЛБ. Із всіх показників варіабельності більший приріст характерний для варіабельності діастолічного тиску, що вказує на підвищений опір судин в основній групі.
3. З метою сумарної оцінки епізодів підвищеного АТ використовували ІЧ САТ та ІЧ ДАТ, показники яких були вищими в основній групі по відношенню до контрольної в денний час на 55 %, а вночі — вдвічі вищими. ІЧ для обох груп допустимий, але відсоток часу, на протязі якого АТ перевищує критичний рівень, достовірно ( $p < 0,05$ ) більший в основній групі.
4. ДІ та СНЗ АТ менші у осіб основної групи, переважно це стосується систолічного тиску, що вказує на недостатній рівень відпочинку для ССС навіть вночі. Особливо виразних змін з наявністю достовірної різниці ( $p < 0,05$ ) при порівнянні з групою контролю набувають означені показники ДМАТ в групі ПЛБ ПГЗ.
5. Вказані зміни характеризують напруження симпатичного відділу ВНС, яке пов'язане з умовами роботи ПЛБ в стані хронічного стресу, що за рівнем емоційного та інтелектуального навантаження, змінністю роботи з нічними змінами є шкідливими факторами виробничого середовища та трудового процесу.

#### Література

1. Наказ Міністерства транспорту та зв'язку України від 29 квітня 2010 року №240 «Про затвердження Порядку проведення медичних оглядів працівників певних категорій залізничного транспорту, метрополітенів та підприємств міжгалузевого

промислового залізничного транспорту України».

2. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 21 травня 2007 року №246 «Про затвердження Порядку проведення медичних оглядів працівників певних категорій».
3. Свищенко Е.П., Коваленко В.Н. Артериальная гипертензия. Практическое руководство / Под ред. В.Н.Коваленко.- К.: Морисон, 2001.-528 с.
4. Ткачишин В.С. Професійні хвороби. [Текст] / В.С.Ткачишин.-К.: ДП «Інформаційно-аналітичне агентство», 2011.-895 с.

### References

1. Order of the Ministry of Transport and Communications of Ukraine dated April 29, 2010, No. 240 "On Approval of the Procedure for conducting medical examinations of workers of certain categories of railway transport, subways and enterprises of inter-industry industrial rail transport of Ukraine".
2. Order of the Ministry of Health of Ukraine dated May 21, 2007 No. 246 "On Approval of the Procedure for conducting medical examinations of certain categories of workers".
3. Svishchenko E.P., Kovalenko V.N. Arterial hypertension. Practical Guide / Ed. V.N.Kovalenko.- K.: Morion, 2001.-528 p.
4. Tkachyshyn VS Occupational diseases. [Text] / VS Tkachyshyn-K.: State Enterprise "Information and Analytical Agency", 2011-895 p.

### Резюме

#### АНАЛИЗ ДАННЫХ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У РАБОТНИКОВ ЛОКОМОТИВНЫХ БРИГАД В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАЖА РАБОТЫ

Ткачишина Н.Ю.

Нами было обследовано 398 работников локомотивных бригад (РЛБ) и 116 инженерно-технических работников УЗ с помощью методики суточного мониторинга артериального давления.

Результаты исследования показали, что у РЛБ указанные изменения характеризуют напряжение симпатического отдела вегетативной нервной системы, что связано с условиями работы РЛБ в состоянии хронического стресса при эмоциональной и интеллектуальной нагрузке, с наличием ночных смен, которые являются вредными факторами производственной среды и трудового процесса.

**Ключевые слова:** локомотивные бригады, стаж работы, суточное мониторирование артериального давления.

### Summary

#### ANALYSIS OF DAYS OF DAILY MONITORING OF ARTERIAL PRESSURE IN THE WORKERS OF LOCOMOTIVE BRIGADS DEPENDING ON THE EXPERIENCE OF THE WORK

Tkachyshyna N.Yu.

We surveyed 398 workers of locomotive crews (WLC) and 116 engineers and technicians of UZ with the help of 24-hour monitoring of arterial pressure. The results of the study showed that in WLC, these changes characterize the stress of the sympathetic part of the autonomic nervous system, which is related to the working conditions of the WLC in the state of chronic stress under emotional and intellectual stress, with the presence of night shifts, which are harmful factors in the production environment and the labor process.

**Key words:** locomotive teams, work experience, daily monitoring of arterial pressure.

Впервые поступила в редакцию 10.10.2017 г.  
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 612.12-008.318

**ВИЗНАЧЕННЯ РІВНЮ ЛЕПТИНУ У ХВОРИХ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОЇ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЇ МІОКАРДУ НА ЕТАПІ ВІДНОВЛЮВАЛЬНОГО ЛІКУВАННЯ****Колоденко О.В.***ДУ «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології МОЗ України»*

В роботі досліджено динаміку рівню лептину та метаболічних маркерів інсуліно-резистентності у хворих з ішемічною хворобою серця та супутньою патологією після хірургічної реваскуляризації міокарду на етапі відновлювального лікування. Показано, що, визначення динаміці рівню лептину безпосередньо після та у віддалений період відновного лікування може бути використано в якості маркеру прогресування атеросклеротичного процесу.

Санаторний етап реабілітації має профілактичну направленість дії, так як попереджає прогресування захворювання, його рецидиви, що дозволяє розглядати цей етап як необхідний в системі вторинної профілактики захворювань серцево-судинної системи, особливо у хворих після хірургічної реваскуляризації міокарду.

**Ключові слова:** лептин, відновлювальне лікування, хірургічна реваскуляризація міокарду

**Актуальність**

Серцево-судинні захворювання залишаються самою частою причиною смерті в світі, серед яких більше 50 % приходить на ІХС [1, 2, 3]. В Україні, цей показник є значно вищим, та за даними В.М. Коваленка, В.М. Корнацького та інш. дорівнює 67,5 % [4]. В останні десятиріччя для лікування ІХС широко використовують методи хірургічної реваскуляризації міокарду (ХРМ) [5, 6]. Рішаючи проблему поліпшення коронарного кровотоку не завжди приділяється увага патогенетичним механізмам, що лежать в основі розвитку патології. Найчастіше, ХРМ у хворих з ІХС не приводить до повного вилікування хворого, так як ці методи не усувають основну причину ІХС — коронарний атеросклероз [7]. Окрім того, наявність супутньої патології, особливо артеріальної гіпертензії (АГ) та цукрового діабету (ЦД) зберігає вірогідність прогресування ІХС та розвитку її ускладнень [8, 9].

В останні роки встановлено, що важливу роль в патогенезі розвитку атеросклерозу грає лептин. Так експери-

ментальні дослідження показали, що лептин сприяє розвитку атеросклерозу та атеротромбозу у аполіпропротеїн-Е-дефіцитних щурів [10], а в клінічних дослідженнях було підтверджено кореляцію рівня лептину з загальноприйнятими чинниками кардіоваскулярного ризику (концентрація ліпідів та рівнем АТ), з показниками порушення гемостазу, судинної дисфункції та запалення у хворих на ІХС [11].

Незважаючи на багаточисельні публікації по зв'язку лептину з ЦД, АГ та метаболічними показниками, лише невелика кількість авторів вивчали зв'язок між концентрацією лептину та розвитком ІХС, а ризик прогресування ІХС після оперативної РМ взагалі не вивчали. Відсутні дані о характері змін рівня лептину на етапі відновлювального лікування даної категорії хворих.

**Метою** нашої роботи було вивчити динаміку рівню лептину та метаболічних маркерів інсулінорезистентності у хворих з ІХС та супутньою патологією після хірургічної реваскуляризації міокарду на етапі відновлювального лікування.

### Матеріали та методи дослідження

Під нашим спостереженням було 175 хворих з ІХС. 145 хворих з ІХС після ХРМ склали основну клінічну групу (група 1), серед яких було 45 хворих із супутньою АГ (підгрупа А), 50 — із супутнім цукровим діабетом (ЦД) (підгрупа Б) та 40 — із супутнім гонартрозом) (підгрупа С). Віддалені результати було вивчено у 55 хворих основної клінічної групи. Для вивчення особливостей метаболічних порушень у цих хворих використовували групу порівняння (група 2), яку склали 30 хворих з ІХС без інфаркту міокарду, яким не проводили ХРМ, які перебували на СКЛ. Для вивчення віддалених результатів лікування було обстежено 40 хворих (група 3) з ІХС після ХРМ зі стандартною схемою медикаментозного лікування, що не отримували санаторно-курортне лікування. Програма відновлювального лікування включала застосування диференційованих комплексів санаторно-курортного лікування (СКЛ) та тлі стандартної схеми медикаментозної терапії. Курс лікування склав 21 день.

Дослідження проводилось на клінічних базах ДУ «Український НДІ медичної реабілітації та курортології МОЗ України» в санаторіях «Біла акація» (м. Одеса), «Полтава» (г. Миргород), «Карпати» (Закарпатська обл., Мукачівський район).

В дослідження включали переважно хворих без приступів стенокардії або зі стабільною стенокардією I — III ФК (за класифікацією Нью-Йорської асоціації кардіологів (NYHA)), хворі IV ФК в дослідження не включались.

Динаміку параметрів клінічного перебігу й оцінку ефективності проведеної терапії визначали до, одразу після та через 12 місяців після санаторно-курортного лікування. Показники ліпідного обміну (загальний холестерин, ХСЛПНЩ, ХСЛПВЩ) визначали ферментативними колориметричними методами на біохімічному аналізаторі MICROLAB — 300 (виробництво Нідерланди) (нароби реак-

тивів «Humer», (Німеччина)). Значення індексу атерогенності визначали розрахунковим способом.

Визначення рівня лептину, інсуліну в крові проводили імуноферментним аналізом методом ELISA за допомогою імуноферментного аналізатору «Humareader Plus» (Німеччина) та наборів реактивів DRG (Німеччина) в клінічній лабораторії лікувально-оздоровчого комплексу «Біла акація» (м. Одеса)

Для оцінки наявності інсулінорезистентності використовувалася індекс НОМА, який розраховували за формулою:

$$\text{НОМА} = \frac{\text{інсулін натще} \left( \frac{\text{мкОд}}{\text{мл}} \right) \times \text{глюкоза натще} \left( \frac{\text{ммоль}}{\text{л}} \right)}{22,5}$$

Значення індексу НОМА, що перевищує 2,77 вважали критерієм інсулінорезистентності.

Масу тіла пацієнтів визначали з використанням стандартизованих медичних вагів натще; зріст вимірювали медичним ростоміром. Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за формулою:

$$\text{ІМТ} \left( \text{кг}/\text{м}^2 \right) = \frac{\text{маса} \left( \text{кг} \right)}{\text{зріст} \left( \text{м} \right)^2}$$

Результати клінічних, інструментальних та лабораторних досліджень оброблялися загальноприйнятими методами варіаційної статистики з використанням стандартної програми «Microsoft office-2000» та пакету стандартних статистичних програм «Statistika for Windows». ВІРОГІДНІСТЬ відмінностей визначали за допомогою t-критерія Стьюдента (p). Для визначення наявності взаємозв'язку між двома ознаками використовували коефіцієнт кореляції (r). Для побудови графіків та таблиць використовували «Excel for Windows-2000».

### Результати дослідження

Загальна клінічна характеристика пацієнтів, які увійшли в дослідження,

представлена в табл. 1. Групи можна було порівняти за основними клінічними характеристиками пацієнтів. Серед хворих обох груп переважували чоловіки та склали 89,7 % в групі 1 та 90,0 — в групі 2. Більшість пацієнтів основної групи мали стенокардію II ФК (84,8 %), 10,3 % — I ФК, у більшості пацієнтів було виявлено ХСН II А ст (53,2 %), ХСН I — у 25,5 %, та ХСН II Б — у 21,3 %; Аналогічна картина була і у пацієнтів 2-ї групи: у більшості пацієнтів було виявлено стенокардію напруги II ФК — 86,7 %, I ФК — 10,0 %; ХСН IА — у 70,0 %, ХСН I — у 26,7 %. Серед чинників ризику розвитку ІХС найбільш часто зустрічалися артеріальна гіпертензія, гіперхолестеринемія та цукровий діабет (в основній групі кількість хворих з підвищеним рівнем цих показників була вірогідно вищою ( $p < 0,05$ )).

При надходженні на реабілітацію 95,1 % пацієнтів відмічали позитивну динаміку після ХРВ, а саме — відсутність приступів стенокардії в післяопераційний період.

**Рівень метаболічних показників у хворих з ІХС після ХРМ в залежності від супутньої патології**

Показники	Групи			
	1 (n = 145)			2 (n = 30)
	A (n = 45)	Б (n = 50)	С (n = 40)	
ІМТ кг/м <sup>2</sup>	30,9 ± 2,2*	34,4 ± 2,6*	29,0 ± 2,5	28,4 ± 2,1
Індекс атерогеності	5,03 ± 0,31*	5,63 ± 0,42*	4,61 ± 0,25	3,02 ± 0,25
Індекс НОМА	9,55 ± 1,25*	11,16 ± 1,57*	6,76 ± 1,34	4,2 ± 0,22
Лептин, мкг/л	19,62 ± 1,07*	25,55 ± 3,41*	14,52 ± 2,31*	10,32 ± 1,12

Примітка: \* — різниця показників вірогідна в порівнянні в контрольній групі ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 1

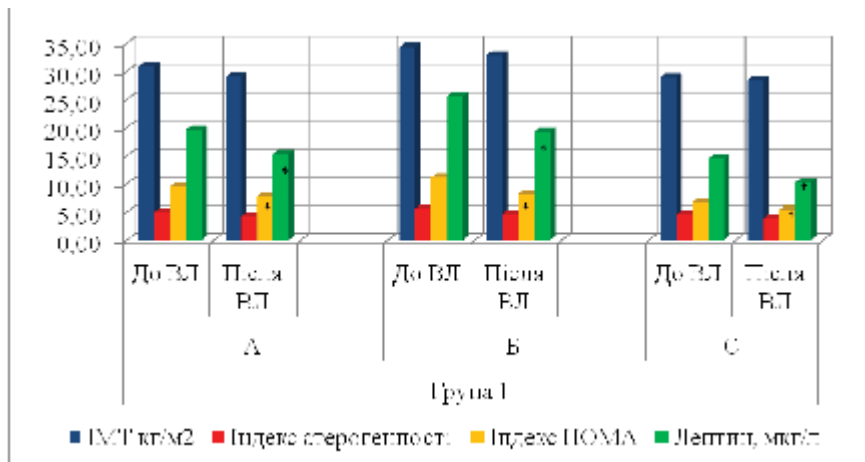
**Клінічна характеристика пацієнтів, які перебували на санаторно-курортному лікуванні**

Показник	Група 2 (n = 30)	Група 1 (n = 145)
Вік (років)	57,9 ± 8,2	58,4 ± 8,5
Чоловіки ( %)	27 (90,0)	130 (89,7)
Стенокардія (кількість пацієнтів, %)		
- I ФК	3 (10,0)	15 (10,3)
- II ФК	26 (86,7)	123 (84,8)
- III ФК	1 (3,3)	7 (4,9)
- IV ФК	0	0
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	28,4 ± 2,6	36,8 ± 2,7
Артеріальна гіпертензія (кількість пацієнтів, %)	23 (76,6)	127 (87,6)
Гіперхолестеринемія (кількість пацієнтів, %)	22 (73,3)	120 (82,7)
Паління	17 (56,6)	91 (62,3)
Інфаркт міокарда в анамнезі (кількість пацієнтів, %)	18 (60,0)	102 (70,3)
Хронічна серцева недостатність (кількість пацієнтів, %)	30 (100)	145 (100)
I ФК (кількість пацієнтів, %)	8 (26,7)	37 (25,5)
II А ФК (кількість пацієнтів, %)	21 (70,0)	77 (53,2)
II Б ФК (кількість пацієнтів, %)	1 (3,3)	31 (21,3)
III ФК (кількість пацієнтів, %)	0 (0)	0 (0)
ФВ ЛШ, %	68,1 ± 3,0	54,6 ± 2,9
Цукровий діабет (кількість пацієнтів, %)	10 (33,3)	77 (53,1)

Кількість пацієнтів з підвищеним ІМТ була значно більшою в першій групі, особливо у хворих з супутньою АГ та ЦД було підвищення цього показника на 8,8 та 21,1 % відповідно ( $p < 0,05$ ). Аналогічні зміни були і стосовно ліпідного обміну, а саме підвищення індексу атерогенності у хворих 1-ї групи із супутньою АГ та ЦД на 66,5 та 86,4 % в порівнянні з хворими 2-ї групи. Окрім того, виражену інсулінорезистентність було виявлено у хворих першої групи, особливо при супутньому цукровому діабеті — підвищення індексу НОМА у 2,66 рази. При визначенні рівню лептину у всіх пацієнтів першої групи було вірогідне підвищення цього показника на 90,1 %, 147,6 % та 41,0 % в підгрупах А, Б та С

відповідно. Таким чином, на нашу думку, з усіх метаболічних показників, визначення рівню лептину найбільш відображує ступень атеросклеро-

Таблиця 2



Примітка: \* — різниця показників вірогідна в порівнянні з показниками до ВЛ ( $p < 0,05$ ).

Рис. 1. Динаміка антропометричних та метаболічних показників хворих з ІХС після хірургічної ревазуляризації міокарду після санаторно-курортного лікування

тичних процесів у хворих з ІХС та супутньою патологією ХРМ.

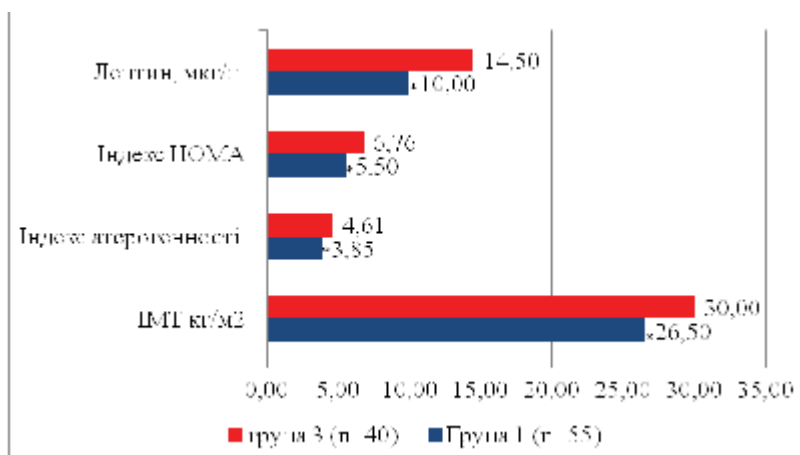
Після проведеного відновлювального лікування ми відмічали вірогідне покращення метаболічних показників у хворих першої групи (мал. 1). Але вірогідним ( $p < 0,05$ ) було зниження індексу НОМА (на 23,1, 36,6 та 22,9 % в підгрупах А, Б та С відповідно) та особливо рівня лептину (на 27,3, 32,6 та 40,8 % в підгрупах А, Б, та С відповідно).

При довготривалому спостереженні за хворими з ІХС після ХРМ через 12 місяців після санаторного етапу реабілітації, ми спостерігали позитивну динамі-

ку, особливо в порівнянні з хворими, які не отримували санаторного лікування. Вірогідно, санаторний етап реабілітації сприяє зниженню важливих чинників ризику прогресування атеросклерозу, а саме зниження індексів НОМА та атерогенності на 18,6 та 16,5 % відповідно, ІМТ — 12,0 %, та виразне зниження рівню лептину на 31,0 % ( $p < 0,05$ ).

#### Висновки

Таким чином, визначення динаміці рівню лептину безпосередньо після та у віддалений період ВЛ може бути використано в якості маркеру прогресування атеросклеротичного процесу.



Примітка: \* — різниця показників вірогідна в порівнянні між групами ( $p < 0,05$ ).

Рис. 2. Динаміка антропометричних та метаболічних показників хворих з ІХС після хірургічної ревазуляризації міокарду через 12 місяців після санаторно-курортного лікування



Санаторний етап реабілітації має профілактичну направленість дії, так як попереджає прогресування захворювання, його рецидиви, що дозволяє розглядати цей етап як необхідний в системі вторинної профілактики захворювань серцево-судинної системи, особливо у хворих після ХРМ.

### Література

1. Аронов Д. М. Реабилитация больных ишемической болезнью сердца на диспансерно-поликлиническом этапе / Д. М. Аронов, М. Г. Бубнова, Г. В. Погосова // Кардиология. — 2006. — Т. 46, № 2. — С. 86–99.
2. Горбась І. М. Епідеміологічна ситуація щодо серцево-судинних захворювань в Україні: 30-річне моніторування [Електронний ресурс] / І. М. Горбась // Практическая ангиология. “ 2010. “ № 10 (38). — Режим доступу: <http://angiology.com.ua/article/357.html>.
3. Global health risk: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. — Geneva: World Health Organization, 2009. — p125.
4. Коваленко В. М. Профілактика та лікування інфаркту міокарда в Україні [Електронний ресурс] / В. М. Коваленко // Укр. кардіологічний журнал. — 2009. — № 4. — Режим доступу: <http://www.ukrcardio.org/journal.php/article/373>.
5. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) // J. Perk, G. de Backer, H. Gohlke et al. // Eur. Heart J. — 2012. — Vol. 33. — P. 1635–1701.
6. Бокерія Л.А Сердечно-сосудистая хирургия / Л.А Бокерія, Р.Г. Гудкова / НЦССХ. М.: Би., 2007. — 118с.
7. Оганов Р.Г. Профилактическая кардиология: надежды и реальность / Р.Г. Оганов // Здоровоохранение. — 2012. — № 9. — С.60-67.
8. Лутай М.И. Ведение больных с ишемической болезнью сердца и сопутствующей артериальной гипертензией в Украине. Результаты исследования ПРЕСТИЖ / М.И. Лутай // Український кардіологічний журнал. — 2011. — №1. — С. 25 — 36.
9. ESC Guidelines on myocardial revascularization // Eur. Heart J. — 2010. — Vol. 31. — P. 2501-2555].
10. Bodary PF, Shen Y, Ohman M, Bahrou KL, Vargas FB, Cudney SS, Wickenheiser KJ, Myers MG Jr. And Eitzman DT (2007). Leptin regulates neointima formation after arterial injury through mechanisms independent of blood pressure and the leptin receptor/ STAT3 signaling pathways involved in energy balance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 27, 70–76.
11. Leptin is associated with anxiety in women within a wide range of weight / D. Popova, D. Vandeva, F. Tsurakova [et al.] // Archives of the Balkan Medical Union. — 2016. — Vol. 51, № 1. — P. 29–33.

### References

1. Aronov DM Rehabilitation of patients with coronary heart disease at the dispensary-polyclinic stage / DM Aronov, MG Bubnova, GV Pogosova // *Cardiology.* — 2006. — T. 46, No. 2. — P. 86-99.
2. Horbas I.M. The epidemiological situation of cardiovascular diseases in Ukraine: 30-year monitoring [Electronic resource] / I.M. Horbash // *Practical angiology.* — 2010. — No. 10 (38). Access mode: <http://angiology.com.ua/article/357.html>.
3. Global health risk: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. — Geneva: World Health Organization, 2009. — p125.
4. Kovalenko V.M. Prophylaxis and treatment of myocardial infarction in Ukraine [Electron resource] / VM Kovalenko // *Ukr. cardiologic journal.* — 2009. — No. 4. — Mode of access: <http://www.ukrcardio.org/journal.php/article/373>.
5. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) // J. Perk, G. de Backer, H. Gohlke et al. // *Eur. Heart J.* — 2012. — Vol. 33. — P. 1635–1701.
6. Bokeria, L.A *Cardiovascular Surgery* / L.A Bokeria, R.G. Gudkov / NTSCSH. Moscow: BI, 2007. — 118s.
7. Oganov R.G. Preventive cardiology: hope and reality / RG Oganov // *Healthcare.* — 2012. — No. 9. — P.60-67.
8. Lutai MI Management of patients with ischemic heart disease and concomitant arterial hypertension in Ukraine. Results of research PRESTIGE / MI Lutay // *Ukrainian Cardiology Magazine.* — 2011. — №1. — P. 25 — 36.
9. ESC Guidelines on myocardial revascularization // *Eur. Heart J.* — 2010.

— Vol. 31. — P. 2501-2555].

10. Bodary PF, Shen Y, Ohman M, Bahrou KL, Vargas FB, Cudney SS, Wickenheiser KJ, Myers MG Jr. And Eitzman DT (2007). Leptin regulates neointima formation after arterial injury through mechanisms independent of blood pressure and the leptin receptor/STAT3 signaling pathways involved in energy balance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 27, 70–76.
11. Leptin is associated with anxiety in women within a wide range of weight / D. Popova, D. Vandeva, F. Tsurakova [et al.] // *Archives of the Balkan Medical Union.* — 2016. — Vol. 51, № 1. — P. 29–33.

### Резюме

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ ЛЕПТИНА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА НА ЭТАПЕ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ

*Колоденко А.В.*

В работе исследована динамика уровня лептина и метаболических маркеров инсулинорезистентности у больных с ишемической болезнью сердца и сопутствующей патологией после хирургической реваскуляризации миокарда на этапе восстановительного лечения. Показано, что определение динамики уровня лептина непосредственно после и в отдаленный период восстановительного лечения может быть использовано в качестве маркера прогрессирования атеросклеротического процесса.

Санаторный этап реабилитации имеет профилактическую направленность действия, так как предупреждает прогрессирование заболевания, его рецидивы, что позволяет рассматривать этот этап как необходимый в системе вторичной профилактики заболеваний сердечно-сосудистой системы, особен-

но у больных после хирургической реваскуляризации миокарда.

**Ключевые слова:** лептин, восстановительное лечение, хирургическая реваскуляризация миокарда

### Summary

#### DETERMINATION OF LEEPTIN LEVEL IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AFTER SURGICAL MYOCARDIAL REVASCULARIZATION AT THE STAGE OF RESTORATION TREATMENT

*Kolodenko A.V.*

The dynamics of the level of leptin and metabolic markers of insulin resistance in patients with coronary heart disease and concomitant pathology after surgical myocardial revascularization at the stage of restorative treatment has been studied. It has been shown that the determination of the dynamics of the level of leptin immediately after and in the remote period of restorative treatment can be used as a marker of the progression of the atherosclerotic process.

The sanatorium stage of rehabilitation has a preventive effect, since it prevents the progression of the disease, its relapse, which allows considering this stage as necessary in the system of secondary prophylaxis of diseases of the cardiovascular system, especially in patients after surgical revascularization of the myocardium.

**Key words:** leptin, restorative treatment, surgical myocardial revascularization

*Впервые поступила в редакцию 11.11.2017 г.  
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 575+616.314.17-008.1: 616.633.465.623

## МЕТИЛИРОВАНИЕ ПРОМОТОРА ГЕНА TLR2 ПРИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ПАРОДОНТИТА НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

<sup>1</sup>Деняга О.В., <sup>2</sup>Пиндус Т.А., <sup>3</sup>Бубнов В.В.

<sup>1</sup> Государственное учреждение «Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Национальной академии медицинских наук Украины»

<sup>2</sup> Львовский медицинский институт

<sup>3</sup> Одесский национальный медицинский университет

Показана роль гена TLR2 у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом на фоне метаболического синдрома. Снижение метилирования TLR2 в образцах ткани десен у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом 2-3 степени и метаболическим синдромом может служить маркером активности хронического пародонтита и быть мишенью для терапии этого заболевания при наличии соматической патологии.

**Ключевые слова:** ген TLR2, метилирование, хронический генерализованный пародонтит, метаболический синдром.

### Актуальность

Хронические воспалительные заболевания, сопровождающиеся остеоллизом, включая ревматоидный артрит, остеомиелит и пародонтит, обычно связаны с бактериальными инфекциями. Существует доказательство того, что сигнализация Toll-like receptor (TLR) регулирует как воспаление, так и костный метаболизм и что активатор рецептора лиганда NF-κB (RANKL) и его RANK-рецептор являются ключевыми регуляторами ремоделирования кости и активации остеокластов [1]. Провоспалительный каскад и выброс провоспалительных цитокинов инициируется как результат, распознавания антигенов патогенной флоры рецепторами семейства -TLR. Показана существенная роль генов TLR2 и TLR4 в развитии воспалительных повреждений при различных хронических заболеваниях, в том числе при ревматоидном артрите, пародонтите, остеомиелите. Повышенная экспрессия TLR2 и TLR4 выявлена также в патогенезе повреждения эндотелия сосудов при диабете [2]. Отмечается, что хронический пародонтит у беременных женщин может быть причиной преждевременных родов за счет ак-

тивации провоспалительных цитокинов [3]. Таким образом, роль TLR2 и TLR4 в развитии хронической патологии является ключевой [4, 5].

Многие процессы в организме усложняются при наличии у пациентов такой соматической патологии, как метаболический синдром.

Целью данного исследования было выявление роли метилирования промотора гена TLR2 у пациентов с хроническим пародонтитом различной степени на фоне метаболического синдрома.

### Материалы и методы

Ткани десны и кровь были взяты у 11 пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) начальной — 1 степени (8 человек с диагнозом «метаболический синдром») и у 10 пациентов с ХГП 2-3 степени (6 человек с диагнозом «метаболический синдром»).

Концентрацию ДНК определяли спектрофотометрически на спектрофотометре «Emrlen» и доводили до концентрации 1мкг/мл во всех пробах. Бисульфитную обработку выделенной ДНК и амплификацию ДНК проводили с помощью набора Qiagen по программе: 95°C-

15 мин.; 95°C-30 сек., отжиг праймеров -30 сек, элонгация 72°C-30 сек- 39 циклов; 72°C-10 мин (табл. 1).

Таблица 1

Последовательность праймеров для амплификации ДНК и секвестирования промотора гена TLR2 у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и метаболическим синдромом

	Праймер	T, °C
TLR2	F-Biotin-GGGA GTTTGTTGGGAAGT	54
TLR2	R- AACCCCCCTCCTTCTAAAAAT	
TLR2	Seq- CCCCTCCTTCTAAAAATA	

Пиросеквенирование проводили на приборе PyroMark Q24, содержание метилированной ДНК в пробе оценивали с помощью программы PyroMark CpG software 2.01. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica, versia 10.

**Результаты исследований и их обсуждение**

Провоспалительные цитокины играют определяющую роль в развитии и прогрессии хронических воспалительных процессов, в том числе пародонтита. Инициация провоспалительного ответа зависит от взаимодействия и активации TLR-рецепторов с бактериальными антигенами. Одним из таких рецепторов является TLR2, функция которого лежит в распознавании бактериальных антигенов и активации ответа на этот антиген для его элиминации. Пример пирограммы (результат секвенирования) содержания метилированной ДНК гена TLR2 у пациента с МС показан на рисунке 1.

Проведенный анализ метилирования промотора гена TLR2 в образцах ткани десны у пациентов с ХГП различной степени тяжести и МС выявил гипометилирование промотора гена TLR2 у больных в группе с 2 и 3 степенью хронического пародонтита. Содержание метилированной ДНК гена TLR2 в этой группе больных составило  $9 \pm 1,8 \%$  (рис. 2). В группе пациентов с пародонтитом начальной — I степени содержание метилированной ДНК гена TLR2 составило  $17,8 \pm 4,7 \%$  и было достоверно выше, чем в группе с хроническим пародонтитом 2-3 степени ( $p < 0,01$ ). Снижение метилирования промотора гена TLR2 приводит к активации экспрессии гена и повышенному синтезу этого рецептора на мембранах антигенраспознающих клеток. Таким образом, можно говорить о повышенной экспрессии гена TLR2 у пациентов со 2-й и 3-й степенью хронического генерализованного пародонтита.

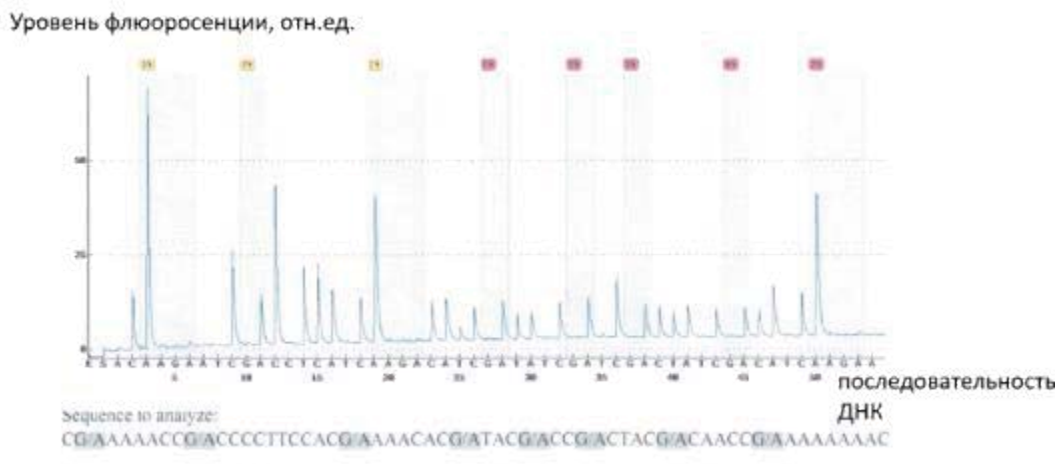


Рис. 1. Пример пирограммы метилирования промотора гена TLR2 в десне у пациента с метаболическим синдромом

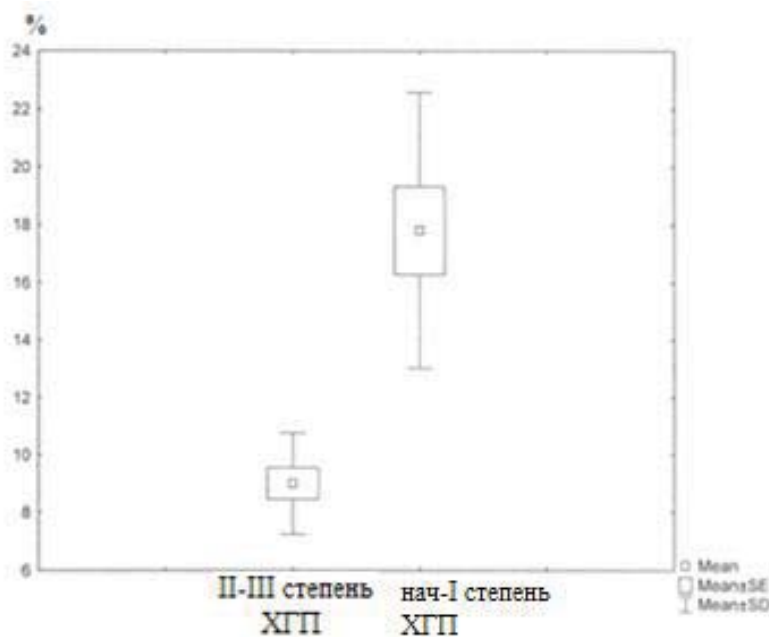


Рис 2. Содержание метилированной ДНК гена TLR2 в десне у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом начальной - 1 и 2-3 степени на фоне метаболического синдрома

Уменьшение (хотя и недостоверное) содержания метилированной ДНК гена *TLR2* в тканях десны и крови у пациентов с МС по сравнению с пациентами без соматической патологии (в 1,4 и 1,17 раза соответственно) свидетельствует о дополнительном снижении защитных возможностей организма (табл. 2).

Активация *TLR2* гена является одним из важных механизмов ответа на инфекцию в ротовой полости. Гипометилирование этого гена при пародонтите говорит о высокой экспрессии этого рецептора на эпителиальных клетках десны и клетках, связанных с иммунным ответом.

Уменьшение метелирования ДНК гена *TLR2* при МС свидетельствует о дополнительном снижении при этом уровня реакции организма на воспаление по сравнению с пациентами без этой соматической патологии.

#### Литература / References

1. Ping Zhang, Jianzhong Liu, Qingan Xu. TLR2-dependent Modulation of Osteoclastogenesis by Porphyromonas gingivalis through Differential Induction of NFATc1 and NF-Kb. Journal of Biological Chemistry. 2011; 286 (27): 24159-69.
2. Mudaliar H., Pollock C., Ma J., Wu F.I. The role of TLR2 and 4-mediated inflammatory pathways in endothelial cells exposed to high glucose. PLoS One. 2014 Oct 10; 9 (10): e 108844. doi: 10.137.
3. Prathahini Parthiban and Jaideep Mahendra. Toll-Like Receptors: A Key

Таблица 2

Содержание метелированной ДНК гена *TLR2* в тканях десны и крови у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом,  $M \pm m$ , %

Гены \ Диагноз	Ткани пародонта		Кровь	
	Без соматической патологии (n = 6)	Мет. синдром (n = 14)	Без соматической патологии (n = 6)	Мет. синдром (n = 14)
<i>TLR2</i>	5,2 ± 1,7	3,7 ± 1,5 <i>p</i> > 0,05	5,3 ± 2,1	4,5 ± 1,4 <i>p</i> > 0,05

Примечание: *p* — показатель достоверности отличий от группы пациентов без соматической патологии.

Marker for Periodontal Disease and Preterm Birth — A Contemporary Review. Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR. 2015; 9 (9): ZE14-ZE17. doi: 10.7860/JCDR/2015/14143.6526.

4. Yannick Delpeu. DNA Мѣthylation and Cancer Diagnosis. Int. J. Mol. Sci. 2013, 14, 15029-15058; doi: 10.3390/ijms 140715029.
5. Ana Paula De Souza High-throughput DNA analysis shows the importance of мѣthylation in the control of immune inflammatory gene transcription in chronic periodontitis. Clinical Eigenetics; 2014, 6: 15.

### Резюме

#### МЕТИЛУВАННЯ ПРОМОТОРА ГЕНА TLR2 ПРИ РІЗНОМУ СТУПЕНЮ ПАРОДОНТИТУ НА ТЛІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

*Деньга О.В., Пиндус Т.О., Бубнов В.В.*

Показана роль гена TLR2 у пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом на тлі метаболічного синдрому. Зниження метилування TLR2 в зразках тканини ясен у пацієнтів з хронічним генералізованим пародонтитом 2-3 ступеня та метаболічним синдромом може служити маркером активності хронічного пародонтиту і бути мішенню для терапії цього захворювання при наявності соматичної патології.

**Ключові слова:** ген TLR2, метилування, хронічний генералізований пародонтит, метаболічний синдром.

*Впервые поступила в редакцию 05.11.2017 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

### Summary

#### METHYLATION OF THE TLR2 GENE PROMOTER AT A DIFFERENT DEGREE OF PARODONTITIS ON THE BACKGROUND OF METABOLIC SYNDROME

*Denga O.V., Pyndus T.A., Bubnov V.V.*

**Introduction.** The proinflammatory cascade and the release of pro-inflammatory cytokines are initiated as a result of the recognition of antigens of the pathogenic flora by the receptors of the TLR family. Many processes in the body become more complicated when patients have such a somatic pathology as metabolic syndrome.

**Purpose of the study.** The aim of the study was to identify the role of methylation of the TLR2 gene promoter in patients with chronic periodontitis of varying degrees against the background of the metabolic syndrome.

**Materials and methods.** In samples of gum tissues and oral fluid of patients (21 people, ages 30-55 years), pyrosequencing was performed, the concentration and content of methylated DNA was evaluated, DNA amplification was performed.

**Results. Conclusions.** The role of the TLR2 gene in patients with chronic generalized parodontitis on the background of metabolic syndrome is shown. Reduction of methylation of TLR2 in tissue samples with chronic generalized parodontitis of 2-3 degree and metabolic syndrome can serve as a marker for the activity of chronic parodontitis and be a target for the treatment of this disease in the presence of somatic pathology.

**Key words:** TLR2 gene, methylation, chronic generalized parodontitis, metabolic syndrome.

УДК 616.24-002.17: 616.091.8

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ИДИОПАТИЧЕСКОМ ФИБРОЗИРУЮЩЕМ АЛЬВЕОЛИТЕ

*Ковалевская Л. А. \*, Горбенко Т. Н. \*\*, Жураковский Р. А. \*\*,  
Школяренко А. П. \*\*, Малиновская Е. Н. \*\*, Богачик Е. С. \*\**

*\*Одесский Национальный медицинский университет, МОЗ Украины,*

*\*\*Военно-медицинский клинический Центр Южного Региона (г. Одесса)*

В статье представлены современные взгляды на проблему интерстициальных заболеваний легких. На основании эпидемиологических исследований и международных рекомендаций, описаны методы диагностики (детально рассмотрен паттерн обычной интерстициальной пневмонии на компьютерной томографии высокого разрешения) и лечения идиопатического фиброзирующего альвеолита (ИФА). Представлены критерии диагностики ИФА. Описаны рекомендуемые для лечения ИФА препараты: ингибиторы тирозинкиназ — нинтеданиб и пирфенидон. Клиническим примером показаны важность оценки коморбитных состояний у больных ИФА, а также при их наличии — трудности в проведении дифференциальной диагностики. Выделена необходимость индивидуального подхода в тактике ведения больного.

**Ключевые слова:** *интерстициальные заболеваний легких, идиопатический фиброзирующий альвеолит, компьютерная томография высокого разрешения.*

### Актуальность

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) являются гетерогенной группой болезней, при которых в патологический процесс, в первую очередь, вовлекаются альвеолы и периальвеолярный интерстиций, что приводит к нарушению газообмена, рестриктивным нарушениям вентиляционной функции легких и диффузным интерстициальным изменениям, выявляемым при рентгенологическом исследовании.

Идиопатический фиброзирующий альвеолит (ИФА) [1] или идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) — особая форма хронической прогрессирующей фиброзирующей интерстициальной пневмонии неизвестной этиологии, которая возникает преимущественно у людей старшего возраста, поражает только легкие и связана с гистологическим и / или рентгенологическим паттерном обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) [2-4]. Диагностика ИФА требует исключения других известных причин ИЗЛ: профессиональных и бытовых воздействий, заболеваний соединительной ткани

(ЗСТ), лекарственные поражения легких [2-4].

Эпидемиология. В последние годы проведены масштабные эпидемиологические исследования в США [9], Великобритании [6], Финляндии [7] и Норвегии [10]. В соответствии с полученными данными распространенность ИФА в США составляет в среднем 14,0 на 100 тыс., а заболеваемость — 6,8 на 100 тыс. населения. В Великобритании заболеваемость ИФА составляет 4,6 на 100 тыс. Показатели заболеваемости и распространенности ИФА существенно зависят от возраста. Так, если в возрастной группе от 18 до 34 лет заболеваемость ИФА составляет 0,4 на 100 тыс., то у лиц в возрасте от 75 лет и старше — 27,1 на 100 тыс.; распространенность — 0,8 и 64,7 на 100 тыс., соответственно [6]. За последние годы количество больных ИФА увеличивается. Например, распространенность ИФА в Норвегии за семь лет возросла с 19,7 до 23,9 на 100 тыс. населения [10]. Распространенность ИФА в РФ составляет около 9-11 случаев на 100 000 населения, а заболеваемость

мость ИФА 4-6 случаев на 100.000 населения [11].

Смертность от ИФА больше в старшей возрастной группе и составляет в среднем 3,0 на 100 тыс. населения, медиана выживаемости колеблется от 2,3 до 5 лет [1, 4].

Данных по заболеваемости и распространенности данного заболевания на территории Украины, к сожалению, нет.

Этиология до конца не установлена, на данный момент существует множество теорий и мнений. Основные факторы риска развития ИФА, следует рассматривать не как причину возникновения заболевания (которая пока неизвестна), а как факторы, усугубляющие течение ИФА: курение, внешнесредовые ингаляционные воздействия, не связанные с курением, вирусная инфекция (Эпштейн-Барр, цитомегаловирусы, вирусы гепатита С, герпес-вирусы и др.), гастро-эзофагеальный рефлюкс (ГЭР), сахарный диабет, генетические факторы.

#### Диагностические критерии ИФА

Диагноз ИФА требует наличия следующих признаков:

1. Исключения других известных причин ИЗЛ, например, профессиональных и бытовых воздействий, ЗСТ и проявлений лекарственной токсичности.
2. Наличие паттерна ОИП на компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) [11] у больных, которым не показана хирургическая биопсия легких (табл. 1).
3. Специфическое сочетание признаков ОИП на КТВР и при хирургичес-

Таблица 1

Признаки обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) по данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР)

Картина ОИП	Возможная картина ОИП	Признаки, противоречащие картине ОИП
Преобладание в базальных, кортикальных отделах легких. Диффузные ретикулярные изменения. Сотовое легкое, с/без тракционных бронхоэктазов. Отсутствие любых признаков, противоречащих данной патологии.	Преобладание в базальных, кортикальных отделах легких. Диффузные ретикулярные изменения. Отсутствие любых признаков, противоречащих данной патологии.	Преобладание симптома матового стекла. Участки консолидации. Одиночные очаги. Очаговые диссеминации. Преобладание изменений в верхних с средних отделах. Периброховаскулярное распределение изменений. Воздушные кисты вне кортикальных отделов.

кой биопсии легких у больных, которым эта процедура была проведена.

Таким образом, точность диагноза ИФА возрастает при клиническом, рентгенологическом и гистологическом совпадении и завершается многопрофильным (мультидисциплинарным) обсуждением специалистами, имеющими опыт диагностики ИЗЛ [14]. Выявление паттерна ОИП при КТВР или гистологическом исследовании не обладает 100 % специфичностью для ИФА [2, 4].

Учитывая высококачественные доказательства, касающиеся специфичности КТВР в выявлении гистологического паттерна ОИП, хирургическая биопсия легкого не является обязательной [2, 4, 11].

При тяжелых функциональных нарушениях или значительных сопутствующих заболеваниях риск, связанный с хирургической биопсией, может перевесить преимущества гистологического подтверждения диагноза ИФА [2,4]. По данным современных исследований 30-дневная смертность при биопсии легких может достигать 22 %, что связано с повышенным риском развития обострения ИФА после проведения биопсии. [5,11]



### **Естественное течение и прогноз ИФА**

Естественное течение ИФА обусловлено постепенным структурными изменениями легочной ткани, в основе которых лежит прогрессирующее фибротическое повреждение, вплоть до “сотового” легкого.

Ретроспективные исследования, проведенные среди больных ИФА, показывают, что медиана выживаемости от момента постановки диагноза составляет от 2 до 3 лет [2]. Вместе с тем, у больных с сохранной легочной функцией этот показатель может быть выше.

Прогноз ИФА является абсолютно неблагоприятным, поскольку заболевание характеризуется прогрессирующим течением с фатальным исходом. Вместе с тем, эксперты считают важным выделение больных с высоким риском летального исхода в течение ближайших 2 лет, что диктуется необходимостью своевременного обсуждения вопроса о трансплантации легких.

Ниже приводятся клинико-функциональные параметры, рекомендуемые в качестве предикторов высокого риска смертности [2]:

- усиление одышки;
- снижение ФЖЕЛ > 10 % в течение 6-12 месяцев;
- $DL_{CO} < 40$  % должного или снижение в динамике > 15 %;
- повышение альвеолярно-артериальной разницы парциального давления кислорода ( $P(A-a)O_2 > 15$  мм рт.ст.;
- тест с 6-минутной ходьбой (6-MX): десатурация кислорода ниже 88 %, снижение пройденного расстояния, увеличение длительности восстановления ЧСС;
- срдЛА > 25 мм рт.ст. в покое.

### **Биомаркеры ИФА**

Данные о прогностическом значении маркеров бронхоальвеолярного лаважа и сыворотки крови немногочисленны, носят ретроспективный характер и

недоступны для повседневного клинического использования. К ним относятся: высокомолекулярный гликопротеин KL-6 (Krebs von den Lunden-6), альвеоломуцин (ЗЕG5), сывороточные концентрации сурфактантных протеинов SP-A и SP-D и др. [11, 14].

### **Медикаментозная терапия ИФА**

#### *Монотерапия кортикостероидами*

Рандомизированные контролируемые исследования по применению глюкокортикостероидов (ГКС) при ИФА не проводились [15, 16]. В ретроспективных неконтролируемых исследованиях увеличения выживаемости при терапии кортикостероидами не достигнуто, однако, нельзя исключать улучшение у некоторых больных на фоне терапии ГКС легочной функции [15, 16]. Тем не менее, длительная терапия ГКС сопровождается развитием значительных нежелательных явлений [17].

#### *Комбинированная терапия ГКС и иммуносупрессантами*

В настоящее время нет убедительных доказательств об улучшении выживаемости больных ИФА при терапии комбинированной терапии ГКС и иммуносупрессантами (например, азатиоприном или циклофосфамидом). При этом, риск развития побочных эффектов комбинированной терапии перевешивают вероятность улучшения легочной функции на фоне комбинированной терапии [17, 25].

#### *Монотерапия N-ацетилцистеином*

Результаты о монотерапии N-ацетилцистеином (НАС) получены в рандомизированном контролируемом исследовании, при оценке лечения ГКС, азатиоприном и пероральным ацетилцистеином [18, 25]. В недавно опубликованном исследовании PANTHER-IPF не было получено достоверных различий между группами НАС и плацебо по большинству конечных показателей. По данным последних исследований терапия НАС может быть высоко эффективной у пациентов ИФА с определенными генетически-

ми полиморфизмами (например, ТТ генотипом TOLLIP) [19].

*Комбинация преднизолона, азатиоприна и N-ацетилцистеина*

Недавно было выполнено повторное многоцентровое рандомизированное клиническое исследование со сравнением тройной комбинированной терапии с плацебо [21,25], которое было прекращено досрочно после выявления увеличения летальности (риск неблагоприятного исхода hazard ratio (HR) 9,26; 95 % ДИ 1,16–74,1) и частота госпитализаций ( $p < 0,001$ ), в сравнении с плацебо.

В настоящее время в лечении больных ИФА не рекомендовано использование таких препаратов, как варфарин и амбрисентан - в клинических исследованиях выявлено ухудшение прогноза пациентов с ИФА при их назначении (табл. 2). Не выявлены также и положительные эффекты таких препаратов, как иматиниб, силденафил, бозентан и мацитантан, поэтому их использование не рекомендовано при ИФА (табл. 2).

К препаратам с доказанной эффективностью при лечении ИФА относятся только два препарата: пирфенидон и нинтеданиб.

Ингибитор тирозинкиназ — нинтеданиб является внутриклеточным ингибитором тирозинкиназ, воздействующих на рецепторы нескольких факторов роста, в том числе, фактора роста сосудистого эндотелия, фактора роста фибробластов и фактора роста тромбоцитов.

Терапия больных ИФА нинтеданибом оценивалась в рандомизированных контролируемых исследованиях INPULSIS-1 и INPULSIS-2 [20, 21]. Целью первого исследования (II фаза) было изучение эффективности и безопасности, в котором 4 разные дозы препарата (50 мг/сут, 100 мг/сут, 150 мг/сут и 150 мг 2 раза в сутки) сравнивали с плацебо [25]. Не было получено различий в летальности между этими группами. Процент больных со снижением ФЖЕЛ более чем на 10 % за 12 мес. наблюдения

был ниже в группе с самой высокой дозой нинтеданиба ( $p = 0,004$ ), при других дозах этот показатель не отличался по сравнению с плацебо [25].

Пирфенидон является пероральным антифибротическим препаратом с множественными эффектами (регуляция профибротических и провоспалительных каскадов цитокинов, уменьшение пролиферации фибробластов и синтеза коллагена) [22]. В исследовании ASCEND и CAPACITY пирфенидон существенно уменьшил число больных со снижением ФЖЕЛ более чем на 10 % за 52-недельный период, а также снижал риск смерти на 1 году на 48 % [23, 25]. Исходя из этих результатов, пирфенидон был одобрен в октябре 2008 года для IPF-терапии в Японии, а также в октябре 2014 года утвержден для продажи FDA на территории США. В 2017 г. зарегистрирован в Украине под торговой маркой Эсбриет.

*Антацидная терапия*

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, включая бессимптомные случаи, наблюдалась у более чем 90 % пациентов с ИФА [24]. Аномальный рефлюкс является фактором риска аспирации, который может вызвать пневмонию и способствовать хроническому воспалению дыхательных путей и фиброзу. Кроме того, аспирационная пневмония ухудшает течение ИФА и может стать фактором риска обострения заболевания. Терапия антацидами, такими как ингибиторы протонной помпы (ИПП) и антагонисты рецепторов гистамина-2 (H2RA), может снизить этот риск. Ретроспективный анализ показал значительно меньшее снижение ФЖЕЛ у пациентов с ИФА, которые получали антацидную терапию.

Ретроспективно за последние 5 лет в нашем лечебном учреждении наблюдалось 7 человек с ИЗЛ неуточненной этиологии. Из них у одного пациента данное заболевание не подтвердилось, несмотря на характерный по КТВР ОГК паттерн ОИП; у одного больного заболевание развилось после возникшей сер-

дечно — сосудистой катастрофы (инфаркта миокарда (ИМ)) и было достигнуто обратное развитие и стабилизация состояния на фоне монотерапии ГКС.

Приводим клинический пример: больной Д., 73г., направлен к пульмонологу после консультации кардиолога в связи с выраженной одышкой для исключения патологии легких.

**Жалобы** на общую слабость, одышку при минимальной физической нагрузке, приступы удушья, нехватка воздуха, периодическую боль в области сердца сжимающего характера, возникающую при ранее обычной физической нагрузке (подъем на II этаж), которую больной купирует 1 дозой изокет аэрозоль/спрей под язык, кашель с выделением большого количества слизистой мокроты.

**Из анамнеза:** длительное время болеет ХОЗЛ, стаж курения 50 пачко - лет, принимает спириву 18 мкг 1 вдох в день. ИБС страдает около 10 лет, в январе 2013 г. перенес ИМ, в связи с чем проводилась коронароангиография, где выявлен мультифокальный атеросклероз. Длительное время — гипертоническая болезнь. Постоянно принимает периндоприл 5 мг x 1 раз в день, бисопролол 2.5 мг x 1 раз в день, кардиомагнил 75 мг x 1 раз в день.

**Объективно:** Общее состояние больного тяжелое. Правильного телосложения. Обычного, питания. Кожные покровы и видимые слизистые цианотичны, кожа дряблая. Грудная клетка бочкообразная. Над легкими, перкуторно, ле-

Таблица 2

Сравнение рекомендаций ATS 2015 и 2012 гг. по лечению ИФА

Препарат	Рекомендации 2015	Рекомендации 2012
Антикоагулянт варфарин	Терапия не рекомендована	Терапия не рекомендована
Комбинация преднизолон — азатиоприн — N-ацетилцистеин	Терапия не рекомендована	Терапия не рекомендована
Селективный антагонист рецептора эндотелина — амбрисентан	Терапия не рекомендована	Не разрешено
Иматиниб ингибитор тирозинкиназы	Терапия не рекомендована	Не разрешено
Нинтеданиб, ингибитор тирозинкиназы	Терапия возможна	Не разрешено
Пирфенидон	Терапия возможна	Терапия не рекомендована
Двойные антагонисты рецептора эндотелина (Бозентан, Мацитентан)	Терапия не рекомендована	Терапия запрещена
Ингибитор фосфодиэстеразы — 5 (силденафил)	Терапия не рекомендована	Не разрешено

гочной звук, аускультативно: дыхание ослабленное, единичные сухие хрипы с обеих сторон и мелкопузырчатые справа, ЧД- 24 в мин., Sa O2 90 %.. Деятельность сердца ритмичная, тоны приглушены. АД — 120/60 мм рт.ст., ЧСС — 98 уд. в мин. Язык влажный, обложен белым налетом у корня. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень — у края реберной дуги, селезёнка не пальпируется. Пастозность голеней, отечность стоп.

**При обследовании:** на ЭКГ- ритм синусовый, ЧСС — 88 в мин., левограмма, признаки ГЛЖ. Блокада передней ветви ЛНПГ, рубцовые поля в переднеперегородочной области, нарушение процессов реполяризации в переднеперегородочной области. По данным КТВР ОГК — картина застоя по малому кругу кровообращения, признаки легочной гипертензии (общий легочной ствол 3,1 см), буллезной эмфиземы (в базальных участках — буллы от 0,5 до 1,4 см), интерстициального заболевания легких (по типу “матового стекла”) (рис. 1); на ЭхоКС выявлен дефект межжелудочковой перегородки 6 мм. Сброс слева направо в желудочках. Легочная гипертензия II ст. (55 мм.рт.ст). Расширение и уплотнение корня аорты, расширение

полостей ЛП, ЛЖ, ПЖ, гипокINETический тип гемодинамики. ФВ 38 %. Спирография: ЖЕЛ — 77,5 %, ОФВ1 — 82,6 %, ОФВ1/ЖЕЛ — 105,7 %; Тест 6-минутной ходьбы (6МХ) 180 м.

В общем анализе крови: Нв- 130 г/л, Эр- 4,13 Т/л, Л- 9,0 Г/л, СОЭ- 35 мм/ч; в биохимическом анализе крови: общ. билирубин -15,6 мкмоль/л, прямой -2,4 мкмоль/л, не прямой -13,2 мкмоль/л, АСТ-17,8 U/L (норма — до 37), АЛТ-24,9 U/L (норма — до 40), мочевины- 13,7 ммоль/л., глюкоза крови-5,4 ммоль/л, креатинин- 0,108 ммоль/л, холестерин общ.- 4,9 ммоль/л.; в общем анализе мочи — без патологических изменений.

**Диагноз:** ХОЗЛ, клиническая группа В, фаза обострения. Булезная эмфизема легких. ЛН II ст. Легочная гипертензия, II ст. ИБС. Стенокардия напряжения II ФК. Постинфарктный (2013 г.) и атеросклеротический кардиосклероз. Состояние после КАГ (2013г.). Вторичный дефект межжелудочковой перегородки. Гипертоническая болезнь, III стадия, 2 степень, риск — 4. СН II А ст. с нарушением систолической функции левого желудочка. ХСН IV ФК (НУНА).

Больному рекомендовано хирургическое лечение в Институте Сердца Министерства здравоохранения Украины (г.Киев).

В ноябре 2015 г. больной был прооперирован: проведено АКШ- 2 (ПМЖА,

ЗМЖА), аневризмэктомия из ЛЖ, тромбектомия из ЛЖ, пластика митрального клапана опорным кольцом №30.

При контрольных осмотрах у пульмонолога в 2017 г. больной отмечал снижение одышки по шкале MRS с 3 до 2 баллов, зафиксирован рост толерантности к физической нагрузке при 6-ти минутном шаговом тесте до 320 м.

На КТВР ОГК в 2017 г. отмечена выраженная положительная динамика за счет снижения интерстициальных проявлений, при сохраняющейся булезной эмфиземе и косвенных признаках легочной гипертензии (общий ствол легочной артерии — 3,0) (рис. 2).

На спирографии, 2017 г., зарегистрирован рост ЖЕЛ — 91,2 %, при незначительном снижении ОФВ1-75,4 %.

Больной продолжает принимать спиролину 18 мгк x 1 вдох в день, рамиприл 2,5 мг в сутки, аторвастатин 20 мг x 1 раз в день, клопидогрель 75 мг в сутки, кардиомагнил 75 мг однократно, бисопролол 2,5мг в сутки.

Безусловно, в лечении любого заболевания необходимо оценивать течение и лечение сопутствующих заболеваний.

Обнаруженные у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом хроническая обструктивная болезнь легких, обструктивное апноэ во сне, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, сер-

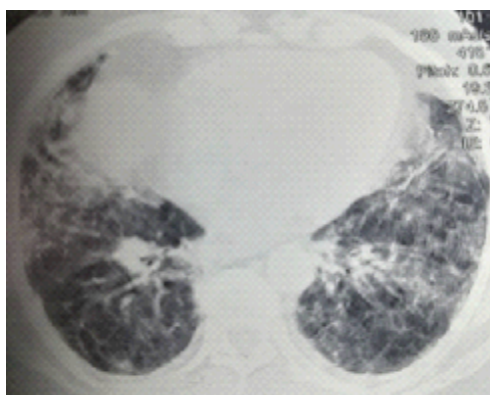


Рис. 1. Картина интерстициального заболевания легких (до оперативного лечения)



Рис. 2. Картина булезной эмфиземы, пневмофиброза (после оперативного лечения)

дечно-сосудистые заболевания, диффузные заболевания соединительной ткани должны подвергаться терапии в соответствии с действующими практическими рекомендациями, они же зачастую дают возможность правильно оценить этиологию ИФА, и, соответственно, выбрать правильную тактику ведения больного.

#### Литература/References

1. Гаврисюк В.К. Интерстициальные заболевания легких: вопросы терминологии, классификации и эпидемиологии // В.К.Гаврисюк// Здоров'я України. — 2010. — №2. — С.18-19. / Gavrishyuk V.K. Interstitial lung diseases: issues of terminology, classification and epidemiology / VK Gavrisyuk // Health of Ukraine. - 2010. - №2. - P.18-19
2. Raghu G, Collard HR, Egan JJ and ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis; evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788–824
3. Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, Cuello Garcia CA, Azuma A, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Executive Summary An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: e3–e19.
4. Travis WD, Costabe U, Hansell DM, and ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 733–748.
5. Ryu JH, Moua T, Daniels CE, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Evolving concepts. *Mayo Clin Proc* 2014; 89: 1130-42.
6. Taskar V.S., Coultas D.B. Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2006; 3: 293–8.
7. El-Serag HB, Sonnenberg A. Comorbid occurrence of laryngeal or pulmonary disease with esophagitis in United States military veterans. *Gastroenterology* 1997; 113: 755–60.
8. Lee J.S., Song J.W., Wolters P.J., et al. Bronchoalveolar lavage pepsin in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2012; 39: 352–8.
9. Hodgson U., Pulkkinen V., Dixon M. et al. ELMOD2 is a candidate gene for familial idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 149–154.
10. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 810–816.
11. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза. Федеральные клинические рекомендации.–2016.–с30 [http://spulmo.ru/Diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis](http://spulmo.ru/Diagnosis%20and%20treatment%20of%20idiopathic%20pulmonary%20fibrosis). Federal clinical guidelines.-2016.-с30
12. Richeldi L, Rubin AS, Avdeev S, Udwadia ZF, Xu ZJ. Idiopathic pulmonary fibrosis in BRIC countries: the cases of Brazil, Russia, India, and China. *BMC Medicine* 2015; 13: 237.
13. Flaherty KR, King TE Jr, Raghu G, Lynch JP III, Colby TV, Travis WD, Gross BH, Kazerooni EA, Toews GB, Long Q, et al. Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 904–910.
14. Davies HR, Richeldi L, Walters EH. Immunomodulatory agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3): CD003134.
15. Richeldi L, Davies HR, Ferrara G, Franco F. Corticosteroids for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3): CD002880.
16. Gay SE, Kazerooni EA, Toews GB, Lynch JP III, Gross BH, Cascade PN, Spizarny DL, Flint A, Schork MA, Whyte RI, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: predicting response to therapy and survival. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1063–1072.
17. Flaherty KR, Toews GB, Lynch JP III, Kazerooni EA, Gross BH, Strawderman RL, Hariharan K, Flint A, Martinez FJ. Steroids in idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective assessment of adverse reactions, response to therapy, and survival. *Am J Med* 2001; 110: 278–282.
18. Demedts M, Behr J, Buhl R, Costabel U, Dekhuijzen R, Jansen HM, MacNee W, Thomeer M, Wallaert B, Laurent F, et al. IFI-GENIA Study Group. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2229–2242.
19. Oldham JM, Ma S-F, Martinez FJ, et al. TOLLIP, MUC5B, and the Response to N-Acetylcysteine among Individuals with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 1475–1482.

20. Raghu G, Anstrom KJ, King TE Jr, Lasky JA, Martinez FJ; Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 1968–1977.
21. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, Brown KK, Flaherty KR, Noble PW, Raghu G, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1079–1087.
22. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, Cottin V, Flaherty KR, Hansell DM, Inoue Y, et al.; INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2071–2082.
23. Oku H, Shimizu T, Kawabata T, Nagira M, Hikita I, Ueyama A, Matsushima S, Torii M, Arimura A. Antifibrotic action of pirfenidone and prednisolone: different effects on pulmonary cytokines and growth factors in bleomycin-induced murine pulmonary fibrosis. *Eur J Pharmacol* 2008; 590: 400–408.
24. Leslie KO, Gruden JF, Parish JM, Scholand MB. Transbronchial biopsy interpretation in the patient with diffuse parenchymal lung disease. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131: 407–423.
25. Adapted from Raghu G, et al. Reprinted with permission of the American Thoracic Society. © 2015 American Thoracic Society, from: Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, et al. 2015. *Am J Respir Crit Care Med*. 192: e3–19

### Резюме

#### СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ІДІОПАТИЧНИЙ ФІБРОЗУЮЧИЙ АЛЬВЕОЛІ

*Ковалевська Л.А., Горбенко Т.М.,  
Жураковський Р.А., Школяренко А.П.,  
Малиновська О.Н., Богачик О.С.*

У статті представлені сучасні погляди на проблему інтерстиціальних захворювань легенів. На підставі епідеміологічних досліджень і міжнародних рекомендацій, описані методи діагностики (детально розглянуто патерн ідіопатичної інтерстиційної пневмонії при мультиспіральній комп'ютерній томографії) і лікування ідіопатичного фіброзуючого альвеоліту. Надані критерії діагностики

ІФА. Описані препарати, що використовуються згідно міжнародних рекомендацій, для лікування ІФА: інгібітор тирозинкінази нінтеданіб і пірфенідон. Клінічним прикладом показано важливість оцінки коморбідних станів у хворих ІФА, а також, при їх наявності, труднощі в проведенні диференціальної діагностики. Відзначається важливість індивідуального підходу в тактиці ведення хворого.

**Ключові слова:** *інтерстиціальні захворювань легенів, ідіопатичний фіброзуючий альвеоліт, мультиспіральна комп'ютерна томографія.*

### Summary

#### MODERN IDEAS ABOUT IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS

*Kovalevskaya L., Horbenko T.,  
Zhurakovskii R., Shkolyarenko A.,  
Malinovskaya O., Bogachik O.*

The article presents modern views on the problem of interstitial lung diseases. On the basis of epidemiological studies and international recommendations, diagnostic methods (a detailed study of the Radiologic pattern in interstitial pneumonia under high resolution) and the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis are described. The criteria for the diagnosis of IPF are presented. Sufficient attention was paid to the recommended medicines for the treatment of IPF. They are tyrosine kinase inhibitor nintedanib and pirfenidone. Clinical example shows the importance of assessing co morbid conditions in patients with IPF, and also the difficulty in conducting differential diagnosis in their presence. The need for an individual approach in the tactics of patient management is highlighted.

**Key words:** *interstitial lung diseases, idiopathic pulmonary fibrosis, high resolution computed tomography.*

*Впервые поступила в редакцию 05.11.2017 г.  
Рекомендована к печати на заседании  
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616.005.4: 616.13

**ПОРУШЕННЯ ЕЛАСТИЧНОСТІ АРТЕРІЙ НИЖНІХ КІНЦІВОК У ХВОРИХ НА ТЯЖКУ АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ****Атаман Ю.О., Олейніченко Ж.М., Коломієць О.О.**  
Сумський державний університет, ata\_kard@ukr.net

За результатами реовазографічного дослідження гомілок пацієнтів похилого віку визначено, що для хворих з тяжкою артеріальною гіпертензією є характерними більш тяжкі порушення периферійного кровопостачання. Вони розвиваються за рахунок ураження великих артерій та артеріол, що зумовлюється специфікою хвороби. Виявлено, що у хворих з тяжкою артеріальною гіпертензією порушення еластичності зумовлені зниженням судинного тону, а у хворих похилого віку з нормальним рівнем артеріального тиску — незначним гіпертонусом артерій.

**Ключові слова:** еластичність артерій нижніх кінцівок, тяжка артеріальна гіпертензія, реовазографія, гіпертонус артерій

**Вступ**

Артеріальна гіпертензія (АГ) в теперішній час є однією з найважливіших проблем медицини, наявність цієї патології в різних вікових групах багато в чому визначає серцево-судинну захворюваність [1, 2]. Особливо це стосується осіб похилого віку, які часто мають низку супутніх захворювань, численні ознаки ураження органів-мішеней, зокрема судин нижніх кінцівок. З віком при АГ значно зростає поширеність склеротичних уражень артерій. Так, більш ніж у 20 % хворих на АГ, старших за 60 років, виявляють такі симптоми, як транзиторна кульгавість, біль і трофічні ураження нижніх кінцівок [3]. Однією з особливостей старшого вікового контингенту є поширеність звикання до високих цифр артеріального тиску, а також послаблення або відсутності больового синдрому при ішемії нижніх кінцівок [4]. Тому важливого значення для діагностики судинних уражень мають інструментальні методи, зокрема функціональні дослідження судинного тону.

Зміни судин еластично-м'язового та м'язового типів у хворих зі склеротичними ураженнями у пацієнтів похилого віку виявляють себе зниженням еластичності артерій, збільшенням швидкості пульсової хвилі, збільшенням тону-

су артеріальної стінки [5]. Відомо, що на рівні великих артеріальних судин еластичного типу вікові зміни виявляють себе збільшенням площі просвіту, потовщенням судинної стінки, змінами біомеханічних її властивостей: зменшенням еластичності, розтяжності, збільшенням жорсткості, ригідності [6]. Подібного типу перебудови відбуваються не тільки в організмі людини, а й у експериментальних тварин у процесі їхнього старіння, що свідчить про загальнобіологічне значення цього явища [7].

Не до кінця з'ясованим залишається питання, за рахунок чого відбувається погіршення функціональних характеристик артерій, особливо при тривалому і тяжкому перебігу артеріальної гіпертензії [8]. Цим зумовлюється актуальність подальших досліджень особливостей розвитку гіпертензивних уражень кровоносних судин, зокрема у хворих старечого віку, оскільки відомо, що завдяки своїм фізіологічним особливостям старіння є незалежним від АГ фактором ризику артеріосклерозу.

**Метою роботи** було дослідження еластичних властивостей артерій нижніх кінцівок в осіб похилого віку з довготривалою тяжкою артеріальною гіпертензією.

**Матеріали та методи**

Основні клінічні дослідження проводилися на базі терапевтичного відділення Сумського обласного клінічного госпіталю ветеранів війни. Для досягнення поставленої мети нами було обстежено 74 особи віком понад 70 років. 35 пацієнтів з нормальними значеннями артеріального тиску склали контрольну групу (КГ).

У 39 осіб (основна група (ОГ)) реєструвалась тяжка (ступінь III) артеріальна гіпертензія, середня тривалість артеріальної гіпертензії  $11,7 \pm 1,4$  років (8 - 14 років). У 14 хворих було діагностовано гіпертонічну хворобу, 25 пацієнтів страждали на вторинну (цереброваскулярну, гемодинамічну, нефрогенну) артеріальну гіпертензію. Критерії виключення: хронічна венозна недостатність, порушення толерантності до глюкози, перенесені в минулому травми нижніх кінцівок.

Для визначення особливостей кровонаповнення, еластичності і тону судин гомілок використовували метод комп'ютерної тетраполярної реовазографії (РВГ), синхронно з реєстрацією електрокардіограми. РВГ проводилась

на апараті Sfera V 4.9. Дослідження виконували в стані спокою при горизонтальному положенні нижніх кінцівок. Оцінка реовазограм проводилась за якісними та кількісними показниками згідно з загальноприйнятими методиками [9, 10]. Вивчали такі показники: реографічний систолічний індекс (РСІ), час підйому реограми (ЧПР), час швидкого кровонаповнення (ЧШН), показник тону артерій великого калібру (ПТВ), показник тону артерій середнього і дрібного калібру (ПТСД), дикротичний індекс (ДІ). Зареєстрований сигнал оброблявся автоматично. Було також автоматизовано процес виділення усереднених кривих, розташування амплітуд вимірювання. Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою параметричних і непараметричних методів порівняння сукупностей. Достовірність ознак відмінностей встановлювали за допомогою t-критерія Стьюдента.

**Результати та їх обговорення**

Отримані в роботі данні, які представлені в таблиці 1, свідчать про те, що порушення кровообігу нижніх кінцівок є характерною ознакою всіх груп дослід-

Таблиця 1

Показники кровонаповнення гомілок у хворих досліджуваних груп

Показник (вікова норма)	Хворі на артеріальну гіпертензію (ОГ), (n = 39)		Хворі з нормальним рівнем артеріального тиску (КГ), (n = 35)		Δ	
	Ліворуч	Праворуч	Ліворуч	Праворуч	ліворуч	праворуч
РСІ, од (min 0,650)	0,516 ± 0,015	0,490 ± 0,012	0,623 ± 0,0150	0,641 ± 0,018	p < 0,05	p < 0,05
ЧПР, с (0,090-0,125)	0,130 ± 0,006	0,127 ± 0,007	0,140 ± 0,013	0,145 ± 0,0089 с	p > 0,05	p < 0,05
ЧШН, с (0,050-0,065)	0,066 ± 0,002 с	0,075 ± 0,002 с	0,074 ± 0,004 с	0,072 ± 0,003 с	p < 0,05	p > 0,05
ПТВ, од (5,2-6,2)	4,4 ± 0,290	4,5 ± 0,305	6,5 ± 0,270	6,3 ± 0,210	p < 0,05	p < 0,05
ПТСД, од (4,6-5,8)	4,5 ± 0,6	5,0 ± 0,7	4,7 ± 0,8	5,2 ± 0,8	p > 0,05	p > 0,05
ДІ, % (~60)	82,9 ± 1,55	84,5 ± 2,05	60,8 ± 2,11	59,2 ± 1,15	p < 0,05	p < 0,05



жуваних осіб, але у хворих на артеріальну гіпертензію їхня вираженість є значно більшою.

Так, PCI у хворих ОГ склав на лівій гомілці  $0,516 \pm 0,015$  од., на правій —  $0,490 \pm 0,012$  од., а у хворих КГ — на лівій гомілці  $0,623 \pm 0,015$  од., на правій —  $0,641 \pm 0,018$  од. ( $p < 0,05$ ). Основною причиною значних порушень кровопостачання нижніх кінцівок у хворих на артеріальну гіпертензію може бути підвищення тонуусу артеріол. Вивчення його проводили за допомогою показника ДІ. Було встановлено, що цей показник у пацієнтів ОГ достовірно перевищує ДІ в осіб КГ. Зокрема, на лівій гомілці у хворих ОГ склав  $82,9 \pm 1,55$  %, на правій —  $84,5 \pm 2,05$  %, тоді як у пацієнтів КГ на лівій гомілці —  $60,8 \pm 2,11$  %, на правій —  $59,2 \pm 1,15$  % ( $p < 0,05$ ). На нашу думку, виявлений у хворих на тяжку АГ різкий гіпертонус артеріол може свідчити про розвиток артеріолосклерозу — одного з ускладнень тривалої АГ, а також бути важливим чинником розвитку регіонарних порушень кровообігу.

При визначенні ЧПР було встановлено, що в обох досліджуваних групах час підйому реограми перевищує значення, характерні для вікової норми. Привертає на себе увагу той факт, що у хворих без АГ ЧПР є більшим, ніж в осіб хворих на цю недугу. Так, ЧПР у пацієнтів ОГ на лівій гомілці дорівнював  $0,130 \pm 0,006$  с, на правій —  $0,127 \pm 0,007$  с, тоді як у хворих КГ на лівій гомілці —  $0,140 \pm 0,013$  с, на правій —  $0,145 \pm 0,0089$  с ( $p < 0,05$ ). Такі ж відмінності характерні і для ще одного показника — ЧШН судин. Так, ЧШН лівої гомілки у хворих на артеріальну гіпертензію становив  $0,066 \pm 0,002$  с проти  $0,074 \pm 0,004$  с у хворих КГ, ЧШН правої гомілки дорівнював  $0,075 \pm 0,002$  с у хворих ОГ ( $p < 0,05$ ), проти  $0,072 \pm 0,003$  с в осіб КГ ( $p < 0,05$ ).

Приведені вище дані вказують на те, що стінка великих артерій нижніх кінцівок хворих на артеріальну гіпертензію є більш еластичною, ніж у хворих без

цієї недуги. Відомо, що зниження еластичності артеріальної стінки може відбуватися внаслідок підвищення тонуусу судин або завдяки розвитку органічних змін, що ведуть до зростання ригідності артерій. При дослідженні тонуусу судин великого калібру виявлено, що ПТВ артерій гомілок у хворих КГ незначно перевищує вікову норму ( $6,5 \pm 0,270$  од. і  $6,3 \pm 0,210$  од. відповідно на лівій і правій гомілці). Водночас ПТВ нижніх кінцівок у хворих на АГ є достовірно нижчим ( $p < 0,05$ ) за показники вікової норми і значення, характерні для хворих КГ. Так, цей показник у пацієнтів ОГ склав  $4,4 \pm 0,290$  од. і  $4,5 \pm 0,305$  од. відповідно на лівій і правій гомілці. Разом з тим, достовірної різниці між ПТСД хворих ОГ і КГ не виявлено як на лівій, так і на правій гомілці ( $p > 0,05$ ). Так, цей показник на лівій гомілці у пацієнтів ОГ склав  $4,5 \pm 0,6$  од., тоді як у КГ  $4,7 \pm 0,8$  од.; на правій гомілці дорівнював в ОГ  $5,0 \pm 0,7$  од., проти  $5,2 \pm 0,8$  од. у хворих КГ. Зниження тонічних властивостей судинної стінки у хворих ОГ зумовлено, на нашу думку, патологічним впливом артеріальної гіпертензії на гладенькомязові клітини великих артерій, внаслідок чого настає їх ушкодження і загибель.

Таким чином, виявлено, що зниження еластичності артерій великого калібру у хворих на тяжку АГ зумовлене розвитком ригідності судинної стінки, тим часом як у хворих без АГ, підвищенням артеріального тонуусу. Разом з тим для артерій середнього і дрібного калібру не виявлено достовірної різниці функціональних показників, що може на нашу думку свідчити про менше патогенетичне значення артеріальної гіпертензії у розвитку артеріосклерозу цих судин. Виявлені факти слід враховувати при призначенні лікування хворим з тяжкою АГ, обережно відноситись до призначення бета-адреноблокаторів та інших засобів, що погіршують периферійний кровообіг.

#### Висновки

1. Для хворих на АГ є характерними

більш тяжкі порушення кровопостачання нижніх кінцівок, ніж у пацієнтів похилого віку без цієї недуги.

2. Погіршення кровопостачання нижніх кінцівок у хворих на тяжку артеріальну гіпертензію розвивається переважно за рахунок ураження великих артерій і артеріол.
3. Виявлено, що зниження еластичності великих артерій у хворих на АГ зумовлене розвитком атонії судинної стінки, тоді як у людей з нормальним рівнем артеріального тиску, навпаки, розвивається незначний гіпертонус артерій великого калібру.

#### Література

1. Глобальное резюме по гипертонии / WHO.– WHO/DCO/WH/2013.2.– 2013.– С. 11.
2. Лашкул З.В. Особливості епідеміології артеріальної гіпертензії та її ускладнень на регіональному рівні з 1999 по 2013 роки / З.В. Лашкул // Сучасні медичні технології. — 2014. — №2.- С. 134-140.
3. World report on aging and health /WHO.- WHO/FWC/ALC/15.01.–2015.– P.47.
4. Мякотных В.С. Нейрососудистая гериатрия / В.С. Мякотных, А.С. Стариков, В.И. Хлызов. — Екатеринбург: Наука, 2005.- С.34-36.
5. Zhang H. Manifestation of lower extremity atherosclerosis in patients with high ankle-brachial index/ H. Zhang, Li Xiao-Ying, Si Yajun, et al.// Chin. Med. J.– 2010.– V. 123 (7).– PP. 890-894.
6. Dao H.H. Evolution and modulation of age-related medial elastocalcinosis: impact on large artery stiffness and isolated systolic hypertension / H.H. Dao, R. Essalihi, C. Bouvet, P. Moreau // Cardiovasc. Res.– 2005.– V.66.– PP. 307-317.
7. Laurant P. Effect of age on mechanical properties of rat mesenteric small arteries / P. Laurant, M. Adrian, A Berthelot // Can. J. Physiol. Pharmacol.– 2004.– V. 82.– PP. 269-275.
8. Khan N.A Does the Clinical Examination Predict Lower Extremity Peripheral Arterial Disease?/ N.A Khan, S.A Rahim, S.S. Anand et al.// JAMA– 2006.– V.295 (5).–

PP. 536-546.

9. Ронкин М.А. Реография в клинической практике / М.А. Ронкин, Л.Б. Иванов. — М.: НМФ МБН,–1997.– С. 184.
10. Молоканов Н.Я. Полуавтоматическая и автоматическая расшифровка реограмм / Н.Я. Молоканов, В.А. Милягин, В.М. Стельмах.– М.: Метод. рекоменд. МЗ РСФСР.– 1988.– С.10-11.

#### References

1. WHO. 2013, Глобальное резюме по гипертонии [A global brief on Hypertension], WHO/DCO/WH/2013.2, 11[In Russian].
2. Lashkul Z.V. 2014, Features epidemiology of hypertension and its complications at the regional level in 1999-2013, Mod. Med. Tech., № 2, pp. 134-140 [in Ukrainian].
3. WHO. 2015, World report on aging and health, WHO/FWC/ALC/15.01, 47.
4. Mjakotnyh V.S., Starikov A.S., Khlyzov V.I. 2005, Neurosurgical geriatrics, Ekaterinburg: Nauka, pp. 34-36 [in Russian].
5. Zhang H., Xiao-Ying Li, Yajun Si, et al. 2010, Manifestation of lower extremity atherosclerosis in patients with high ankle-brachial index, Chin. Med. J., V.66., pp. 307-317.
6. Dao H.H., Essalihi R., Bouvet C., Moreau P. 2005, Evolution and modulation of age-related medial elastocalcinosis: impact on large artery stiffness and isolated systolic hypertension, Cardiovasc. Res., Vol. 66, pp. 307-317.
7. Laurant P., Adrian M., Berthelot A 2004, Effect of age on mechanical properties of rat mesenteric small arteries, Can. J. Physiol. Pharmacol.,Vol. 82, pp. 269-275.
8. Khan N.A, Rahim S.A, Anand S.S. et al. 2006, Does the Clinical Examination Predict Lower Extremity Peripheral Arterial Disease, JAMA Vol. 295 (5), pp. 536-546.
9. Ronkin M.A 1997, Rheography in clinical practice, Moscow: NMF MBN, p. 184 [in Russian].
10. Molokanov N.Y., Miljagin V.A, Stelmakh V.M. 1988, Semi-automatic and automatic decoding of rheograms, M: Methodical recommendations of Ministry of Health RSFSR, pp. 10-11 [in Russian].

**Резюме**

**НАРУШЕНИЕ ЭЛАСТИЧНОСТИ  
АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У  
БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ  
ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

*Атаман Ю.А., Олейниченко Ж.Н.,  
Коломиец Е.О.*

По результатам реовазографического исследования голеней пациентов пожилого возраста определено, что для больных с тяжелой артериальной гипертензией характерны более тяжелые нарушения периферического кровоснабжения. Они развиваются за счет поражения крупных артерий и артериол, что обусловлено спецификой болезни. Выявлено, что у больных с тяжелой артериальной гипертензией нарушение эластичности обусловлены снижением сосудистого тонуса, а у пожилых больных с нормальным уровнем артериального давления — незначительным гипертонусом артерий.

**Ключевые слова:** эластичность артерий нижних конечностей, тяжелая артериальная гипертензия, реовазография, гипертонус артерий

**Summary**

**DISORDERS OF THE ELASTICITY OF THE  
ARTERIES OF THE LOWER EXTREMITIES  
IN PATIENTS WITH SEVERE ARTERIAL  
HYPERTENSION**

*Ataman Y.A., Oleinichenko Zh.M.,  
Kolomiets O.O.*

According to the results of rheovasography study of the shins of elderly patients, it is determined that patients with severe arterial hypertension are characterized by more severe peripheral blood supply disorders. They develop due to the defeat of large arteries and arterioles, which is due to the specificity of the disease. It was revealed that in patients with severe arterial hypertension, the disturbance of elasticity is caused by a decrease of vascular tone, and in patients with normal blood pressure level of elderly age mild hypertension of the arteries are mostly detected.

**Key words:** elasticity of arteries of lower extremities, severe arterial hypertension, rheovasography, hypertonia of arteries.

*Впервые поступила в редакцию 06.11.2017 г.  
Рекомендована к печати на заседании  
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616-006-089.87-06: 369.223.23/.24

**ОЦІНКА ПОТРЕБИ У САНАТОРНО-КУРОРТНІЙ РЕАБІЛІТАЦІЇ  
ХВОРИХ ПІСЛЯ РАДИКАЛЬНОГО ЛІКУВАННЯ ОНКОЛОГІЧНИХ  
ЗАХВОРЮВАНЬ**

**Шаповалова Г.А., Бабова І.К., Бабов К.Д.**

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

У статті представлені показники потреби в санаторно-курортній реабілітації дитячого і дорослого населення після радикального лікування онкологічних захворювань. Обґрунтована необхідність організації реабілітаційного процесу із залученням профільних фахівців та реабілітація в умовах кліматичних і бальнеологічних курортів. Визначено взаємозв'язок потреби в санаторно-курортній реабілітації із статистичними показниками онкологічної захворюваності по Україні та областям.

**Ключові слова:** онкологічні захворювання, санаторно-курортна реабілітація, потреба.

### Вступ

За даними [1] в Україні проживає понад 860 тис. осіб, які перенесли онкологічні захворювання. Рівень захворюваності та смертності від раку постійно підвищується через несприятливу екологічну ситуацію. За останні 10 років в Україні встановлено зростання у 2 рази показників дитячої інвалідності через злоякісні новоутворення. Проблема відновлення здоров'я мешканців України з онкологічними захворюваннями обумовлена зростанням частоти захворювань різних органів та систем, у тому числі поширеністю новоутворень на 20 %, тяжкістю перебігу, розвитком ускладнень та супутніх захворювань. Так, злоякісні новоутворення у структурі дитячої інвалідності займають 7 місце, серед причин дитячої смертності – 3 місце. Загалом, показники смертності від онкопатології в Україні знаходяться на 5 місці.

Тому, цілком обґрунтованою є необхідність розробки системи етапної реабілітації дітей з онкологічними захворюваннями із застосуванням фізичних чинників. Створення системи реабілітації передбачає функціонування спеціальних відділень або ліжок за умов санаторіїв (для дітей у супроводі батьків або в дитячому санаторії), а також амбулаторних центрів (відділень реабілітації) на регіональному та місцевому рівнях з єдиною централізацією і координацією процесу в цілому по Україні [1].

Враховуючи вищезазначене, мета роботи полягала в оцінці потреби у санаторно-курортній реабілітації хворих після радикального лікування онкологічних захворювань.

### Матеріали та методи

Матеріалом служили показники захворюваності онкопатологією дітей та дорослих в окремих областях України, на основі яких розраховано потребу у спеціалізованій санаторно-курортній допомозі.

Методи досліджень: статистичні, аналітичні.

### Результати та їх обговорення

З метою визначення відносної потреби функціонування реабілітаційної ліжкової мережі для онкологічних хворих проведено вивчення показників захворюваності по окремих областях України і подальший розрахунок потужності спеціалізованої санаторно-курортної допомоги. Відповідно до статистичних показників онкологічні захворювання відзначаються у дітей різних вікових груп, у тому числі дошкільного віку. Дорослий контингент хворих представлений особами як працездатного, так і пенсійного віку. Низький економічний потенціал населення і вартісне лікування онкологічних захворювань обмежують можливості хворих в подальших курсах реабілітації. Тому, прийнятною є реабілітація цих хворих у санаторіях Міністерства охорони здоров'я України та інших відомств, але із залученням фондів Міністерства праці і соціального захисту населення. Потужність реабілітаційної ліжкової мережі в санаторно-курортних умовах визначається показниками потреби хворих-інвалідів в санаторних ліжках з урахуванням вікових аспектів.

На цьому етапі в деяких санаторіях організовано санаторно-курортну реабілітацію дітей після закінчення спеціальних курсів лікування онкологічних захворювань, розроблено перші клінічні протоколи санаторно-курортного лікування дитячого і дорослого контингенту хворих із застосуванням окремих фізичних чинників. Важливе значення має комплекс санаторно-курортної реабілітації хворих, що визначає особливі вимоги до функціонування спеціальних відділень/ліжок. Доцільно створювати спеціалізовані відділення для дітей у супроводі батьків, що сприяє успішному проведенню сімейної реабілітації, підвищенню життєдіяльності, як пацієнта, так і членів його родини. Розрахунок потреби в санаторно-курортному лікуванні визначають з урахуванням показників захворюваності по кожній області України, розподіл путівок проводиться з урахуванням характеру

основного і супутніх захворювань, кліматичних особливостей курорту.

Статистичні дані по захворюваності злякисними новоутвореннями дитячого населення України (0—17 років включно) тільки за звітний 2009 р. склали 12,24 випадку на 100 тис. населення. З урахуванням 75 % п'ятирічної безрецидивної виживаності хворих дітей розрахункові показники потреби в спеціалізованій санаторній ліжковій мережі України складають 0,048 ліжка на 1 тис. дитячого населення. Показники потреби в санаторно-курортній ліжковій мережі дітей після спеціального лікування онкологічних захворювань представлені у табл. 1.

Серед показників захворюваності дитячого населення України за нозолог-

ічними формами більш ніж в половині випадків реєструються захворювання лімфатичної і кровотворної системи (0,055 на 1 тис. дитячого населення). Друга половина захворювань — це солідні пухлини, серед яких переважають захворювання головного мозку, нирок і сечового міхура, статевих органів, кістково-суглобової і сполучної тканини, щитовидної залози.

Розрахункові показники потреби в санаторно-курортних ліжках за умови 75 % безрецидивної виживаності пацієнтів з різними солідними пухлинами визначаються в діапазоні від 0,0067 до 0,0004 ліжок на 1 тис. дитячого населення України. Слід зазначити, що специфіка уражень організму відображає доцільність

Таблиця 1

Показники потреби в санаторно-курортній ліжковій мережі дітей після спеціального лікування онкологічних захворювань (на 1 тис. дитячого населення)

Область	Потреба в ліжках від 75 % хворих	Потреба в ліжках від 50 % хворих
Автономна республіка Крим	0,002	0,001
Вінницька	0,002	0,001
Волинська	0,001	0,001
Дніпропетровська	0,003	0,002
Донецька	0,004	0,002
Житомирська	0,002	0,001
Закарпатська	0,002	0,001
Запорізька	0,002	0,001
Івано-Франківська	0,001	0,001
Київська	0,002	0,002
Кіровоградська	0,001	0,001
Луганська	0,001	0,001
Львівська	0,003	0,002
Миколаївська	0,001	0,001
Одеська	0,003	0,002
Полтавська	0,001	0,001
Рівненська	0,002	0,001
Сумська	0,001	0,001
Тернопільська	0,001	0,001
Харківська	0,003	0,002
Херсонська	0,001	0,001
Хмельницька	0,001	0,001
Черкаська	0,002	0,001
Чернівецька	0,001	0,001
Чернігівська	0,001	0,000
м. Київ	0,003	0,002
м. Севастополь	0,001	0,000
Україна	0,048	0,032

участі у комісії з відбору хворих на санаторно-курортному етапі реабілітації таких профільних фахівців, як ортопед, невропатолог, кардіолог, гінеколог, ендокринолог тощо. Крім того, для етапу реабілітації значимими є характер і ступінь порушень, що пов'язані з основним та супутніми захворюваннями.

Враховуючи особливості організації санаторно-курортного процесу в підлітковому віці, слід виділити показники потреби в ліжковій мережі дітей 15—17 літнього віку. За умови, що по-

казники захворюваності цієї вікової категорії населення по Україні в 2009 р. склали 0,13 випадків на 1 тис. дитячого населення, з розрахунку на загальне число підлітків з онкологічними захворюваннями потреба в санаторній ліжковій мережі складає 0,067 ліжок на 1 тис. дитячого населення. Якщо врахувати середні показники виживаності до 75 % онкологічних хворих, то потреба в санаторній ліжковій мережі складе 0,050 ліжка на 1 тис. дитячого населення і відповідно при 50 % виживаності хворих 0,033 ліжка на 1 тис. дитячого населення. Статистичні дані по числу захворюваності злоякісними новоутвореннями підлітків 15—17 років також відрізняються по різних областях України, що визначає відмінності в організації санаторно-курортної допомоги. Так, показники потреби підлітків в санаторно-курортній реабілітації вищі у Донецькій, Рівненській, Луганській, Пол-

тавській та Львівській областях (табл. 2).

Слід зазначити переважання у підлітків пухлин головного мозку, щитовидної залози, кістково-м'язової системи, органів дихання, що також підтверджує доцільність залучення профільних фахівців на етапі наряду хворих на санаторно-курортну реабілітацію та участь в процесі реабілітації.

В якості порівняння є доцільним представити показники потреби в ліжковій мережі дорослого контингенту хворих. Так, з урахуванням показників захворюваності контингенту старше 18 років потреба в ліжковій санаторній мережі з розрахунком на 75 % безрецидивної п'ятирічної виживаності хворих в цілому по Україні складає 11,3 ліжка на 1 тис. населення, при розрахунку на 50 % безрецидивної виживаності — це 7,5 ліжка на 1 тис. населення. По окремих регіонах України показники змінюються в діа-

пазоні 1,06 — 0,22 ліжка на 1 тис. дорослого населення (табл. 3).

Слід зазначити, що показники онкозахворюваності міського населення переважають по відношенню до сільських мешканців. Це визначає доцільність збільшення в 2,8 рази санаторної ліжкової мережі для міського населення (29,0 ліжок і 10,5 ліжка на 1 тис. відповідно міського і сільського населення).

Виділяючи фертильний вік пацієнтів (15—49 років), відносні показники потреби в

Показники потреби в санаторно-курортній ліжковій мережі підлітків після спеціального лікування онкологічних захворювань (на 1 тис. дитячого населення)

Таблиця 2

Область	Потреба в ліжках від 75 % хворих	Потреба в ліжках від 50 % хворих
Автономна республіка Крим	0,0018	0,0012
Вінницька	0,0017	0,0011
Волинська	0,0005	0,0004
Дніпропетровська	0,0032	0,0021
Донецька	0,0039	0,0026
Житомирська	0,0015	0,0010
Закарпатська	0,0021	0,0014
Запорізька	0,0017	0,0011
Івано-Франківська	0,0015	0,0010
Київська	0,0030	0,0020
Кіровоградська	0,0017	0,0011
Луганська	0,0023	0,0015
Львівська	0,0024	0,0016
Миколаївська	0,0007	0,0005
Одеська	0,0022	0,0015
Полтавська	0,0026	0,0017
Рівненська	0,0026	0,0017
Сумська	0,0014	0,0009
Тернопільська	0,0017	0,0011
Харківська	0,0021	0,0014
Херсонська	0,0005	0,0003
Хмельницька	0,0010	0,0006
Черкаська	0,0031	0,0020
Чернівецька	0,0005	0,0003
Чернігівська	0,0007	0,0005
м. Київ	0,0025	0,0016
м. Севастополь	0,0011	0,0007
Україна	0,0499	0,0333

Таблиця 3 населення для

Показники потреби в санаторно-курортній ліжковій мережі дорослого контингенту хворих (18 років і вище) після спеціального лікування онкологічних захворювань (на 1 тис. дитячого населення)

Область	Потреба в ліжках від 75 % хворих	Потреба в ліжках від 50 % хворих
Автономна республіка Крим	0,52	0,35
Вінницька	0,41	0,27
Волинська	0,22	0,15
Дніпропетровська	0,88	0,59
Донецька	1,06	0,71
Житомирська	0,29	0,19
Закарпатська	0,23	0,15
Запорізька	0,49	0,33
Івано-Франківська	0,28	0,18
Київська	0,43	0,29
Кіровоградська	0,31	0,21
Луганська	0,52	0,34
Львівська	0,59	0,39
Миколаївська	0,34	0,23
Одеська	0,65	0,43
Полтавська	0,37	0,24
Рівненська	0,23	0,15
Сумська	0,32	0,22
Тернопільська	0,25	0,17
Харківська	0,67	0,44
Херсонська	0,31	0,21
Хмельницька	0,35	0,24
Черкаська	0,33	0,22
Чернівецька	0,18	0,12
Чернігівська	0,27	0,18
м. Київ	0,67	0,44
м. Севастополь	0,13	0,08
Україна	11,31	7,54

хворих з ураженням стравоходу (з урахуванням 75 % виживаності) і 0,7 ліжко-місце для хворих-інвалідів з ураженням шлунку. Розрахункові показники потреби в ліжковій санаторній мережі хворих після радикального лікування прямої кишки складають 0,5 ліжка на 1 тис. дорослого населення.

Після завершення спеціального лікування пухлин трахеї, бронхів, легенів цей показник в цілому по Україні складає 1,8 ліжка на 1 тис. населення за умови 75 %

реабілітаційних ліжках складають від 3,3 до 2,2 ліжка на 1 тис. населення України, відповідно при розрахунку на 75 % і 50 % безрецидивної п'ятирічної виживаності хворих. При цьому після лікувального процесу пухлин молочної залози доцільно передбачити санаторну ліжкову мережу від 1,8 ліжок до 0,9 ліжка на 1 тис. населення, відповідно до показників з розрахунку на 75 % і 50 % хворих. Причому, для хворих фертильного віку, віднесених до працездатного населення, цей показник складає 4,49 — 3,0 ліжка на 1 тис. населення (відповідно 75 % і 50 % безрецидивної виживаності), а для хворих пенсійного віку в 4,6 разів вище.

Зважаючи на специфіку реабілітації хворих після завершення спеціального лікування органів травлення, ліжкова мережа санаторних установ визначається показниками 0,1 ліжко-місце на 1 тис.

виживаності і, відповідно, 0,9 ліжка на 1 тис. населення при 50 % безрецидивної виживаності хворих.

На санаторно-курортне лікування направляють хворих (діти, дорослі) III клінічної групи відповідно до класифікації зляжкісних новоутворень. Це пацієнти після завершення комплексу радикального лікування солідних пухлин (хірургічне, променева та хіміотерапія, комбіноване і комплексне лікування) за відсутності рецидивів і метастазів, а також хворі в ремісії онкогематологічних захворювань після закінчення спеціального лікування.

Особливо слід зазначити протипоказання до санаторно-курортної реабілітації дітей після лікування, обумовленого солідними пухлинами. Окрім загальних протипоказань до відбору і напряму дітей на санаторно-курортне лікування

для пацієнтів після лікування солідних пухлин вони включають наступні протипоказання: наявність тяжких наслідків і ускладнень проведеного спеціального лікування, що визначає необхідність стаціонарного лікування; наявність суб- чи декомпенсації якої-небудь системи організму; порушення лабораторних показників крові — лейкопенія III ступеня, гемоглобінемія II ступеня. Крім того, до протипоказань відносять наявність інфікованих ран, а також необхідність у сторонній допомозі для обслуговування.

### Висновок

Приведені показники потреби в санаторно-курортній ліжковій мережі дитячого і дорослого населення вказують на необхідність організації реабілітаційного процесу із залученням профільних фахівців, як на етапі наряду пацієнтів на реабілітацію, так і в процесі санаторно-курортного лікування. Крім того, слід керуватися загальною характеристикою курортів України, враховуючи, що цій категорії хворих показана реабілітація в умовах кліматичних і бальнеологічних курортів, а також небажаний переїзд в контрастні кліматичні умови. Ліжкова мережа реабілітаційних відділень/ліжок для дитячого/дорослого контингенту хворих після закінчення радикального лікування онкологічних захворювань визначається статистичними показниками захворюваності в цілому по Україні і по окремих регіонах.

### Література

1. Основні принципи організації та методології реабілітації дітей з онкологічними та онкогематологічними захворюваннями в Україні / В.В. Лазоришинець, Р.О. Моїсеєнко, В.О. Поберська [та ін.] // Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія. — 2010. — №2. — С. 3 — 7.

### References

1. Basic principles of organization and methodology of rehabilitation of children with oncological and oncohematological diseases in Ukraine / V.V. Lazorishinets, R.O. Moiseenko, VO Poberskaya [and others] // Medical rehabilitation, health resort, physiotherapy. — 2010. — No. 2. — P. 3 — 7.

### Резюме

#### ОЦЕНКА ПОТРЕБНОСТИ В САНАТОРНО-КУРОРТНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Шаповалова А.А., Бабова И.К.,  
Бабов К.Д.

В статье представлены показатели потребности в санаторно-курортной реабилитации детского и взрослого населения после радикального лечения онкологических заболеваний. Обоснована необходимость организации реабилитационного процесса с привлечением профильных специалистов и реабилитация в условиях климатических и бальнеологических курортов. Определена взаимосвязь потребности в санаторно-курортной реабилитации со статистическими показателями онкологической заболеваемости по Украине и областям.

**Ключевые слова:** онкологические заболевания, санаторно-курортная реабилитация, потребность.

### Summary

#### ESTIMATION OF NEEDS IN SANATORIUM-RESORT REHABILITATION OF PATIENTS AFTER RADICAL TREATMENT OF ONCOLOGICAL DISEASES

Shapovalova A.A., Babova I.K.,  
Babov K.D.

The article presents the indicators of the need for sanatorium-resort rehabilitation of children and adults after radical treatment of oncological diseases. The necessity of organizing a rehabilitation process with the involvement of specialized specialists and rehabilitation in climatic and balneological resorts is substantiated. The correlation of the need for sanatorium-resort rehabilitation with the statistical indicators of cancer incidence across Ukraine and region is determined.

**Key words:** oncological diseases, sanatorium-resort rehabilitation, need.

*Впервые поступила в редакцию 12.12.2017 г.  
Рекомендована к печати на заседании  
редакционной коллегии после рецензирования*



УДК 616.61-03-085.25

## ПОЧЕЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ АКТИВАТОРА АТФ-ЗАВИСИМЫХ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ ФЛОКАЛИНА В ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ И НА МОДЕЛЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ НЕФРОПАТИЙ

Гоженко А. И.<sup>1</sup>, Филипец Н. Д.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГП «Украинский НИИ медицины транспорта», Одесса;

<sup>2</sup>ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы; e-mail: filipец.natalja@bsmu.edu.ua

В экспериментах на лабораторных белых крысах показано, что почечные эффекты активатора АТФ-зависимых калиевых каналов флокалина в условиях водной и солевой нагрузок имели адаптивный характер и обеспечивали гомеостатическую деятельность нефрона для сохранения водно-осмотического равновесия. Общность эффектов флокалина на моделях острой сулемовой и гипоксической гистогемической нефропатий заключалась в понижении экскреции белка и ионов натрия. Учитывая ведущую роль повреждения канальцев почек в механизмах нефропатий, уменьшение протеинурии и потерь ионов натрия было следствием активации процессов реабсорбции под влиянием флокалина. Полученные результаты позволяют рассматривать флокалин как потенциальный нефропротектор при повреждении канальцевого отдела нефрона.

**Ключевые слова:** АТФ-зависимые калиевые каналы, флокалин, почки.

### Актуальность

Почкам принадлежит ведущая роль в гомеостатической регуляции солей и воды. Интегративные механизмы обеспечения постоянства концентрации осмотически активных веществ и отдельных ионов, объема крови и внеклеточной жидкости, кислотно-основного равновесия взаимосвязаны с функциональным состоянием ионных  $K^+$ -каналов, экспрессирующихся во всех клетках канальцевого отдела нефрона. От активности  $K^+$ -каналов зависит не только калиевый баланс в организме. Калиевые каналы регулируют объем почечных эпителиальных клеток, являются неотъемлемой частью функционирования тубулоцитов вследствие ключевой роли в генерации электрического потенциала, влияющего на трансканальцевый транспорт растворенных веществ. Эти ионные каналы явля-

ются фармакологическими мишенями, среди которых особое внимание уделяется АТФ-зависимым калиевым ( $K_{ATP}$ ) каналам как эффекторам адаптационных механизмов сохранения энергии при гипоксии и ишемии тканей [1]. Разнообразие локализации, структуры и функций каналов такого типа затрудняет селективное взаимодействие известных лекарственных средств активаторов  $K_{ATP}$  каналов с кардиопротекторным, антиангинальным, антигипертензивным действием. С другой стороны, уникальная чувствительность  $K_{ATP}$  каналов к изменениям энергетического метаболизма, их быстрая реакция (открытие) на снижение уровня АТФ служат основанием для создания и изучения потенциальных модуляторов их активности.

Экспериментальные исследования фармакодинамики активатора  $K_{ATP}$  кана-

лов флокалина убедительно демонстрируют протекторные свойства нового фторсодержащего соединения, аналога пинацидила при функционально-структурных и биохимических нарушениях в миокарде [2]. Принимая во внимание клинико-патогенетическую общность между изменениями сердца и почек — кардиоренальный континуум [3, 4], а также механизмы, с помощью которых  $K_{ATP}$  каналы участвуют в канальцевых и клубочковых процессах [5-7], представляют научно-практический интерес сведения про ренотропное действие флокалина. Проведенный нами анализ функций почек после однократного введения флокалина позволил предположить нефропротекторную активность нового активатора  $K_{ATP}$  каналов [8-11]. Необходимым условием фармакологической характеристики является изучение фармадинамики после курсового введения перспективных в клиническом отношении лекарственных средств.

Цель работы — исследование влияния флокалина на функциональное состояние почек в физиологических условиях и на моделях экспериментальных нефропатий с оценкой нефропротекторных возможностей отечественного активатора  $K_{ATP}$  каналов. Следует отметить, что мотивацией наших исследований является не только факт неизбежного сосуществования кардиоваскулярной и почечной патологий, взаимно отягощающих течение болезней и необходимость совершенствования патогенетической терапии. В равной степени, изучение действия на почки потенциальных сердечно-сосудистых препаратов диктует актуальность поиска эффективных кардио- и нефропротекторов, лишенных негативных органотропных влияний.

#### Материалы и методы

Эксперименты проведены на 78-ми лабораторных нелинейных белых крысах массой 0,15-0,17 кг, которых содержали в стандартных условиях вивария со свободным доступом к отстоянной водопроводной воде. Флокалин вводили внутри-

желудочно через зонд в виде 1 % крахмальной суспензии. На 7 день через 30 мин после введения флокалина проводили 5 % водную или 3 % солевую загрузку 0,45 % раствором NaCl и помещали крыс на 2 часа в обменные клетки для сбора мочи. Водный и солевой диурез индуцировали для оценки влияний на почки флокалина в дозах 5 и 10 мг/кг массы тела в физиологических условиях. В сериях с моделями патологии почек флокалин вводили в дозе 5 мг/кг. Сулемовую нефропатию моделировали подкожным введением 0,1 % раствора хлорида ртути (II) в дозе 1 мг/кг. Гипоксическую гистогемическую нефропатию (ГГН) моделировали предложенным и запатентованным нами способом, используя нитрит натрия и 2,4-динитрофенол [12]. Интактным и контрольным группам крыс (крысы с моделями нефропатии) внутрижелудочно вводили слизь крахмала. Эвтаназию проводили под нембуталовым наркозом (1 % раствор этаминала натрия, 20 мг/кг) в соответствии с положением Конвенции Совета Европы про охрану позвоночных животных, использующихся в экспериментах и других научных целях (от 18.03.1986 г.). В моче и плазме крови определяли содержание ионов натрия и калия методом фотометрии пламени на ФПЛ-1. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) оценивали по клиренсу эндогенного креатинина. Концентрацию креатинина в моче — методом Фолина, в плазме крови — методом Попера в модификации Мерзона по реакции с пикриновой кислотой с последующей колориметрией на спектрофотометре СФ-46. Белок в моче определяли по реакции с сульфосалициловой кислотой. Стандартизированные по объему клубочкового фильтрата (КФ) и массе тела показатели рассчитывали по общепринятым формулам для оценки функций и процессов почек [13]. Статистический анализ межгрупповых отличий проводили при помощи компьютерной программы "Statgrafics" с использованием t-критерия Стьюдента.

### Результаты и обсуждение

Индукцированный водно-солевыми нагрузками диурез отображает естественное поступление в организм осмотически активных ионов и воды, при этом срабатывают направленные на поддержку водно-солевого баланса нейрогуморальные общие и высокочувствительные почечные реакции, что позволяет быстро выявить нефротропную активность исследуемых соединений, предположить механизмы действия, оценить состояние адаптационных возможностей и функциональный резерв почек.

Полученные результаты показали, что после введения 7 дней флокалина в дозах 5 и 10 мг/кг в условиях водной нагрузки показатели функционального состояния почек крыс имели одинаковую тенденцию изменений, преимущественно без дозозависимых эффектов (табл. 1).

Под влиянием флокалина при водном индуцированном диурезе повышалась СКФ, увеличивалась экскреция креатинина. Повышенный аммониевый коэффициент свидетельствовал про преобладание аммиогенеза над ацидогенезом. Результатом сохранения клубочково-канальцевого баланса было уменьшение натрийуреза. Не нарушалось функциональное состояние проксимального отдела нефрона. Уменьшение дистального транспорта ионов натрия при

повышении его проксимальной реабсорбции подтверждало сбалансированную работу канальцевых процессов.

Диуретическая реакция после введения флокалина в дозе 5 мг/кг проявлялась при водной и солевой нагрузке. В условиях индуцированного солевого диуреза под влиянием меньшей дозы повышалась экскреция креатинина. За счет увеличения дистального транспорта ионов натрия поддерживался необходимый для реабсорбции воды градиент осмотического давления. Повышенный аммониевый коэффициент после введения дозы 10 мг/кг указывал на потенциальную эффективность флокалина при метаболическом ацидозе. Увеличение натрийуреза исключало чрезмерную активацию механизмов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Почечные эффекты флокалина в условиях функциональных водной и со-

Таблица 1

**Функциональное состояние почек крыс после введения флокалина в условиях индуцированного водного и солевого диуреза ( $\bar{x} \pm Sx$ ,  $n = 7$ )**

Показатели	Интактные крысы	Флокалин	
		5 мг/кг	10 мг/кг
<i>Введение флокалина 7 дней, 5 % водная нагрузка</i>			
Диурез, мл/2 час	4,01 ± 0,156	4,46 ± 0,122*	3,98 ± 0,227
Клубочковая фильтрация, мкл/мин	349,8 ± 2,57	517,0 ± 52,12*	508,5 ± 38,96**
Экскреция креатинина, мкмоль/2 час	2,50 ± 0,093	3,31 ± 0,243**	3,55 ± 0,157**
Аммониевый коэффициент, ед	2,79 ± 0,071	3,44 ± 0,184**	3,15 ± 0,142*
Проксимальный транспорт Na <sup>+</sup> , ммоль/100 мкл КФ	10,9 ± 0,16	11,2 ± 0,12	11,5 ± 0,14*
Дистальный транспорт Na <sup>+</sup> , мкмоль/100 мкл КФ	1,21 ± 0,119	0,91 ± 0,068*	0,83 ± 0,086*
Экскреция Na <sup>+</sup> , мкмоль/100 мкл КФ	0,97 ± 0,224	0,28 ± 0,035*	0,30 ± 0,033*
<i>Введение флокалина 7 дней, 3 % солевая нагрузка 0,45 % NaCl</i>			
Диурез, мл/2 час	1,47 ± 0,138	2,11 ± 0,136**	1,59 ± 0,056###
Клубочковая фильтрация, мкл/мин	317,6 ± 40,22	327,7 ± 44,88	253,1 ± 17,27
Экскреция креатинина, мкмоль/2 час	1,54 ± 0,134	2,02 ± 0,137**	1,47 ± 0,061*
Аммониевый коэффициент, ед	1,52 ± 0,110	1,00 ± 0,001**	2,93 ± 0,102***##
Проксимальный транспорт Na <sup>+</sup> , ммоль/100 мкл КФ	11,9 ± 0,12	12,0 ± 0,16	12,0 ± 0,14
Дистальный транспорт Na <sup>+</sup> , мкмоль/100 мкл КФ	0,49 ± 0,024	0,72 ± 0,060**	0,66 ± 0,026**
Экскреция Na <sup>+</sup> , мкмоль/100 мкл КФ	0,20 ± 0,018	0,34 ± 0,013**	0,36 ± 0,027**

*Примечание.* Достоверность отличий тут и в табл. 2: \* — в сравнении с интактными крысами (\* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ ); # — между группами с флокалином (# —  $p < 0,05$ , ## —  $p < 0,01$ ); КФ — клубочковый фильтрат.

левой нагрузок имели адаптивный характер и обеспечивали гомеостатическую деятельность нефрона для сохранения водно-осмотического равновесия, преимущественно после введения меньшей дозы, что обосновывало выбор дозы 5 мг/кг для дальнейших исследований.

Экспериментальные данные, полученные после введения флокалина крысам с токсическим поражением почек демонстрируют патогенетическое участие  $K_{ATФ}$  каналов в формировании нефропатий.

Результаты проведенного на 18 крысах эксперимента показали, что на 7-й день развития острой сулемовой нефропатии выявлено снижение диуреза с  $4,7 \pm 0,11$  до  $2,9 \pm 0,25$  мл/2 час ( $p < 0,01$ ), уменьшение экскреции аммиака с  $97,2 \pm 3,21$  до  $69,8 \pm 5,82$  мкмоль/2 год ( $p < 0,01$ ), гиперкреатининемию до  $128,0 \pm 13,66$  против  $73,2 \pm 9,48$  мкмоль/л ( $p < 0,01$ ), протеинурию до  $0,41 \pm 0,093$  против  $0,018 \pm 0,0022$  мг/100 мкл КФ ( $p < 0,05$ ), гипокалиемию до  $5,2 \pm 0,41$  против  $6,3 \pm 0,23$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ). Под влиянием флокалина концентрация креатинина в плазме крови понижалась до  $91,9 \pm 1,13$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ), восстанавливался нормальный уровень калиемии, при этом калийурез уменьшался с  $18,7 \pm 2,98$  до  $12,3 \pm 1,03$  мкмоль/2 час ( $p < 0,01$ ); экскреция аммиака увеличивалась до  $181,2 \pm 29,87$  мкмоль/2 час ( $p < 0,01$ ),

экскреция белка уменьшалась до  $0,009 \pm 0,0012$  мг/100 мкл КФ ( $p < 0,05$ ). Активация  $K_{ATФ}$  каналов способствовала сохранению баланса ионов натрия в организме. Обязательным и ведущим механизмом нефротоксического действия тяжелых металлов и других экзотоксикантов является поражение проксимальных канальцев с угнетением реабсорбции неорганических, органических веществ и воды [14]. После введения флокалина уменьшался в два раза показатель экскреторной фракции ионов натрия (индикатор состояния канальцевого отдела нефрона) и натрийурез у крыс с сулемовой нефропатией соответствовал норме.

Дальнейшие исследования показали (табл. 2), что на 7-й день развития острой ГГН повышались показатели диуреза на 23,3 %, калийуреза — на 121,3 %, калиемии — на 59 %, натриемии — на 15,8 %, экскреции креатинина — на 61,9 %. Сохранялись компенсаторные возможности почек в условиях гипоксии, базирующиеся на включении

Таблица 2

Функциональное состояние почек крыс с острой ГГН после введения флокалина 7 дней в дозе 5 мг/кг ( $\bar{x} \pm Sx$ ,  $n = 6$ )

Показатели	Интактные крысы	ГГН	ГГН + флокалин
Диурез, мл/2 час	$3,0 \pm 0,15$	$3,7 \pm 0,16^*$	$3,6 \pm 0,21$
Клубочковая фильтрация, мкл/мин	$422,2 \pm 10,06$	$457,9 \pm 12,15$	$377,9 \pm 39,31$
Концентрация креатинина в плазме крови, мкмоль/л	$75,8 \pm 3,66$	$85,7 \pm 7,44$	$84,8 \pm 4,91$
Экскреция креатинина, мкмоль/2 час	$2,50 \pm 0,093$	$3,31 \pm 0,243^{**}$	$3,55 \pm 0,157^{**}$
Концентрация белка в моче, г/л	$0,004 \pm 0,0006$	$0,038 \pm 0,0038^*$	$0,021 \pm 0,0010^*$
Экскреция белка, мг/100 мкл КФ	$0,003 \pm 0,0005$	$0,016 \pm 0,0012^*$	$0,010 \pm 0,0014\#$
Концентрация $K^+$ в плазме крови, ммоль/л	$8,9 \pm 0,13$	$14,2 \pm 0,66^{**}$	$11,6 \pm 0,73^*\#$
Концентрация $K^+$ в моче, ммоль/л	$5,6 \pm 0,34$	$10,0 \pm 1,91^*$	$4,8 \pm 0,41\#$
Экскреция $K^+$ , мкмоль/2 час	$16,9 \pm 2,15$	$37,4 \pm 0,89^*$	$17,2 \pm 1,27\#$
Концентрация $Na^+$ в плазме крови, ммоль/л	$125,5 \pm 0,90$	$145,4 \pm 1,94^*$	$137,5 \pm 2,08^{**}\#$
Концентрация $Na^+$ в моче, ммоль/л	$0,27 \pm 0,037$	$0,38 \pm 0,055$	$0,22 \pm 0,011\#$
Экскреция $Na^+$ , мкмоль/2 час	$1,02 \pm 0,188$	$1,44 \pm 0,210$	$0,80 \pm 0,620\#$
Экскреторная фракция $Na^+$ , мкмоль/мин	$0,008 \pm 0,0015$	$0,012 \pm 0,0018$	$0,007 \pm 0,0005^*$
Проксимальный транспорт $Na^+$ , ммоль/2 час	$5,5 \pm 0,88$	$7,4 \pm 1,11$	$5,8 \pm 0,70$

функционального почечного резерва [15], вследствие чего СКФ существенно не изменялась.

Особенностью фармакодинамики активаторов  $K_{ATP}$  каналов является уменьшение внутриклеточного пула ионов кальция, расслабление гладкомышечных клеток сосудов и вазодилатация [16]. Между тем, устранение системной гипертензии при повышении в условиях гипоксии вазоконстрикторных влияний РААС не всегда нормализует внутриклубочковое гидростатическое давление и уменьшает повреждение клубочков. Однако, после введения флокалина не угнеталась экскреторная функция почек и уменьшалась концентрация белка в моче. На тубулопротективное действие флокалина указывал сниженный показатель экскреции белка у крыс с острой ГГН.

Под влиянием флокалина уменьшалась характерная для метаболического ацидоза и прогрессирования нефропатий гиперкалиемия. Вместе с тем трансканальцевый транспорт ионов калия повышался в сторону реабсорбции электролита, что препятствовало отрицательному калиевому балансу. Известно, что при действии цитотоксиканта 2,4-динитрофенола уровень АТФ в почечных канальцах снижается в два раза [17]. Активация  $K_{ATP}$  каналов флокалином способствовала поддержке энергетического метаболизма в тубулоцитах. Повышалась интенсивность главного энергозависимого процесса почечных канальцев — реабсорбции ионов натрия, вследствие чего уменьшалась экскреторная фракция этого электролита.

Обобщая результаты проведенных экспериментальных исследований можно заключить, что после введения флокалина в условиях водных и солевых нагрузок почки сохраняют способность изменять интенсивность экскреции воды и электролитов для обеспечения постоянства состава жидкостей внутренней среды. В случаях повреждения нефроцитов сулемой и гипоксическими токсикантами

изменения функционального состояния почек были обусловлены повреждением канальцевого отдела нефрона, в первую очередь, проксимальных канальцев. Общность эффектов флокалина на моделях острых нефропатий заключалась в понижении экскреции белка и ионов натрия. Учитывая ведущую роль повреждения канальцев почек в механизмах развития и прогрессирования нефропатий, протеинурия и потери ионов натрия уменьшались благодаря улучшению процессов реабсорбции под влиянием активации  $K_{ATP}$  каналов. Полученные результаты исследований позволяют рассматривать флокалин как потенциальный нефропротектор, а уточнение механизмов почечных эффектов расширит возможности для объяснения патогенеза нефропатий и, соответственно, патогенетического обоснования нового направления нефропротекции.

#### Литература

1. Noma A ATP-regulated  $K^+$  channels in cardiac muscle. *Nature*. 1983; 305 (5930): 147-8.
2. Мойбенко ОО, Струтинський РБ, Ягупольський ЛМ. Організація промислового виготовлення препарату Флокалін — нового вітчизняного міотропного спазмолітика і кардіопротектора. *Наука та інновації*. 2009; 5 (1): 80-4.
3. Гоженко АИ. Функционально-метаболический континуум. *Журнал Национальной академии медицинских наук Украины*. 2016; 22 (1): 3-8.
4. Di Lullo L, Bellasi A Barbera V, Russo D, Russo L, Di Iorio B, Cozzolino M, Ronco C. Pathophysiology of the cardio-renal syndromes types 1-5: An update. *Indian Heart J*. 2017; 69 (2): 255-5.
5. Kompatscher A de Baaij JHF, Aboudehen K, Hoefnagels APWM, Igarashi P, Bindels RJM, Veenstra GJC, Hoenderop JGJ. Loss of transcriptional activation of the potassium channel Kir5.1 by HNF1 $\alpha$  drives autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. *Kidney Int*. 2017; 92 (5): 1145-6.
6. Palygin O, Levchenko V, Ilatovskaya DV, Pavlov TS, Pochynyuk OM, Jacob HJ, Geurts AM, Hodges MR, Staruschenko A. Essential role of Kir5.1 channels in renal salt handling and blood pressure control. *JCI Insight*. 2017; 2 (18). pii: 92331. doi: 10.1172/

- jci.insight.92331.
7. Cuevas CA, Su XT, Wang MX, Terker AS, Lin DH, McCormick JA, Yang CL, Ellison DH, Wang WH. Potassium Sensing by Renal Distal Tubules Requires Kir4.1. *J Am Soc Nephrol*. 2017; 28 (6): 1814-5.
  8. Філіпець Н.Д. Дослідження ренальної активності нового фторвмісного активатора аденозинтрифосфатчутливих калієвих каналів. *Бук. мед. вісник*. 2012. Т.16, №1 (61). С. 144-147.
  9. Філіпець Н.Д. Вплив флокаліну на деякі показники екскреторної функції нирок за умов сольового навантаження. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2012. №3 (28). С. 53-56.
  10. Філіпець Н.Д. Стан ниркових процесів при активації аденозинтрифосфатчутливих калієвих каналів флокаліном за умов формування сулемової нефропатії. *Бук. мед. вісник*. 2012. Т.16, №3, ч.2 (63). 229-231.
  11. Гоженко А.І., Філіпець Н.Д. Функціональний стан нирок після активації аденозинтрифосфатчутливих калієвих каналів при експериментальній гострій гіпоксії. *Фізіологічний журнал*. 2014. Т.60, №4. С. 22-29.
  12. Патент на корисну модель 90547 Україна, МПК (2014.01) А61В 17/00. Спосіб моделювання гіпоксичної нефропатії / Філіпець Н.Д., Давиденко І.С., Пашковський В.М., Філіпець О.О., Гоженко А.І.; заявник і патентовласник Буковинський державний медичний університет. — №и 2014 00899; заявл. 31.01.2014; опубл. 26.05.2014, Бюл. №10.
  13. Рябов СИ, Наточин ЮВ. *Функциональная нефрология*. СПб: Лань, 1997. 304 с.
  14. Гоженко А.И. Патогенез токсических нефропатий. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2006; 2 (4): 9-3.
  15. Гоженко АИ, Кравчук АВ, Никитенко ОП, Москоленко ОМ, Сирман ВМ. *Функциональный почечный резерв*. Одесса: Феникс; 2015. 180 с.
  16. Voitychuk OI, Srutyns2 kyi RB, Shuba YM. Effects of ATP-dependent potassium channel activator flocalin include sodium and calcium channels inhibition in cardiomyocytes. *Biophysical J*. 2011; 100 (3), suppl.1: 433a
  17. Путилина ФЕ, Ещенко НД. Эффект гипоксии и 2,4-динитрофенола на лактатдегидрогеназную реакцию в мозгу, печени и почках. *Вопр. мед. химии*. 1971; 17 (2): 161-5.
  1. Noma A ATP-regulated K<sup>+</sup> channels in cardiac muscle. *Nature*. 1983; 305 (5930): 147-8.
  2. Moybenko OO, Strutynskiy RB, Yagupolskii LM, Mohort MA, Shalamai AS. Organization of industrial production of flokalin — new myotropic spasmolytic and cardioprotector. *Nauka innov*. 2009; 5 (1): 80-4.
  3. Gozhenko AI. Functional-metabolic continuum. *J NAMS Ukraine*. 2016; 22 (1): 3-8.
  4. Di Lullo L, Bellasi A, Barbera V, Russo D, Russo L, Di Iorio B, Cozzolino M, Ronco C. Pathophysiology of the cardio-renal syndromes types 1-5: An uptodate. *Indian Heart J*. 2017; 69 (2): 255-5.
  5. Kompatscher A, de Baaij JHF, Aboudehen K, Hoefnagels APWM, Igarashi P, Bindels RJM, Veenstra GJC, Hoenderop JGJ. Loss of transcriptional activation of the potassium channel Kir5.1 by HNF1b drives autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. *Kidney Int*. 2017; 92 (5): 1145-6.
  6. Palygin O, Levchenko V, Ilatovskaya DV, Pavlov TS, Pochynyuk OM, Jacob HJ, Geurts AM, Hodges MR, Staruschenko A. Essential role of Kir5.1 channels in renal salt handling and blood pressure control. *JCI Insight*. 2017; 2 (18). pii: 92331. doi: 10.1172/jci.insight.92331.
  7. Cuevas CA, Su XT, Wang MX, Terker AS, Lin DH, McCormick JA, Yang CL, Ellison DH, Wang WH. Potassium Sensing by Renal Distal Tubules Requires Kir4.1. *J Am Soc Nephrol*. 2017; 28 (6): 1814-5.
  8. Filipets2 ND. A research of the renal activity of a new fluorine-containing activator of atp-sensitive K<sup>+</sup> channels. *Buk. Med. Herald*. 2012; 16 (1): 144-7.
  9. Filipets ND. The influence of Flocalin on some indexes of kidney excretion under conditions of salt loading. *Pharmacol Drug Toxicol*. 2012; 3 (28): 53-6.
  10. Filipets' ND. The state of renal processes after an activation of adenosine triphosphate sensitive potassium channels by flocalin under the conditions of the formation of sublimate nephropathy. *Buk. Med. Herald*. 2012; 16 (3, part 2): 229-1.
  11. Hozhenko AI, Filipets' ND. The functional state of the kidneys after adenosine triphosphate-sensitive potassium channels activation in experimental acute hypoxia. *Fiziol Zh*. 2014; 60 (4): 22-9.
  12. Pat. 90547 UA, ICP (2014.01) А61В 17/00. Method of Modeling Hypoxic Nephropathy / Filipets N. D., Davydenko I. S., Pashkovskiy V. M., Filipets O. O., Gozhenko A. I. Publ.

#### References

- 26.05.2014; Bul. N 10.
13. Ryabov SI, Natochin YuV. Functional nephrology. SPb: Lan, 1997. 304 p.
  14. Gozhenko AI. Pathogenesis of toxic nephropathies. Actual problems of transport medicine. 2006; 2 (4): 9-3.
  15. Gozhenko A I., Kravchuk A V., Nikitenko O P., Moskolenko O M., Sirman V. M. Functional Renal Reserve. Odessa: Foenix; 2015. 180 p.
  16. Voitychuk OI, Srutyns2 kyi RB, Shuba YM. Effects of ATP-dependent potassium channel activator flocalin include sodium and calcium channels inhibition in cardiomyocytes. Biophysical J. 2011; 100 (3), suppl.1: 433a
  17. Putilina FYe, Eschenko ND. Effect of hypoxia and 2,4-dinitrophenol on lactate dehydrogenase activity in brain, liver, kidneys. Issues Med Chem. 1971; 17 (2): 161-5.

### Резюме

НИРКОВІ ЕФЕКТИ АКТИВАТОРА АТФ-ЗАЛЕЖНИХ КАЛІЄВИХ КАНАЛІВ ФЛОКАЛІНУ ЗА ФІЗІОЛОГІЧНИХ УМОВ І НА МОДЕЛЯХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ НЕФРОПАТІЙ

Гоженко А.І., Філіпець Н.Д.

В експериментах на лабораторних білих щурах показано, що ниркові ефекти активатора АТФ-залежних калієвих каналів флокаліну за умов водного і сольового навантажень мали адаптивний характер і забезпечували гомеостатичну діяльність нефрону для збереження водно-осмотичної рівноваги. Спільність ефектів флокаліну на моделях гострої сулемової та гіпоксичної гістогемічної нефропатії полягали в зниженні екскреції білка та іонів натрію. Враховуючи провідну роль пошкодження каналців нирок у механізмах нефропатій, зменшення протеїнурії та втрат іонів натрію було наслідком активації процесів реабсорбції під впливом флокаліну. Отримані результати дозволяють розглядати флокалін як потенційний нефропротектор при пошкодженні каналцевого відділу нефрону.

**Ключеві слова:** АТФ-залежні калієві канали, флокалін, нирки.

Впервые поступила в редакцию 11.12.2017 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

### Summary

RENAL EFFECTS OF THE ATP-SENSITIVE POTASSIUM CHANNELS ACTIVATOR FLOCALIN UNDER THE PHYSIOLOGICAL CONDITIONS AND MODELING OF EXPERIMENTAL NEPHROPATHY

Gozhenko A.I., Filipets N.D.

Clinical-pathogenetic link between heart and kidneys encourages studying the renal effects of the existing as well as new representatives of cardiovascular drugs. The aim of research was to study the influence of an original  $K_{ATP}$ -channels activator cardioprotector flocalin on the functional state of kidneys under the physiological conditions and on the models of experimental nephropathies.

Experiments were conducted on laboratory non-linear rats after 7-day administration of flocalin in the conditions of water or salt loading (at a dose of 5 and 10 mg/kg), and also on the models of mercury-induced and hypoxic histohemic nephropathy (at a dose of 5 mg/kg). It was established that renal effects of flocalin in the conditions of water or salt loading had an adaptive character and ensured the homeostatic activity of nephron in the maintenance of water-salt balance.

Common effect of flocalin on the models of mercury-induced and hypoxic histohemic nephropathy was a decrease in protein and sodium ions excretion with urine. Taking into consideration a leading role of tubular injury in the pathogenesis of nephropathies, reduction of proteinuria and sodium loss was a result of activation of reabsorption processes by flocalin.

Results of research allow considering flocalin as a potential nephroprotector in case of injury of the tubular part of nephron. Further specification of the mechanisms of flocalin renal effects promotes the broadening of knowledge about the pathogenesis of nephropathies and gives a pathogenetic verification for the new direction in nephroprotection.

**Key words:** ATP-sensitive potassium channels, flocalin, kidney.

UDC 616.632/.633: 615.015.4: 577.15.013: 616.379-008.64

## THE EFFECT OF NADP ON SOME VALUES OF THE RENAL SECRETORY FUNCTION IN RATS WITH STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES MELLITUS

**Grytsiuk M.I.**

*Higher State Educational Institution of Ukraine  
«Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine  
m.grytsiuk@gmail.com*

Diabetes has been a significant social problem, since it leads both to disability and mortality. The experiment involved 32 sexually mature nonlinear males of white rats. Experimental groups of animals were administered a single streptozotocin dose of 70 mg/kg intraperitoneally and NADP — 30 mg/kg. The animals in the experimental groups were slaughtered and studied on the 11th, 21st and 31st days after streptozotocin administration. The studies have shown that, along with the development of proteinuria, kidney damage is manifested by the primary increase in glomerular filtration rate and changes in diuresis in experimental animals.

**Conclusion.** The primary possible mechanisms of the development of diabetic nephropathy are the disorders in glycosylation processes, overload of functioning nephrons with protein, and increasing energy expenditure in the proximal and distal parts of the nephron.

**Key words:** *diabetes mellitus, nephropathy, hyperfiltration, streptozotocin, diuresis.*

### Introduction

At present, about 382 million people with diabetes mellitus (DM) live in the world. According to domestic and foreign scientists, without unified and coordinated measures to overcome the epidemic of this disease, their number will reach 592 million by 2035. According to Lyubov Sokolova — Head of the Department of Diabetes of the State Institution “V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine” DM stands third in Ukraine after cardiovascular and oncological diseases [1].

Despite the large number of papers dealing with the study of types 1 and 2 diabetes mellitus (DM), the etiology and pathogenesis of its development have not been definitely determined yet. The severity of this disease is due, above all, to the gravity and progress of its complications. The incidence of certain complications of DM depends on the compensation of the disease and its duration. But some complications of diabetes can be diagnosed both

at the beginning of this disease and during its long course [5, 8]. Among the typical complications of diabetes mellitus is vascular damage, which manifests itself through a variety of micro- and macroangiopathies. Among the prognostically unfavorable complications of diabetes is diabetic nephropathy (DN). DN leads to proteinuria and, afterwards, to a reduced glomerular filtration rate (GFR) with a gradual development of chronic kidney disease [7, 9].

The incidence of DN varies from 6 to 40 % or more, depending on the duration of the disease, the adequacy of treatment, and the degree of compensation for this ailment [10, 11].

The leading factors in the pathogenesis of DN development are metabolic and hemodynamic disorders. In the case of DN all cellular elements of the kidney are affected: glomerular endothelium, mesangial cells, podocytes and epithelium of the renal tubules. The main provocative factor in diabetes is hyperglycemia, which causes a



disruption of metabolic processes and leads to accumulation of components of the extracellular matrix and subsequent fibrosis.

The degree of damage to the tubules depends on such factors as high levels of glucose and the content of glycosylation end products, as well as a large amount of protein that is filtered through the glomerular capillary barrier [7, 10].

To study the pathophysiological mechanisms of the onset and progression of DN, scientists use appropriate experimental models that accurately reproduce the natural course of this vascular complication of diabetes in people. Streptozotocin-induced diabetes mellitus (STZ) is commonly used among non-genetic models of diabetes [3, 4]. It is an antibiotic with oncostatic action that selectively penetrates into pancreatic beta cells using a GLUT-2 carrier and causes a shortage of NAD + co-factor reserve and later of energy substrates as ATP, which inevitably leads to beta-cell necrosis. This process is enhanced by the activation of free radical oxidation associated with the generation of peroxynitrite from the excess of nitric oxide produced by the nitroso group of STZ. [3, 4].

### Objective

To identify the features of disorders in the values of the excretory renal function in the early stages of the development of experimental streptozotocin-induced diabetes mellitus while administering NADP.

### Materials and methods

The study involved 32 sexually mature nonlinear males of white rats, weighing from 0.17 to 0.20 kg. The animals were divided into four groups. The first group (I) was a control one ( $n = 9$ ), whose animals were on the standard feeding, lighting and maintenance. The experimental groups of animals (II- $n = 8$ ; III- $n = 8$  and IV- $n = 7$ ) were administered streptozotocin (Sigma, USA) at a single dose of 70 mg / kg intraperitoneally [2,6]. The animals of the 2nd group were slaughtered and studied 11 days after the

administration of streptozotocin, the values in the animals of the 3rd group were examined after 21 days, IV — after 31 days, respectively. The experiment involved the animals whose glycemic level exceeded 10 mmol/l. The rats of the experimental groups were administered a NADP solution intraperitoneally at a dose of 30 mg/kg of body weight on isotonic sodium chloride solution.

In order to investigate the necessary values, the slaughter of animals was carried out under a light etheric anesthesia following the provisions of the EU Directive No. 609 (1986) and the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 of September 23, 2009 "On Measures for the Further Improvement of Organizational Norms of Work with the Use of Experimental Animals". To evaluate the function of the vascular-glomerular apparatus of the kidney, the animals were loaded with water with 5 % of the body weight, and the urine was collected for 2 hours. The probability of difference of values was determined using the Student t-criteria. In the tables, the values of probability ("p") are given only for probable ( $p = 0.05$  or less) differences of the studied values.

### Results and discussion

As one can see from the table data, NADP administration does not significantly affect the excretory renal function values. For instance, the diuresis of experimental animals on the 11th day of the experiment was 38.3 % lower than that of the control group of animals. Moreover, there were no significant differences between the values in the intact rats and those in the experimental groups on the 21<sup>st</sup> and 31<sup>st</sup> days of the experiment. Changes in diuresis may be associated with disorders in both glomerular filtration and tubular reabsorption.

While studying the state of these processes, we determined that on the 11th day the glomerular filtration does not decrease, as it is described in many clinical studies on diabetes, but, on the contrary, significantly increases by more than twice. Moreover, on the 31<sup>st</sup> day of the experiment this

value exceeds the control ones by 228,4 %. An increase in GFR indicates the effective excretion of nitrogen metabolites from the body (in this case it is creatinine). Concentration of creatinine in the urine is increasing over the entire period of observation.

It should be noted that the decrease in diuresis on the 11th day of the experiment can be explained by the fact that in the extracellular fluid osmolality increases, as a result of an increase in glucose concentration, simultaneously with an increase in the content of sodium. Hyperosmolarity stimulates the increase of vasopressin secretion, which, due to the growth of water reabsorption in the collecting tubes, reduces water diuresis. The subsequent restoration of the level of diuresis in animals from the experimental groups can be related to the effect of the NADP.

The growth of glomerular filtration rate leads to an increase in the loss of protein with the urine. In general, proteinuria is known to indicate kidney involvement in the pathological process (increased filtration and reduced reabsorption), but in these studies, increased protein excretion was found during the observation period. Moreover, while on the 11th day of the experiment the increase in protein excretion was only recorded when calculated for 2 hours of diuresis, on the 21st and the 31st day of the year this value increased reliably both in the calculation for 2 hours and with its standardization for the GF (table). In general, protein excretion on the 11th day of the experiment exceeds by 31.3 % the findings in the intact animals, it increases by 1.8 times on the

21st day ( $p < 0.001$ ) compared with the control ones, and by 2, 8 times on the 31st day ( $p < 0.001$ ).

It can not be excluded that proteinuria is indeed one of the signs of renal dysfunction, but the leading mechanism is probably the further overload of the nephron with filtered protein, which, with restriction of reabsorption in the proximal tubule, leads to its loss of urine.

### Conclusion

The obtained results give grounds to assume that the administration of NADP does not lead to either an obvious or a hidden reduction of the number of functionally active renal glomeruli in the initial period of diabetes development. Administration of NADP to the animals with experimental DM only partially improves the values of the excretory renal function. Probable disorders in the processes of glycosylation, overload of functioning nephrons with protein and increasing energy expenditure in the proximal and distal parts of the nephron lead to kidney damage and subsequent development of diabetic nephropathy.

### Prospects of further research

Taking into account these findings,

Table

Changes in some values of the renal excretory function in rats with streptozotocin-induced diabetes mellitus and NADP administration

Value	Control, <i>n</i> = 9	Streptozotocin-induced DM+NADP		
		11 <sup>th</sup> day, <i>n</i> = 8	21 <sup>st</sup> day, <i>n</i> = 8	31 <sup>st</sup> day, <i>n</i> = 7
Diuresis, ml/2 h	4,23 ± 0,21	2,61 ± 0,21 $p < 0,01$	4,59 ± 0,42	4,34 ± 0,39
Concentration of creatinine in urine, mmol/l	0,68 ± 0,03	1,86 ± 0,37 $p < 0,01$	1,43 ± 0,27 $p < 0,01$	1,08 ± 0,13 $p < 0,05$
Concentration Index of Endogenous Creatinine, St.U.	22,12 ± 0,65	38,41 ± 9,55 $p < 0,05$	48,41 ± 10,58 $p < 0,01$	24,74 ± 5,49
Glomerular Filtration Rate, $\mu$ l/min	412,82 ± 26,78	810,84 ± 93,33 $p < 0,001$	819,83 ± 50,25 $p < 0,001$	942,73 ± 284,16 $p < 0,001$
Extract of protein, mg/2 h	0,118 ± 0,014	0,155 ± 0,021 $p < 0,05$	0,223 ± 0,101 $p < 0,001$	0,334 ± 0,035 $p < 0,001$
Extract of protein, mg/100 $\mu$ l of GF	0,029 ± 0,003	0,026 ± 0,006	0,046 ± 0,006 $p < 0,05$	0,052 ± 0,052 $p < 0,001$

Note. *n* — number of animals in the group; *p* — probability of difference between the experimental and the control groups of animals, GF — glomerular filtrate.

further elucidation of renal function changes with the administration of NADP in the early stages of the experimental DM development will be relevant in order to find the ways to prevent DN.

#### References/Литература

1. Tkachenko VI Analysis of prevalence and incidence of diabetes mellitus among the world population and Ukraine for 2003-2013. *Drugs of Ukraine*. 2014; 4 (21): 55-59. / Ткаченко ВІ. Аналіз поширеності та захворюваності на цукровий діабет серед населення світу та України за 2003-2013 рр. *Ліки України*. 2014; 4 (21): 55-59.
2. Bequer L, Gymez T, Molina JL. Streptozotocin diabetogenic action in an experimental neonatal induction model. *Biomedica*. 2016; 36 (2): 230-8.
3. Bruna BN, Luis HC. The role of progranulin in diabetes and kidney disease. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2015; 7: 117-25.
4. Boonloh K, Lee ES, Kim, Hong M, Kwon MH, Kim YM, Pannangpetch P. Rice bran protein hydrolysates attenuate diabetic nephropathy in diabetic animal model. *European journal of nutrition*. 2016; 1-12. DOI: 10.1007/s00394-016-1366-y.
5. El Din UAAS, Salem MM, Abdulazim DO. Diabetic nephropathy: Time to withhold development and progression A review. *Journal of advanced research*. 2017; 8 (4): 363-73. doi: 10.1016/j.jare.2017.04.004.
6. Herrera GA, Turbat-Herrera EA, Teng J. Animal Models of Light Chain Deposition Disease Provide a Better Understanding of Nodular Glomerulosclerosis. *Nephron*. 2016; 132 (2): 119-36.
7. Liu X, Mo Y, Gong J. Puerarin ameliorates cognitive deficits in streptozotocin-induced diabetic rats. *Metab. Brain Dis.* 2016; 31 (2): 417-23.
8. Mohammad S, Basel M, Abozor L, Khalid H, Zawawi G. The relationship between periapical lesions and the serum levels of glycosylated hemoglobin and C-reactive protein in type 2 diabetic patients. *Saudi Med. J.* 2017; 1 (38): 36-40.
9. Mora-Fernández C, Domínguez-Pimentel V, de Fuentes MM, Gyrriz JL, Martínez-Castelao A, Navarro-González JF. Diabetic kidney disease: from physiology to therapeutics. *J Physiol*. 2014; 592 (18): 3997-4012. doi: 10.1113/

jphysiol.2014.272328.

10. Romero MJ, Lucas R, Dou H. Role of growth hormone-releasing hormone in dyslipidemia associated with experimental type 1 diabetes. *Proc. Natl. Acad Sci USA* 2016; 113 (7): 1895-1900.
11. Sen Zh, Dongjie W, Nina X. Nicousamide protects kidney podocyte by inhibiting the TGFβ receptor II phosphorylation and AGE-RAGE signaling. *Am. J. Transl. Res.* 2017; 9 (1): 115-25.

#### Резюме

ВПЛИВ НАДФ НА ОКРЕМІ ПОКАЗНИКИ ЕКСКРЕТОРНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК ПРИ СТРЕПТОЗОТОЦИН-ІНДУКОВАНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ У ЩУРІВ

Грицюк М.І.

Цукровий діабет залишається значною соціальною проблемою, оскільки веде не лише до втрати працездатності, а й до інвалідизації та летальних наслідків. Експеримент проведено на 32 статевозрілих нелінійних самцях білих щурів. Дослідним групам тварин одноразово внутрішньоочеревинно вводили стрептозоточин у дозі 70 мг/кг, НАДФ — 30 мг/кг. У дослідних групах тварин забили та відповідні дослідження проводили через 11 діб після уведення стрептозоточину, через 21 та 31 добу відповідно. Проведені дослідження показали, що поряд із розвитком протеїнурії ураження нирок проявляється первинним зростанням швидкості клубочкової фільтрації та змінами діурезу дослідних тварин.

#### Висновок.

Первинними можливими механізмами розвитку діабетичної нефропатії є порушення процесів глікозилювання, перевантаження функціонуючих нефронів білком і зростаючі енерговитрати в проксимальному і дистальному відділах нефрону.

**Ключові слова:** цукровий діабет, нефропатія, гіперфільтрація, стрептозоточин, діурез.

**Резюме**

**ВЛИЯНИЕ НАДФ НА ОТДЕЛЬНЫЕ  
ПОКАЗАТЕЛИ ЭКСКРЕТОРНОЙ  
ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПРИ  
СТРЕПТОЗОТОЦИН-  
ИНДУЦИРОВАННОМ САХАРНОМ  
ДИАБЕТЕ У КРЫС**

*Грицюк М.И.*

Сахарный диабет остается значительной социальной проблемой, поскольку ведет не только к потере работоспособности, но и к инвалидизации и летальным исходам. Эксперимент проведен на 32 половозрелых нелинейных самцах белых крыс. Экспериментальным группам животных однократно внутрибрюшинно вводили стрептозоточин в дозе 70 мг/кг, НАДФ — 30 мг/кг. В опытных группах убой животных и соответствующие исследования проводили через 11 суток после введения стрептозоточина, через

21 и 31 сутки соответственно. Проведенные исследования показали, что, наряду с развитием протеинурии, поражения почек проявляются первичным ростом скорости клубочковой фильтрации и изменениями диуреза опытных животных.

**Вывод.** Первичными возможными механизмами развития диабетической нефропатии является нарушение процессов гликозилирования, перегрузки функционирующих нефронов белком и растущие энергозатраты в проксимальном и дистальном отделах нефрона.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, нефропатия, гиперфильтрация, стрептозоточин, диурез.

*Впервые поступила в редакцию 17.11.2017 г.  
Рекомендована к печати на заседании  
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616.71-007.234-076:616.61-036

**РОЛЬ ОСТЕОПРОТЕГЕРИНУ В МЕХАНИЗМАХ РОЗВИТКУ  
ВТОРИННОГО ОСТЕОПОРОЗУ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ  
ПАРОДОНТИТУ**

*Черемісіна В.Ф.*

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

В молекулярних механізмах формування остеопорозу ключову роль відіграє остеопротегерин (ОПГ), сироватковий рівень якого зростає із прогресуванням захворювання. Був досліджений взаємозв'язок між рівнем остеопротегерину й антагоніста рецептора інтерлейкіну-1 у механізмах розвитку вторинного остеопорозу при моделюванні пародонтиту. Виявлено збільшення вмісту ОПГ у сироватці крові тварин у групі із пародонтитом, що можна розглядати як компенсаторну реакцію на підвищення активності остеокластів, а також як Т-клітинну імунну відповідь на запалення. Кореляції рівнів цитокінів у тварин інтактної та експериментальної груп свідчать про те, що є взаємозв'язок у системі регуляції ремоделювання кісткової тканини.

Характер зміни рівнів ІЛ-1РА і остеопротегерину має зворотню спрямованість процесів, що дозволяє припустити існування механізму зворотнього негативного зв'язку між порушеннями кісткового метаболізму й запальним процесом в пародонті, що реалізується у вигляді міжклітинних медіаторів.

Остеопротегерин відіграє значну роль не тільки у процесах ремоделювання кістки, але й у розвитку запального процесу в пародонті.

**Ключові слова:** остеопротегерин, остеопороз

### Вступ

Проблема дефіциту кісткової маси та розвитку остеопорозу в структурі захворюваності посідає дуже важливе місце. При цьому в основі патогенезу остеопорозу як системної метаболічної патології може бути декілька видів первинних захворювань.

Порушення мінерального та кісткового метаболізму характеризуються дисбалансом процесів ремоделювання кісткової тканини вже на ранніх етапах розвитку захворювань [5, 6, 7]. Ці процеси регулюються багатьма з медіаторів імунних клітин, у тому числі цитокінами й факторами росту. Як основні сигнальні механізми, що контролюють резорбцію кістки у фізіологічних і патологічних умовах, розглядається система ОПГ — RANKL — RANK. Остеопротегерин (ОПГ) є членом надсімейства TNF-рецептора й функціонує як інгібітор кісткової резорбції, зв'язуючись з RANKL (лігандом активатора рецептора ядерного фактора транскрипції каппа В NF-κB), тим самим блокуючи взаємодію між RANKL і RANK на поверхні преостеокластів [11].

Недавні дослідження показали, що сироваткові рівні ОПГ збільшуються із прогресуванням різноманітних патологічних станів [7] і негативно корелюють з мінеральною щільністю кісткової тканини [8]. Тому, цілком вірогідно припустити, що ОПГ відіграє потенційну роль в порушеннях мінеральної щільності кістки при захворюваннях тканин пародонту.

Важливу роль у метаболізмі кісткової тканини відіграє рецепторний антагоніст інтерлейкіну-1 (ІЛ-1 RA), який є одним з найважливіших протизапальних факторів. ІЛ-1 RA блокує клітинний рецептор, специфічний для ІЛ-1β та ІЛ-1α, тим самим регулюючи активність потужного цитокіна запалення — ІЛ-1. Таким чином, оптимальний баланс співвідношення ІЛ-1 RA та ІЛ-1 забезпечує адекватну реакцію організму у відповідь на пошкодження, а його зміна неминуче призводить до порушення фун-

кціонування цитокінової мережі, а, отже, й імунної системи в цілому.

**Мета дослідження** — вивчити взаємозв'язок між рівнем остеопротегерину й антагоніста рецептора інтерлейкіну-1 у механізмах розвитку вторинного остеопорозу при пародонтиті.

### Матеріали та методи дослідження

Експериментальне дослідження проведено в 2 групах (по 20 тварин) білих нелінійних щурах-самцях масою  $240,0 \pm 20,0$  г. Тварини були розподілені на дві групи: 1 — група контролю (інтактні тварини), 2 — група тварин з моделлю пародонтиту. Пародонтит викликали за методом [3].

Порушення ремоделювання кісткової тканини контролювали за допомогою прямого вимірювання щільності кістки, яку розраховували як відношення маси кістки (г) до об'єму даної кістки ( $\text{см}^3$ ) [4]. Об'єм кістки розміром  $0,541,0$  см — гребінь ячеювального краю нижньої щелепи визначали за об'ємом витісненої рідини.

Кров для дослідження тварин брали із серця.

Дослідження цитокінового профілю проводили через 5 і 10 днів експерименту методом імуноферментного аналізу в сироватці крові. Визначення рівня антагоніста рецептора інтерлейкіну-1 здійснювали за допомогою набору Вектор-Бест (Росія, Новосибірськ). Визначення рівня остеопротегерину проводили із застосуванням набору (eBioscience, Австрія).

Експериментальні маніпуляції здійснювали у відповідності з принципами Європейської конвенції про захист хребетних тварин (Страсбург, 1986), «Загальними принципами експериментів на тваринах», схваленими І Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) та вимогами «Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах» (2012) [2].

Математична обробка результатів була проведена із застосуванням пакета

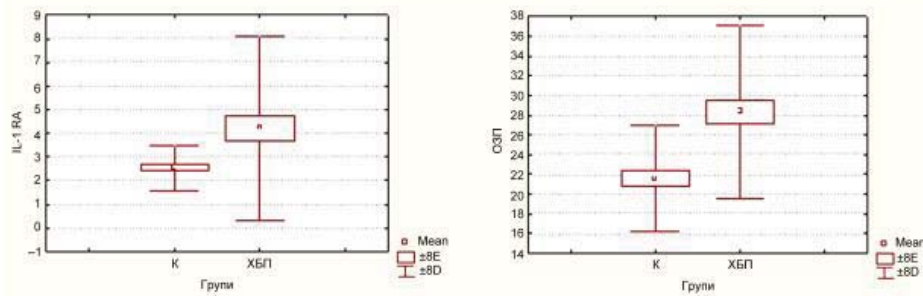


Рис. 1. Рівні цитокінів у контрольній та експериментальній групах

статистичного аналізу Statistica 8.0. Відмінності між порівнюваними показниками вважали достовірними, якщо значення вірогідності було більшим чи дорівнювало 95 % ( $p < 0,05$ ) [1].

### Результати та їх обговорення

При дослідженні щільності кістки гребеня ячеювого краю нижньої щелепи було відзначено його достовірне зниження в групі тварин з моделлю пародонтиту ( $1,43 \pm 0,04$  г/см<sup>3</sup>) порівняно з контрольною групою ( $1,62 \pm 0,04$  г/см<sup>3</sup>), що підтверджує порушення ремоделювання кістки в цій групі.

Як видно з рис. 1, у тварин з пародонтитом показник вмісту в крові цитокіну ІЛ-1 РА ( $4,2 \pm 0,61$  пг/мл) був достовірно вищим, ніж у інтактних тварин ( $2,5 \pm 0,13$  пг/мл) ( $p < 0,05$ ). Рівень ОПГ ( $28,3 \pm 1,22$  пг/мл) був достовірно вищим за показники тварин з контрольної групи ( $21,6 \pm 0,76$  пг/мл). Вміст ІЛ-1 РА підвищувався на 66 %, ОПГ — на 31 %. Найбільш значним було збільшення вмісту протизапального цитокіну ІЛ-1 РА, який синтезується для запобігання запальним реакціям, зумовленим ІЛ-1.

При проведенні кореляційного аналізу було виявлено, що рівень ІЛ-1 РА негативно корелював з рівнем ОПГ у контрольній групі й у групі щурів з пародонтитом, однак кореляція в контрольній групі не була значущою (табл. ).

Аналізуючи результати, можна припустити, що підвищення рівня ОПГ є гомеостатична відповідь на запалення при пародонтиті й, таким чином, регулює

рівень кісткової маси. Крім того, підвищення рівня ОПГ у групі щурів з пародонтитом може свідчити про активацію Т-клітин. Ці припущення підтверджуються дослідженнями ряду авторів, які надали докази зв'язку між ОПГ і кістковими порушеннями за умов хронічного запалення [9, 10, 11].

Таким чином, збільшення вмісту ОПГ у сироватці крові тварин у групі із пародонтитом можна розглядати як компенсаторну реакцію на підвищення активності остеокластів, а також як Т-клітинну імунну відповідь на запалення, що також підтверджується негативною кореляцією рівня ОПГ з рівнем протизапального цитокіну ІЛ-1 РА.

### Висновки

1. Кореляції рівнів цитокінів у тварин інтактно́ї та експериментальної груп свідчать про те, що є взаємозв'язок у системі регуляції ремоделювання кісткової тканини.
2. Характер зміни рівнів ІЛ-1РА і остеопротегерину має зворотню спрямованість процесів, що дозволяє припустити існування механізму зворотнього негативного зв'язку між порушеннями кісткового метаболізму й запальним процесом в пародонті, що реалізується у вигляді міжклітинних медіаторів.
3. Остеопротегерин відіграє значну роль не тільки у процесах ремоделювання кістки, але й у розвитку запального процесу в пародонті.

**Література**

1. Гублер Е. В. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях / Е. В. Гублер, А. А. Генкин. — Л.: Медицина, 1973. — 141 с.
2. Общие этические принципы экспериментов на животных: материалы I Национального конгресса по биоэтике, 2001. — К.: НАНУ. — 16 с.
3. Пешкова Л. В. Спонтанное поражение тканей пародонта у крыс в условиях вивария, как модель пародонтита / Л. В. Пешкова // Вісник стоматології. — 1997. — № 2. — С. 163–168.
4. Подковкин В.Г., Иванов Д.Г., Иванов Г.А. Влияние постоянного магнитного поля на состояние костной ткани крыс с повышенным уровнем резорбции // Успехи современного естествознания. — 2008. — №7. — С. 13–16.
5. Gal-Moscovici A., Sprague S.M. Bone health in chronic kidney disease mineral and bone disease // Adv. Chronic Kidney Dis. — 2007. — 14 (1). — P. 27–36.
6. Lewis R. Mineral and bone disorders in chronic kidney disease: new insights into mechanism and management // Ann Clin Biochem. — 2012. — 49 (5). — P. 432–440.
7. Ford M.L., Smith E.R., Tomlinson L.A et al. FGF-23 and osteoprotegerin are independently associated with myocardial damage in chronic kidney disease stages 3 and 4. Another link between chronic kidney disease-mineral bone disorder and the heart // Nephrol Dial Transplant. — 2012. — 27 (2). — P. 727–733.
8. Jiang J.Q., Lin S., Xu P.C. et al. Serum osteoprotegerin measurement for early diagnosis of chronic kidney disease mineral and bone disorder // Nephrology (Carlton). — 2011. — 16 (6). — P. 588–594.
9. Kazama J.J., Shigematsu T., Yano K. et al. Increased circulating levels of osteoclastogenesis inhibitory factor (osteoprotegerin) in patients with chronic renal failure // Am J Kidney Dis. — 2002. — 39 (3). — P. 525–532.
10. Moschen A.R., Kaser A, Enrich B. et al. The RANKL/OPG system is activated in inflammatory bowel disease and relates to the state of bone loss // Gut. — 2005. — 54. — P. 479–487.
11. Nascimento M.M., Hayashi S.Y., Riella M.C. et al. Elevated levels of plasma osteoprotegerin are associated with all-cause mortality risk and atherosclerosis in patients with stages 3 to 5 chronic kidney disease // Braz J Med Biol Res. — 2014. — 22. — P. 1–8.

**References**

1. Gubler, EV, Application of statistics nonparametric criteria in biomedical research / EV Gubler, AA Genkin. — L.: Medicine, 1973. — 141 p.
2. General ethical principles of animal experiments: materials of the First National Congress on Bioethics, 2001. — K.: NASU. — 16 c.
3. Peshkova LV Spontaneous damage of periodontal tissues in rats under vivarium conditions as a model of periodontitis / LV Peshkova // News of stomatology. — 1997. — No. 2. — P. 163-168.
4. Podkovkin VG, Ivanov DG, Ivanov G.A. Influence of a constant magnetic field on the state of bone tissue of rats with an increased level of resorption // Progresses of modern natural science. — 2008. — №7. — P. 13-16.
5. Gal-Moscovici A, Sprague S.M. Bone health in chronic kidney disease mineral and bone disease // Adv. Chronic Kidney Dis. — 2007. — 14 (1). — P. 27–36.
6. Lewis R. Mineral and bone disorders in chronic kidney disease: new insights into mechanism and management // Ann Clin Biochem. — 2012. — 49 (5). — P. 432–440.
7. Ford M.L., Smith E.R., Tomlinson L.A et al. FGF-23 and osteoprotegerin are independently associated with myocardial damage in chronic kidney disease stages 3 and 4. Another link between chronic kidney disease-mineral bone disorder and the heart // Nephrol Dial Transplant. — 2012. — 27 (2). — P. 727–733.
8. Jiang J.Q., Lin S., Xu P.C. et al. Serum osteoprotegerin measurement for early diagnosis of chronic kidney disease mineral and bone disorder // Nephrology (Carlton). — 2011. — 16 (6). — P. 588–594.
9. Kazama J.J., Shigematsu T., Yano K. et al. Increased circulating levels of osteoclastogenesis inhibitory factor (osteoprotegerin) in patients with chronic renal failure // Am J Kidney Dis. — 2002. — 39 (3). — P. 525–532.
10. Moschen A.R., Kaser A, Enrich B. et al. The RANKL/OPG system is activated in inflammatory bowel disease and relates to

the state of bone loss // Gut. — 2005. — 54. — P. 479–487.

11. Nascimento M.M., Hayashi S.Y., Riella M.C. et al. Elevated levels of plasma osteoprotegerin are associated with all-cause mortality risk and atherosclerosis in patients with stages 3 to 5 chronic kidney disease // Braz J Med Biol Res. — 2014. — 22. — P. 1–8.

### Резюме

#### РОЛЬ ОСТЕОПРОТЕГЕРИНА В МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ ВТОРИЧНОГО ОСТЕОПОРОЗА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ПАРОДОНТИТА

*Черемисина В.Ф.*

В молекулярных механизмах формирования остеопороза ключевую роль играет остеопротегерин (ОПГ), сывороточный уровень которого возрастает с прогрессированием заболевания. Была исследована взаимосвязь между уровнем остеопротегерина и антагониста рецептора интерлейкина-1 в механизмах развития вторичного остеопороза при моделировании пародонтита. Выявлено увеличение содержания ОПГ в сыворотке крови животных в группе с пародонтитом, что можно рассматривать как компенсаторную реакцию на повышение активности остеокластов, а также как Т-клеточный иммунный ответ на воспаление. Корреляции уровней цитокинов у животных интактной и экспериментальной групп свидетельствуют о том, что существует взаимосвязь в системе регуляции ремоделирования костной ткани.

Характер изменения уровней ИЛ-1РА и остеопротегерина имеет обратную направленность процессов, что позволяет предположить существование механизма обратной отрицательной связи между нарушениями костного метаболизма и воспалительным процессом в пародонте, что реализуется в виде межклеточных медиаторов.

Остеопротегерин играет значительную роль не только в процессах ремоделирования кости, но и в развитии воспалительного процесса в пародонте.

**Ключевые слова:** *остеопротегерин, цитокины, ремоделирование костной ткани, пародонтит.*

### Summary

#### ROLE OF OSTEOPROTEGERIN IN THE MECHANISMS OF SECONDARY OSTEOPOROSIS IN MODELING OF PERIODONTITIS

*Cheremisina V.F.*

In the molecular mechanisms of the formation of osteoporosis, a key role is played by osteoprotegerin (OPG), the serum level of which increases with the progression of disease. The relationship between the level of osteoprotegerin and interleukin-1 receptor antagonist in the mechanisms of secondary osteoporosis in the modeling of periodontitis was investigated. An increase in the content of OPG in the blood serum of animals in the group with periodontitis was revealed, which can be considered as a compensatory response to an increase in osteoclast activity, and also as a T-cell immune response to inflammation. Correlation of cytokine levels in animals of intact and experimental groups indicates that there is a correlation in the system of bone remodeling regulation.

The nature of the changes in the levels of IL-1RA and osteoprotegerin has the inverse direction of the processes, suggesting the existence of a mechanism of reverse negative connection between disorders of bone metabolism and the inflammatory process in the periodontium, which is realized as an intercellular mediator.

Osteoprotegerin plays a significant role not only in bone remodeling processes, but also in the development of inflammation in the periodontal disease.

**Key words:** *osteoprotegerin, cytokines, bone tissue remodeling, periodontitis.*

*Впервые поступила в редакцию 29.11.2017 г.  
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*



УДК 615.322: 543.2

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН В ЕКСТРАКТАХ ПЛОДІВ *CITRULLUS COLOCYNTHIS*

Смаглюк А. А., Кобернік А. О.

Одеський національний університет імені І.І.Мечникова  
kobernikalena11@gmail.com

В результаті проведених досліджень визначено кількісний вміст ряду біологічно активних речовин в екстрактах плодів *Citrullus colocynthis*.

**Ключові слова:** фітохімічний аналіз, біологічно активні речовини, флавоноїди

### Вступ

В розвинутих країнах світу зростає впровадження ліків рослинного походження в клінічну практику, як один із шляхів вдосконалення лікувального процесу, що обіцяє значні успіхи в збереженні здоров'я населення. Лікарські рослини є основним джерелом отримання величезної кількості біологічно активних сполук, частина з яких може бути використана при лікуванні процесу запалення. На сьогодні лише невелика частина цих сполук встановлена і вивчена [1].

Колонцит — *Citrullus colocynthis*, лікарська рослина з родини Гарбузові (*Cucurbitaceae*), — багаторічна трав'яниста рослина, поширена в африканських та арабських країнах, а також Індії і країнах Середземномор'я. Рослинну сировину *Citrullus colocynthis* застосовують як протидіабетичний, послаблювальний, інсектицидний засіб, як антидот у разі укусів змій, у терапії едеми, бактеріальної інфекції, раку. У народній медицині *Citrullus colocynthis* відомий також як протиревматичний та антигельмінтний засіб. Листя колоцинту ефективні при мігрені та невралгії, а корені — при жовтяниці, фурункулах та пустулах. Екстракти колоцинту виявляють антибактеріальну, фунгіцидну, протизапальну та антиоксидантну активність [2, 3].

Широкий спектр фармакологічної активності *Citrullus colocynthis* обумовлений хімічним складом рослинної сировини.

Наприклад, насіння *Citrullus*

*colocynthis* багате на жирні кислоти, поліфенольні сполуки, каротиноїди, амінокислоти, вітаміни, мінерали [4].

В плодах і наземних частинах *Citrullus colocynthis* були знайдені флавоноїди С-глюкозиди, сапоніни, білки та редуруючі сахара, в спиртовому екстракті ідентифіковано алкалоїди, флавоноїди, глікозиди. Одними з головних хімічних сполук, що обумовлюють різносторонню фармакологічну активність є група кукурбітацинів [5].

Таким чином, *Citrullus colocynthis* є потенційною рослинною сировиною для виділення як окремих класів біологічно-активних сполук, так і сумарних екстрактів, які проявляють різні фармакологічні властивості та можуть використовуватись для розширення арсеналу фітопрепаратів сучасної медицини.

**Метою роботи було вивчення кількісного вмісту деяких груп БАР в екстрактах плодів *Citrullus colocynthis*.**

### Матеріали та методи дослідження

Для аналізу використовували сухі плоди *Citrullus colocynthis*, сировина була вирощена в Ірані.

Виділення вільних органічних кислот та аскорбінової кислоти із досліджуваної сировини проводили шляхом водної екстракції за різних температурних умов (холодна та гаряча). Для визначення оптимального часу екстракції вільних органічних кислот, нами було відібрано аліквоти для проведення аналізу після 0,5; 1; 1,5; 2 і 3-годинної екстракції. Кількісний вміст вільних органічних кислот визначали тит-

риметричним методом. Відбирали 10 мл витяжки, поміщали в колбу місткістю 200 мл, додавали 100 мл свіжокип'яченої води, 6 крапель 1 % спиртового розчину фенолфталеїну, 12 крапель 0,1 % спиртового розчину метиленового синього і титрували розчином NaOH (0,01 моль/л) до переходу від зеленувато-голубого до лілового забарвлення. Паралельно проводили контрольний дослід. Вміст суми вільних органічних кислот в перерахунку на яблучну кислоту в абсолютно сухій сировині в відсотках (X) розраховували за формулою:

$$X = \frac{(V_0 - V_k) \cdot K \cdot 0,00067 \cdot 250 \cdot 100 \cdot 100}{10 \cdot a \cdot (100 - W)}$$

де 0,00067 — кількість яблучної кислоти, що відповідає 1 мл розчину NaOH (0,01 моль/л), в грамах;  $V_0$  — об'єм розчину NaOH (0,01 моль/л), який було використано для титрування дослідних проб, в мл;  $V_k$  — об'єм розчину NaOH (0,01 моль/л), який було використано для титрування контрольних проб, в мл;  $a$  — маса сировини в грамах;  $W$  — втрата в масі при висушуванні сировини в відсотках [6].

Вміст аскорбінової кислоти визначали методом комплексометричного титрування. Відбирали 5 мл витяжки, поміщали в колбу для титрування місткістю 100 мл, додавали 5 мл 2 % розчину соляної кислоти, 50 мл води очищеної і титрували свіжоприготовленим 0,001М розчином 2,6-дихлорфеноліндофеноляту натрію до появи слабко-рожевого забарвлення, стійкого протягом 60 секунд. Вміст аскорбінової кислоти в абсолютно сухій речовині в відсотках розраховували за формулою:

$$X = \frac{V \cdot K \cdot 0,000088 \cdot 250 \cdot 100 \cdot 100}{m \cdot a \cdot (100 - W)}$$

де 0,000088 — кількість аскорбінової кислоти, що відповідає 1 мл розчину 2,6-дихлорфеноліндофеноляту натрію (0,001моль/л), в грамах;  $V$  — об'єм розчину 2,6-дихлорфеноліндофеноляту натрію (0,001 моль/л), який було використано для титрування, в мл;  $a$  — аліквота зразка екстракту;  $m$  — наважка сировини (г), що була взята для екстрагування;  $W$  — втрата

в масі при висушуванні сировини в відсотках [6].

Визначення вмісту гідроксикоричних кислот та каротиноїдів в спиртовому екстракті пульпи плодів *C. colocynthis* здійснювали спектрофотометрично. Екстракцію проводили зі зворотним холодильником 70 % етиловим спиртом. Близько 0,5г (точна наважка) сировини, подрібненої до розміру частинок, що проходять крізь сито з отворами діаметром 1 мм, поміщали в плоскодонну колбу зі шліфом місткістю 100 мл і екстрагували 50 мл 70 % етилового спирту протягом 30 хв. Після охолодження витяжку декантували і фільтрували через паперовий фільтр в мірну колбу місткістю 100мл. Залишок в колбі заливали 50 мл 70 % етилового спирту і екстрагували ще раз протягом 30 хв. Витяжки зливали разом та в мірній колбі доводили 70 % етиловим спиртом до мітки (розчин А). 2 мл розчину А переносили в мірну колбу місткістю 25 мл і доводили об'єм 95 % етиловим спиртом до мітки (розчин Б). Оптичну густину отриманого розчину вимірювали на спектрофотометрі КФК-3 при довжині хвилі 328 і 442 нм. Розчином порівняння слугував 95 % спирт. Вміст гідроксикоричних кислот (в перерахунку на хлорогенову кислоту), каротиноїдів (в перерахунку на віолоксантин) в відсотках в перерахунку на абсолютно суху сировину обчислювали за формулами (1) і (2), відповідно [7].

$$X = \frac{A \cdot W_1 \cdot W_2 \cdot 100\% \cdot 100\%}{m \cdot E_{1cm}^{1\%} \cdot 100 \cdot V_a \cdot (100\% - B\%)} = \frac{A \cdot 100 \cdot 25 \cdot 100 \cdot 100}{m \cdot 507 \cdot 100 \cdot 2 \cdot (100 - B)} \quad (1)$$

$$X = \frac{A \cdot W_1 \cdot W_2 \cdot 100\% \cdot 100\%}{m \cdot E_{1cm}^{1\%} \cdot 100 \cdot V_a \cdot (100\% - B\%)} = \frac{A \cdot 100 \cdot 25 \cdot 100 \cdot 100}{m \cdot 2500 \cdot 100 \cdot 2 \cdot (100 - B)} \quad (2)$$

де А — оптична густина розчину Б в відповідному максимумі поглинання;

m — маса сировини, г;

В — втрата в масі при висушуванні сировини, %;

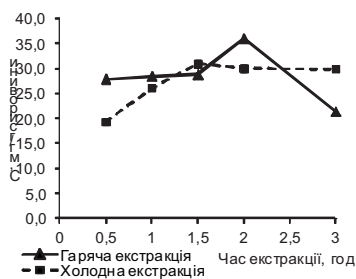
$E_{1\text{см}}^{1\%}$  — питомий показник поглинання, відповідно 507 для хлорогенової кислоти при 328 нм і 2500 для віолоксантину при 442 нм;

$W_1$  і  $W_2$  — об'єми мірних колб, використаних для розведення, мл;

$V_a$  — об'єм аліквоти, взятої для аналізу, мл.

Для визначення сумарного вмісту флавоноїдів 1г подрібненої сировини поміщали в колбу зі шліфом місткістю 150 мл, додавали 30 мл 70 % спирту. Колбу приєднували до зворотного холодильника і нагрівали на киплячій бані протягом 30 хвилин. Після охолодження екстракт фільтрували крізь вату в мірну колбу на 100 мл, об'єм доводили до мітки 70 % спиртом і перемішували. Фотометричний метод визначення без попереднього відокремлення компонентів заснований на адитивності значень оптичної густини від всіх компонентів суміші при одній довжині хвилі. Використання такого методу дозволяє визначити суму флавоноїдів в присутності інших поліфенольних сполук, що не утворюють комплексу з хлоридом алюмінію в середовищі 30-96 % спирту. Як стандарт використовували рутин, максимум поглинання комплексу якого найбільш відповідає максимуму поглинання комплексу з хлоридом алюмінію досліджуваного зразка

(максимум поглинання був зафіксований в області — 414 нм) [8]. Розрахунки здійснювали за калібрувальною кривою, побудованою за рутинном.



а

Вміст флавоноїдів визначали після 7-денної холодної та 30-хвилинної гарячої екстракції 70 % етиловим спиртом.

### Обговорення результатів

На вихід цільового продукту із сировини і його якість впливають різні фактори, а оптимізація процесу екстракції та збільшення виходу цільового продукту забезпечується підбором оптимальних умов екстракційного процесу.

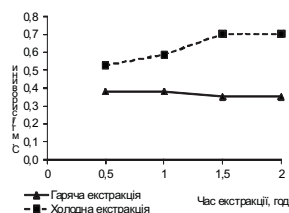
Температура є важливим фактором впливу на вихід кінцевого продукту при екстракції. Тому, для порівняння нами було проведено дві паралелі досліду, які відрізнялись між собою температурними умовами: «холодна» екстракція та «гаряча».

На рис. 1 (а та б) наведено результати динаміки виходу вільних органічних кислот та аскорбінової кислоти в часі з сировини в систему розчинника.

Встановлено, що оптимальною для виділення вільних органічних кислот є «гаряча» екстракція протягом 2 годин, вихід склав — 36,0 мг/г сировини. Для холодної екстракції максимум вмісту вільних кислот — 31,0 мг/г спостерігається в екстракті, експозиція якого тривала 1,5 години (рис. 1.а).

Експериментально було доведено, що оптимальною для виділення аскорбінової кислоти з сировини є холодна екстракція протягом 1,5-годинної експозиції, вихід склав 0,704 мг/г сухої сировини.

При гарячій екстракції через 0,5 год



б

Рис. 1. Вміст вільних органічних кислот (а) та аскорбінової кислоти (б), мг/г сухої сировини пульпи плодів *S. colocynthis*.

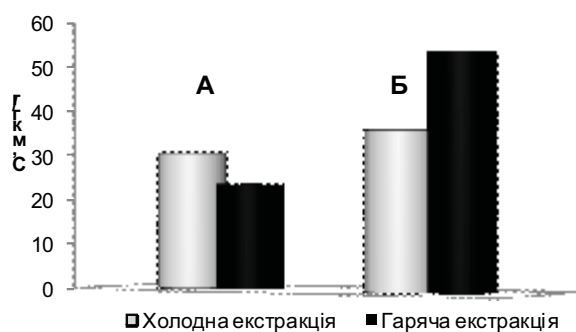


Рис. 2. Вміст флавоноїдів в пульпі сухих плодів (А) та насінні (Б), мкг/г *C. colocynthis*.

концентрація аскорбінової кислоти склала 0,381 мг/г сировини, після чого відбувалося її зменшення, що можливо пояснити частковою деструкцією аскорбінової кислоти під впливом температури.

Також було визначено вміст гідроксикоричних кислот та каротиноїдів в пульпі плодів. Виявлено, що їх вміст складає 26 мкг та 3 мкг/г в перерахунку на 1 г сухої сировини. З літературних джерел відомо, що вміст в-каротину в плодах *Citrullus colocynthis* складає 0,18 мкг/г [9].

Вміст флавоноїдів в насінні *C. colocynthis* за умови «холодної» 7-денної екстракції складає 35,7 мкг/г сухої сировини, а за умови 30-хвилинної «гарячої» екстракції підвищується в 1,5 рази, складаючи 52,9 мкг/г сухої сировини (рис. 2). Натомість, при екстракції флавоноїдів з сухих плодів, було одержано протилежні результати впливу температурних умов екстракції на ступінь їх виділення. Показано, що концентрація флавоноїдів в сухих плодах вища при «холодній» 7-денній екстракції, ніж при «гарячій», і їх концентрація складає — 30,7 та 23,6 мкг/г в перерахунку на 1 г сухої сировини, відповідно.

Таким чином, оптимальними температурними умовами для максимального виділення флавоноїдів з насіння є «гаряча» екстракція, а з сухих плодів — «холодна», що можливо пояснити різною природою окремих сполук флавоноїдів в складі відповідної сировини, а також різними показниками їх термостабіль-

ності.

Високі показники вмісту флавоноїдів та органічних кислот в досліджуваній сировині *Citrullus colocynthis* звідчать про доцільність її подальшого більш детального вивчення як перспективного об'єкта для виділення БАР.

### Висновки

Показано, що час екстракції, температурні умови та метод екстракції сировини значним чином впливають на вихід кінцевого продукту.

Ідентифіковано та встановлено концентрацію ряду БАР, які обумовлюють широкий спектр фармакологічної активності.

Базуючись на отриманих результатах хімічного аналізу, доведено доцільність проведення подальших досліджень для вивчення фармакологічної дії екстрактів *C. Colocynthis*.

### Література

1. Лупинская С.М. Изучение биологически активных веществ липы, крапивы и душицы и сывороточных экстрактов на их основе / С.М. Лупинская, С.В. Орехова, О.Г. Васильева // Химия растительного сырья. — 2010. — № 3. — С. 143 — 145.
2. Gurudeeban S., Rajamanickam E., Ramanathan T. et al. Antimicrobial activity of *Citrullus colocynthis* ulfofmannar // Int. J. Curr. Res. — 2010. — V. 2. — P. 78–81.
3. Najafi S. Phytochemical screening and antibacterial of *Citrullus colocynthis* (Linn.) Schard against *Staphylococcus aureus* / Shahla Najafi, Nima Sanadgol, Batool Sadeghi Nejad et al // Journal of Medicinal Plants Research. — 2010. — № 4 (22).- P. 2321-2325.
4. Pravin B. Review on *Citrullus colocynthis* / Borahade Pravin, Dechmukh Tushar, Patil Vijay et al // International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry. — 2013. — № 3 (1).- P. 46-53.
5. Yuan G. Natural products and anti-inflammatory activity/ Gaofeng Yuan, Mark L Wahlqvist, Guoqing He et al // Asia Pac J Clin Nutr. — 2006. — № 15 (2). — P. 143-152
6. Тринеева О.В. Определение органических кислот в листьях крапивы двудомной / О.В. Тринеева, А.И. Сливкин, С.С. Ворopaева // Вестник ВГУ, серия: химия, био-

- логия, фармация. — 2013. — № 2. — С. 215 — 219
7. Тринеева О.В. Определение гидроксикоричных кислот, каротиноидов и хлорофилла в листьях крапивы двудомной (*URTICA DIOICA L.*) / О.В. Тринеева, А.И. Сливкин, Е.Ф. Сафонова // Химия растительного сырья. — 2015. — №2. — С. 105 — 110
  8. Лобанова А.А. Исследование биологически активных флаваноидов в экстрактах из растительного сырья / А.А. Лобанова, В.В. Будаева, Г.В. Сакович // Химия растительного сырья. — 2004. — №1. — С.47 — 52.
  9. Abdullah I. Hussain *Citrullus colocynthis* (L.) Schrad (bitter apple fruit): Are view of its phytochemistry, pharmacology, traditional uses and nutritional potential / Hassaan A Rathore, Munawar Z.A Sattar, Shahzad AS. Chatha at all // Journal of Ethnopharmacology. —2014.- №155. — P. 54–66.
- References**
1. Lupinskaya S.M. The study of biologically active substances of Linden, nettle and oregano and whey extracts on their basis / S.M. Lupinskaya S.V. Orekhova. O.G. Vasilyeva // *Khimiya rastitelnogo syria* — 2010, Vol. 3, pp. 143–145. (in Russian).
  2. Gurudeeban S., Rajamanickam E., Ramanathan T. et al. Antimicrobial activity of *Citrullus colocynthis* ulfofmannar // *Int. J. Curr. Res.* — 2010. — V. 2. — P. 78–81.
  3. Najafi S. Phytochemical screening and antibacterial of *Citrullus colocynthis* (Linn.) Schard against *Staphylococcus aureus* / Shahla Najafi, Nima Sanadgol, Batool Sadeghi Nejad at all // *Journal of Medicinal Plants Research.* — 2010. - № 4 (22).- P. 2321-2325.
  4. Pravin B. Review on *Citrullus colocynthis* / Borahade Pravin, Dechmukh Tushar, Patil Vijay at all // *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry.* — 2013. - № 3 (1).- P. 46-53.
  5. Yuan G. Natural products and anti-inflammatory activity/ Gaofeng Yuan, Mark L Wahlqvist, Guoqing He at all // *Asia Pac J ClinNutr.* — 2006. - № 15 (2). — P. 143-152.
  6. Trineeva O.V. Determination of organic acids is in the leaves of nettle of diclinous / O.V. Trineeva, A.I. Slivkin, S.S. Voropaeva // *Vestnik VGY, seriya: himiya, biologiya, farmaciya* — 2013. — V.2. — pp. 215 — 219. (in Russian)
  7. Trineeva O.V. Determination of hydroxycinnamic acids, carotenoids and chlorophyll in nettle leaves (*URTICA DIOICA L.*) / O.V. Trineeva, A.I. Slivkin, E.F. Safonova / *Himiya rastitelnogo sirya* — 2015. — V.2. — pp. 105 — 110 (in Russian).
  8. Lobanova AA Study of biologically active flavonoids in extracts from plant material / AA Lobanova, V.V. Bydaeva, G.V. Sakovich // *Himiya rastitelnogo sirya* — 2004. — V.1. — pp.47 — 52. (in Russian).
  9. Abdullah I. Hussain *Citrullus colocynthis* (L.) Schrad (bitter apple fruit): Are view of its phytochemistry, pharmacology, traditional uses and nutritional potential / Hassaan A Rathore, Munawar Z.A Sattar, Shahzad AS. Chatha at all // *Journal of Ethnopharmacology.* —2014.- №155. — P. 54–66.
- Резюме**
- ИДЕНТИФИКАЦИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В ЭКСТРАКТАХ ПЛОДОВ *CITRULLUS COLOCYNTHIS***
- Смаглиук А.А., Коберник А.А.*
- В результате проведенных исследований было определено количественное содержание ряда биологически активных веществ в экстрактах плодов *Citrullus colocynthis*.
- Ключевые слова:** фитохимический анализ, биологически активные вещества, флаваноиды.
- Summary**
- IDENTIFICATION OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES IN EXTRACTS *CITRULLUS COLOCYNTHIS***
- Smagliuk A.A., Kobernik A.A.*
- As a result of the studies, the quantitative content of a number of biologically active substances was determined in extracts of *Citrullus colocynthis*.
- Key words:** phytochemical analysis, biologically active substances, flavonoids.
- Впервые поступила в редакцию 07.11.2017 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 615.322: 615.276: 615.012.6: 616-002.197

## АНАЛГЕТИЧНА АКТИВНІСТЬ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ ІМБИРУ (*ZINGIBER OFFICINALE*)

<sup>1</sup>Еберле Л.В., <sup>1,2</sup>Коберник А.О., <sup>1,2</sup>Кравченко І.А.

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

<sup>2</sup>Одеський національний політехнічний університет, м. Одеса

*lidaeberle@gmail.com*

Останніми роками різко виріс інтерес до продуктів рослинного походження та фітотерапії. На фармацевтичному ринку з'являється все більше препаратів рослинного походження. Пошук біологічно активних речовин рослинного походження становить науковий та практичний інтерес через те, що цим сполукам притаманний широкий спектр фармакологічної дії та низька токсичність.

Метою роботи було вивчення впливу мазей на основі густого екстракту імбиру на чутливість до хімічних та термічних подразників

Гострий больовий стрес моделювали в тестах «гаряча вода», «гаряча пластина» і «капсаїциновий тест». Чутливість до болю у тварин оцінювалася в усіх тестах через 10 хвилин після трансдермального нанесення мазей на основі густого екстракту імбиру.

Встановлено, що найкращі показники аналгетичної активності були у 0,05 % мазі на основі екстракту імбиру (в перерахунку на суму поліфенольних сполук), в порівнянні з іншими досліджуваними концентраціями.

Використання мазі з екстрактом імбиру ініціювало рецепторну відповідь на моделях з різним профілем больового роздратування (хімічні та термічні подразники), що дозволяє включити її в групу перспективних високоактивних анальгетиків зі складним механізмом дії.

**Ключові слова:** аналгетична активність, густий екстракт імбиру, термічне та хімічне подразнення.

### Актуальність теми

Проблема болю та аналгезії займає одне з центральних місць у сучасній медицині і є предметом широкомасштабних мультидисциплінарних досліджень [1]. Біль є поширеним симптомом багатьох гострих і хронічних захворювань, який здатний впливати на формування та механізм передачі гуморальних та гемодинамічних реакцій.

Для купірування больових відчуттів існує цілий ряд синтетичних лікарських препаратів, які мають специфічну здатність послаблювати або усувати відчуття болю за короткий проміжок часу. Проте недоліком синтетичних аналгетичних препаратів є виникнення побічних ефектів при тривалому застосуванні, та-

ких, як: алергічні реакції, головний біль, роздратованість, підвищений рівень стомлюваності, підвищення артеріального тиску та ін. Тому пошук ефективних та безпечних лікарських засобів з аналгетичною дією залишається актуальним завданням сучасної фармакології.

Особливого інтересу заслуговують препарати рослинного походження, які здатні впливати на організм людини через комплекс біологічно активних речовин та мікроелементів. До числа таких потенційних джерел лікарських засобів можна віднести і кореневище імбиру, який містить цілий ряд фармакологічно активних речовин а саме: вітаміни В, С, А; амінокислоти триптофан, лізин, валін та ін.; ефірні масла, фенолоподібні речо-

вини капсаїцин, куркумін, гінгерол, шогаол та ін. [2, 3, 4, 5].

Згідно літературних даних, відомо, що протизапальну та знеболюючу властивість кореневищу імбиру забезпечує фенолоподібна речовина — гінгерол, яка здатна впливати безпосередньо на різні типи нейронів за рахунок зв'язування з відповідними клітинними рецепторами, а саме іонними каналами TRP рецепторів [6].

Відомо, що іонотропні рецептори TRPV<sub>1</sub> приймають пряму участь в механічному сприйнятті больового сигналу. Так експерименти на мишах показали, що відсутність цього рецептора призводить до значного підвищення порогу больової чутливості при теплових і запальних стимулах [7]. Вважається, що агоністи TRPV<sub>1</sub> (до, яких відноситься і гінгерол), можуть полегшувати біль при різних патологічних станах організму. Дослідження низькомолекулярних інгібіторів TRPV<sub>1</sub>, підтверджують, що фармакологічна блокада цього рецептору може бути використана в терапії болю при запаленні, ракових захворюваннях та нейропатії [7, 8].

**Метою дослідження** було визначення концентраційнозалежного аналгетичного ефекту мазі на основі густого екстракту імбиру.

#### **Матеріали та методи дослідження**

Дослідження порогу больової чутливості і потенційного аналгезуючого ефекту мазі з екстрактом імбиру проводили на 90 білих безпородних мишах вагою 18-22 г та 45 щурах масою (200-220 гр).

Для кожної моделі тестування було створено 9 груп тварин по 5 особин в кожній. Перша група тварин була контрольною, тваринам 2, 3, 4, 5, 6, 7 та 8 групи наносили мазі концентрацією 0,0125; 0,025; 0,05; 0,1; 0,5; 1 та 5 %, відповідно. Тваринам 9 групи наносили референт-препарат Анестезин (2 %), вибір даного препарату зумовлений його широким використанням при місцевій анестезії, а також здатністю анестезину активувати TRPV<sub>1</sub> канали [8]. Аплікацію

мазей при термічних та хімічних подразненнях проводили за 10 хвилин до початку тестування.

Базовим методом для вимірювання порогу больової чутливості і потенційного аналгезуючого ефекту фармакологічних препаратів у відповідь на термічне роздратування є тест «гаряча пластина» [9]. Для визначення аналгетичної активності на моделі термічного подразнення експериментальні тварини по черзі поміщались на пластину, нагріту до 55°C (Hot plate-метр, Columbus Instruments, США). Показником аналгетичної активності був час перебування тварини на гарячій пластині до появи оборонного рефлексу — облизування кінцівок. Аналгетичну активність визначали за здатністю отриманих сполук змінювати поріг больової чутливості експериментальних тварин у порівнянні із контрольною групою.

При дослідженні аналгетичної активності мазей в тесті «гаряча вода» больове подразнення моделювали шляхом занурення хвоста щура в гарячу воду температурою 53 °C [9]. Реєструючи латентний період висмикування хвоста твариною. Критерієм аналгетичного ефекту вважається достовірне збільшення латентного періоду реакції після нанесення мазі.

Визначення аналгетичної активності мазей у «капсаїциновому тесті» індукували субплантарним введенням 20 мкл (6 мкг/кінцівку) розчину капсаїцину у 1,2-пропіленгліколі. Одразу після ін'єкції розчину капсаїцину кожну тварину поміщали у прозорий бокс. За піддослідною твариною спостерігали протягом 5 хвилин та фіксували час, витрачений твариною на облизування ураженої кінцівки. Інтенсивність больової реакції, як у формаліновому так і у капсаїциновому тесті оцінювали за тривалістю патернів облизування (в секундах).

Аналгетичну активність агентів в хімічних тестах на біль представляли у вигляді середнього латентного часу в

групі та в залежності від відсоткового пригнічення больовий реакції (ПБР), який розраховують за формулою:

$$\text{ПБР} = \frac{(T_{\text{контр.}} - T_{\text{досл.}})}{T_{\text{контр.}}} * 100$$

де T — час больовий реакції.

Достовірність відмінностей показників дослідних груп в порівнянні з контрольними були розраховані за допомогою t-критерію Стьюдента.

Експерименти на тваринах проводили відповідно до національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), які узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції з захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших дослідних цілях» (Страсбург, Франція, 1986) [10].

### Результати дослідження та їх обговорення

Для визначення ефективності знеболюючої дії мазі на основі густого екстракту імбиру дослідження проводили на моделях хімічного (викликаного капсаїцином) і термічного («гаряча пластина», «гаряча вода») больового подразнення, які розрізняються по між собою системою ноцицепції, шляхом проведення нервового імпульсу і його сприйняття.

Всі обрані нами фармакологічні моделі болю пов'язані із активацією TRP каналів: TRPV1, TRPV3 та TRPV4 іонні канали відповідають за появу гострого болю під впливом високих температур; капсаїцин є агоністом TRPV1 каналів [11, 12].

Першим етапом нашого дослідження було встановлення потенційної знеболюючої активності мазей на формування периферичного та центрального компоненту ноцицептивної відповіді за умов термічного подразнення та порівняння їх аналгетичної дії з референт-препаратом.

Дослідження аналгетичної дії мазей на основі екстракту імбиру в тесті «гаряча пластина», показало, що у тварин контрольної групи латентний час в середньому становив 10 с тоді, як при використанні досліджуваних мазей різних концентрацій показники латентного часу достовірно відрізнялись від показників контрольної групи тварин та знаходились в межах від 12 до 20 с.

Результати вивчення аналгетичної активності мазей на основі екстракту імбиру на моделі термічного подразнення представлені на рис. 1.

Найбільш виражений антиноцицептивний ефект спостерігався у мазі концентрацією 0,05 % для якої показник больової чутливості складав 19 с та знаходився на рівні із референт-препаратом (19 с). Для мазей з концентраціями 0,025; 0,1; 0,5 % латентний час коливався у межах від 12 «17 с, що достовірно перевищувало показники контрольної групи тварин.

Варто зазначити, що при застосуванні 1 % та 5 % мазі аналгетичний ефект не спостерігався, а дані концентрації мазей проявляли себе, як додатковий подразник, викликаючи у тварин почервоніння та больові відчуття в кінцівках до початку тестування.

В тесті «гаряча вода» при аплікації мазей за 10 хвилин до експерименту, у переважної більшості піддослідних груп, подібно до референт-препарату спостерігається збільшення тривалості латентного періоду больової реакції тварин відносно контрольного показника, що

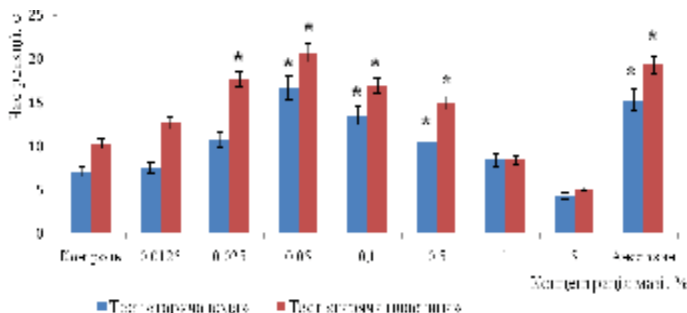


Рис. 1 Аналгетична активність мазей з екстрактом імбиру на термічних моделях подразнення.



Таблиця 1

Аналгетична активність мазей з екстрактом імбиру на капсаїциновому тесті

№ групи	Концентрація мазі, в %	Час реакції, с	у % до контролю	ПБР
1	Контроль	38,3 ± 1,7	100	
2	0,0125	33,5 ± 0,4	87,4	12,60
3	0,025	15,3 ± 0,3*	39,1	60,87
4	0,05	13,3 ± 0,3**	33,9	66,08
5	0,1	20,6 ± 0,1*	53,8	46,07
6	0,5	34,3 ± 0,8	89,5	10,44
7	1	54,5 ± 1,1	142,2	?
8	5	66,3 ± 1,6	173,4	?
9	<b>Анестезин</b>	<b>17,21 ± 1,27</b>	<b>55,67</b>	<b>55,10</b>

Примітка: \*  $p < 0,05$  відносно контролю.

може бути ознакою наявності аналгетичного ефекту. Проте найефективнішою виявилася 0,05 % мазь, яка за величиною знеболюючого ефекту перевищувала дію Анестезину (на 20 %). А тривалість

латентного періоду больової реакції перевищувала показники контрольної груп на 134 %. Менший за величиною знеболюючий ефект спостерігався під впливом мазей з концентраціями 0,025, 0,1 та 0,5 %, які за ефективністю в даному експерименті були нижче ніж референт-препарат (рис. 1).

Тести на термічних моделях подразнення з механічними чи температурними подразниками не завжди здатні забезпечити ефективну модель клінічної болі, оскільки базуються на коротких стимулах ступеневої інтенсивності, тому наступним етапом дослідження було визначення аналгетичної реакції на хімічних моделях подразнення, а саме на капсаїциновому тесті.

При індукуванні гострого болю за допомогою капсаїцину сумарний час больової реакції у експериментальних тварин контрольної групи склав 38 с; при використанні мазі, яка містили 2 % препарату-порівняння анестезину даний показник знизився до 17 с. Цікавим є той факт, що час реакції для більшості застосованих мазей (винятком є мазь 1 % та 5 %) достовірно відрізняється від часу реакції, зафіксованого у контрольній групі (табл. 1).

Найбільш виражену аналгетичну активність у капсаїциновому тесті продемонстрували мазі з концентрацією 0,025 % та 0,05 % для яких час реакції достовірно відрізнявся від показника, отриманого для препарату-порівняння анестезину (17,21 ± 1,27 с), а поріг больової

реакції знаходився в межах від 60 до 66 %.

Слід відзначити, що збільшення концентрацій мазей від 1 до 5 % викликало у піддослідних тварин додаткову гостру ноцицептивну відповідь, яка тривала протягом 5 хв. Результати групи тварин №7 та № 8, представлених в табл. 3, демонструють виражену больову реакцію, яка проявлялась тривалим облизуванням уражених кінцівок (табл. 1).

Таким чином, на моделях термічно-хімічно-індукованого болю нами показано, що найбільшу антиноцицептивну активність проявляла 0,05 % мазь, яка в більшості досліджуваних тестах перевершувала дію сполуки-порівняння — анестезину.

Згідно літературних даних відомо, що моделі термічного та хімічно-індукованого болю пов'язані із активацією TRP каналів за рахунок приєднання до них прозапальних агентів, що в подальшому стимулює вивільнення субстанції P та інших медіаторів запалення [7]. Виходячи з отриманих результатів дослідження ми схильні думати, що виявлений нами аналгетичний ефект у 0,05 % мазі пов'язаний з конкурентною взаємодією гінгерола та хімічних подразників за зв'язок з TRP каналами (у випадку хімічних моделей) та пригніченням процесу синоптичної передачі ноцицептивної інформації (на термічних моделях).

**Висновки**

1. На моделях термічного та хімічного подразнення було встановлено, що 0,05 % мазь імбиру виявляла найвищий аналгетичний ефект шляхом зниження чутливості вісцеральних ноцицепторів на подразнювальну дію.
2. Показано, що екстракт імбиру проявляє змішаний тип рецепторного регування на моделях з різним профілем больового подразнення, що дозволяє віднести його до групи перспективних високоактивних анальгетиків з комплексним механізмом дії.

**Література/References**

1. Савохина М.В. Исследование аналгетической активности метакрукса. / М.В. Савохина // Теорет. і експ. медицина, медицина сьогодні і завтра. -2008. — № 4. -С. 15-17. / Savokhina M.V. Study of analgesic activity of metacrux. / MVSavokhina / / Theory. and exp. medicine, medicine, tomorrow. -2008. - No. 4.-С. 15-17.
2. Hasan H.A. Chemical composition and antimicrobial activity of the crude extracts isolated from Zingiber officinale by different solvents. /H.A. Hasan, A.M. Raauf, B.M. Razik, B.A. Hassan// Pharmaceutica Analytica Acta — 2012. — № 3. — P. 45 — 58.
3. Pavlyuk I. A study of the Chemical Composition and Biological Activity of Extracts from Wild Carrot (*Daucus carota* L.) Seeds Waste / I. Pavlyuk, N. Stadnytska, I. Jasicka-Misiak, B.Gyrka, P.P. Wiczorek, V. Novikov // Research Journal of pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. — 2015. — V6 (2). — P. 603 — 611.
4. Bager S. Assessment report on Zingiber officinale Roscoe, rhizoma / S. Bager, L. Ovesen. — London: European Medicines Agency. — 2012. — 49 p.
5. Wattanathorn J. Zingiber officinale mitigates brain damage and improves memory impairment in focal cerebral ischemic rat. / J.Wattanathorn, T. Jittiwat, S. Tongun, K. Muchimapura // Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. — 2011. -P. 114 — 125.

6. Харкевич Д. А. Фармакология: 9-е изд. — М.: Изд-во ГЭОТАР-медиа, 2006. — 664 с.
7. Immke D.C., Gawa N.R. // Semin. Cell Dev. Biol. 2006. V. 17. P. 82 — 591.
8. Leffler A The vanilloid receptor TRPV1 is activated and sensitized by local anesthetics in rodent sensory neurons / A Leffler, M. J. Fischer, D. Rehner [et al.] // J. Clin. Invest. — 2008. — Vol. 118, № 2. — P. 763–776.
9. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть I. М.: Гриф и К, 2012. 944 с. / A guide to preclinical drug research. Part I. М.: Grief and K, 2012. 944 с.
10. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Specific Purposes, Strasbourg, Council of Europe. — 1986. — № 123 — P. 51.
11. Story G. M. The emerging role of TRP channels in mechanisms of temperature and pain sensation / G. M. Story // Curr. Neuropharmacol. — 2006. — V. 4, № 3. — P. 183–196.
12. Jaijoy K. Anti-inflammatory and analgesic activities of the water extract from the fruit of *Phyllanthus emblica* Linn. / K. Jaijoy, N. Soonthornchareonnon, A. Panthong, S. Sireeratawong // Int. J. Appl. Res. Nat. Prod. — 2010. — V. 3, № 2. — P. 28–35.
13. Bannon A. W. Current Protocols in Pharmacology / A. W. Bannon. — USA: Wiley, 1998. — P. 4239.

**Резюме**

**АНАЛГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ  
ГУСТОГО ЭКСТРАКТА ИМБИРЯ  
(*ZINGIBER OFFICINALE*)**

*Эберле Л.В., Коберник А.А.,  
Кравченко И.А.*

В последние годы резко возрос интерес к продуктам растительного происхождения и фитотерапии. На фармацевтическом рынке появляется все больше препаратов растительного происхождения. Поиск биологически активных веществ растительного происхождения представляет научный и практический интерес из-за того, что этим соединениям присущ широкий спектр фармакологического действия и низкая токсичность.

Целью этой работы было изучение влияния мазей на основе густого экстракта имбиря на чувствительность к электрической и термической боли.

Острый болевой стресс моделировали в тестах «горячая вода», «горячая пластина» и «капсаициновый тест». Чувствительность к боли у животных оценивалась во всех тестах через 10 минут после трансдермального нанесения мазей на основе густого экстракта имбиря.

Установлено, что мазь с экстрактом имбиря с концентрацией 0,05 % (в пересчете на сумму полифенольных соединений) обладала наилучшим анальгетическим действием, на фоне других исследуемых концентраций мази.

Использование мази с экстрактом имбиря инициировало рецепторный ответ на моделях с различным профилем болевого раздражения (химические и термические раздражители), что позволяет включить ее в группу перспективных высокоактивных анальгетиков со сложным механизмом действия.

**Ключевые слова:** анальгетическая активность, густой экстракт имбиря, термическое и химическое раздражение.

#### Summary

#### ANALGESIC ACTIVITY OF THICK GINGER EXTRACT (*ZINGIBER OFFICINALE*)

*Eberle L., Kobernik A., Kravchenko I.*

The worldwide interest in herbal products and phytotherapy has grown significantly. In the pharmaceutical market, more and more drugs of plant origin are emerging. The derivatives (Biologically active compounds) of plant origin possess

a broad spectrum of biological activity and low toxicity. Therefore, the search for such biologically active compounds from natural sources is actually is of scientific and practical interest.

The aim of this work was learning the influence of ointments based on the thick ginger extract on chemical and thermal pain sensitivity.

Acute pain stress in the tests “hot water”, “hot plate” and “capsicum test “ was modeled. The pain sensitivity in animals was evaluated in all of the tests in 10 minutes after transdermal delivery of ointments based on the thick ginger extract.

In the study of analgesic activity an ointment with a ginger extract with a concentration of 0.05 % (in terms of the amount of polyphenolic compounds) was found to demonstrate the highest analgesic effect compared to the other ointment concentrations.

Using an ointment with a ginger extract showed a receptor response on the models with different profile of pain stimulation (chemical and thermal irritation). That allows to include it into a group of promising highly active analgesics with a complex mechanism of action.

**Key words:** analgesic activity, thick extract of ginger, thermal and chemical irritation.

*Впервые поступила в редакцию 03.12.2017 г.  
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 615.22.616: 127.577: 121

**ПРОТИАРИТМІЧНА ДІЯ ТАБЛЕТОВАНОЇ ФОРМИ КОМПЛЕКСУ  
БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН З ЧИНИ ПОСІВНОЇ****Волковой В.А., Шахватова Н.М., Шевцов І.І.,****Березнякова М.Є., Фоміна Г.П.***Національний фармацевтичний університет, м. Харків**volkovoyva48@ukr.net*

Проблемою сучасної фармації та медицини є пошук нових лікарських засобів, в тому числі і протиаритмічних засобів, які не викликають побічних ефектів. Представлені результати дослідження на моделях порушень серцевого ритму (аконітиновій, хлоридкальцієвій, хлоридбарієвій моделі). Встановлено, що таблетована форма комплексу біологічно активних речовин з чини посівної в умовно терапевтичній дозі 40 мг/кг скорочує тривалість аритмії, зменшує процент смертності дослідних тварин.

**Ключові слова:** аритмії, таблетована форма комплексу біологічно активних речовин з чини посівної, протиаритмічні засоби — новокаїнамід, аймалін, сематилід.

**Актуальність**

Проблемою експериментальної фармакології є пошук нових протиаритмічних препаратів, які не викликають побічної дії [1, 2, 7, 13]. До виникнення аритмії призводять не тільки порушення функції самого міокарда, але й різні функціональні, нервові та нейрогуморальні розлади. Цим зумовлено той факт, що нормалізуючий вплив на порушення ритму серцевої діяльності можуть чинити речовини, які відносяться до різних класів хімічних сполук і належать до різних фармакологічних груп [4, 5, 8].

Серед кардіологів визначається класифікація, запропонована чверть століття тому Vanghan-Williams (1984) в модифікації D.S. Harrison (1985), I. Opie (1986), відповідно до якої існує чотири класи протиаритмічних засобів [5, 10, 18]. Ця класифікація базується на електрофізіологічних особливостях впливу протиаритмічних препаратів на ізольований невидозмінений препарат серцевої тканини, враховує механізм дії препаратів і найбільш повно відображає весь комплекс їх фармакологічних властивостей.

Об'єктом наших досліджень стала таблетована форма комплексу біологічно активних речовин (БАР — флавоної-

ди, ізофлавоноїди, кумарини, оксикоричні кислоти, тритерпенові сапоніни, амінокислоти), виділений з наземної частини чини посівної на каф. фармакогнозії НФаУ проф. В.М. Ковальовим, а лікарська форма (таблетки) розроблена на каф. заводської технології ліків НФаУ (під керівництвом проф. П.Д. Пашнева) під умовною назвою «Латирон», що містить: комплекс БАР із чини посівної — 0,33; ПВП — 0,015; аеросил — 0,015; лактозу — 0,135; кальцію стеарат — 0,005.

**Мета роботи** — експериментальне вивчення протиаритмічної дії таблетованої форми рослинного комплексу БАР з чини посівної.

**Матеріали та методи**

Протиаритмічну дію таблетованої форми комплексу БАР з чини посівної вивчали на моделях порушення серцевого ритму (аконітиновій, хлоридкальцієвій, хлоридбарієвій) шляхом внутрішньовенного введення аконітин-сульфату у дозі 40 мкг/кг маси тіла, кальцію хлориду — 200-250 мг/кг, барію хлориду — 4 мг/кг [3, 10, 13, 14, 15].

Експериментальну модель аконітинової аритмії відтворювали на наркотизованих щурах (нембутал у дозі 40 мг/кг внутрішньоочеревинно) ( $n = 40$ ) лінії

Вістар масою 180 — 220 г. Аконітин-сульфат вводили щурам внутрішньовенно у гомілкову вену в дозі 40 мг/кг, що викликало появу аритмії через 2-3 хв, яка тривала в середньому 1,5 — 2 год. ЕКГ реєстрували через 3 хв в II-ому стандартному відведенні протягом 2 год. Таблетована форма комплексу БАР з чини посівної та препарати порівняння новокаїнамід і аймалін вводили внутрішньошлунково за 60 хв до аконітину-сульфату в ефективних дозах. Критеріями ефективності досліджуваної сполуки були початок і тривалість аритмії, відсоток смертності, динаміка ЕКГ.

Хлоридкальцієву аритмію викликали внутрішньовенним уведенням наркотизованим щурам хлориду кальцію (10 % розчину) у дозі 200 — 250 мг/кг. Таблетована форма комплексу БАР та препарати порівняння вводили внутрішньошлунково за 60 хв до кальцію хлориду в ефективних дозах.

Хлоридбарієву аритмію відтворювали на кролях ( $n = 5$ ) масою 3,0 — 3,5 кг, яким вводили 2 % розчин барію хлориду в крайову вушну вену у дозі 4 мг/кг на протязі 1 хв. У відповідь на внутрішньовенне введення  $\text{BaCl}_2$  після латентного періоду тривалістю кілька секунд виникають порушення серцевого ритму у вигляді поліфокальної екстрасистолії, яка продовжувалась 15 хв. У дослід брали тільки тих тварин, у яких щохвилини протягом 15 хв виникає не менше однієї ек-

тному відведенні на 1 — 2 — 10 хв після введення барію хлориду контрольній групі. Таблетовану форму комплексу БАР з чини посівної у дозі 40 мг/кг вводили внутрішньошлунково за 60 хв. Реєстрували ЕКГ кожної хвилини на протязі 15 хв.

Препаратом порівняння на моделі хлоридбарієвої аритмії був сематилід, який вводили кролям ( $n = 5$ ) у дозі 5 мг/кг після попередньої ін'єкції барію хлориду. Критерієм ефективності досліджуваного препарату були початок і тривалість аритмії, процент смертності, динаміка ЕКГ [10, 12, 17, 18, 19].

### Результати та їх обговорення

Аналіз одержаних результатів на аконітиновій моделі аритмії (таб. 1) показав, що таблетована форма комплексу БАР з чини посівної сприяє більш пізньому початку аритмії в порівнянні з новокаїнамідом та аймаліном на 1,87 і 4,67 хв відповідно.

Тривалість аритмії зменшувалась у 2,25 і 1,84 рази, а процент загибелі експериментальних тварин ставав нижче у 5 і 6 разів у порівнянні з новокаїнамідом і аймаліном відповідно. Таким чином, таблетована форма комплексу БАР з чини посівної перевищує за активністю препарати порівняння на даному виді аритмії, тому можна сказати, що він проявляє властивості протиаритміків I класу і має значну терапевтичну ширину.

Таблиця 1

Протиаритмічна активність таблетованої форми комплексу БАР з чини посівної на моделі аконітинової аритмії ( $M \pm m$ )

Об'єкт дослідження	Початок аритмії, хв	Тривалість аритмії, хв	Летальність, %
Контроль	2,43 ± 0,17	18,29 ± 1,03	100
Новокаїнамід+аконітин	6,38 ± 1,04*	18,18 ± 1,49	50
Аймалін+аконітин	3,49 ± 1,07	14,22 ± 1,02*	60
Таблетована форма Комплексу БАР+аконітин	8,32 ± 1,02*	8,09 ± 1,08*	10

Примітка: \* —  $p < 0,05$  в порівнянні з контрольними даними.

страсистолі. Через 3 — 8 днів на цих тваринах повторно проводили дослідження. ЕКГ реєстрували в II-му стандар-

З наведених даних в табл. 2 видно, що попереднє введення таблетованої форми комплексу БАР з чини посівної на

Таблиця 2

**Протиаритмічна активність таблетованої форми комплексу БАР з чини посівної на моделі хлоридкальцієвої аритмії (M ± m)**

Об'єкт дослідження	Початок аритмії, хв	Тривалість аритмії, хв	Летальність, %
Контроль	4,28 ± 1,17	58,21 ± 3,43	40
Новокаїнамід+CaCl <sub>2</sub>	7,11 ± 1,14*	43,19 ± 2,19*	20
Аймалін+ CaCl <sub>2</sub>	5,36 ± 1,56	45,38 ± 3,02*	25
Таблетована форма комплексу БАР+ CaCl <sub>2</sub>	9,36 ± 1,08*	22,18 ± 2,05*	5

Примітка: \* —  $p < 0,05$  в порівнянні з контролем та вихідними даними.

Таблиця 3

**Протиаритмічна активність таблетованої форми комплексу БАР з чини посівної на моделі хлоридбарієвої аритмії (M ± m)**

Об'єкт дослідження	Початок аритмії, хв	Тривалість аритмії, хв	Летальність, %
Контроль	2,16 ± 1,05	25,12 ± 2,01	50
Сематилід+BaCl <sub>2</sub>	5,28 ± 1,47	14,05 ± 1,83	30
Таблетована форма комплексу БАР+BaCl <sub>2</sub>	8,11 ± 1,02	8,02 ± 1,06	10

Примітка: \* —  $p < 0,05$  в порівнянні з контролем та вихідними даними.

хлорид барієвій моделі сприяє більш пізньому початку аритмії в порівнянні з новокаїнамідом і аймаліном на 2, 12 і 3,80 хв відповідно, тривалість аритмії зменшилась у 1,9 і 2,04 рази відповідно. Найбільш суттєвим з порівнюваних показників є зменшення проценту смертності тварин у 5 разів у порівнянні з аймаліном і у 4 рази у порівнянні з новокаїнамідом.

Вищі дози (250 — 400 мг/кг) хлориду кальцію викликають аритмії, які найбільш важкі і мало піддаються впливу протиаритмічних засобів. Летальні порушення серцевого ритму виникають як у результаті безпосереднього впливу хлориду кальцію на мембрану, так і опосередковано через активацію в симпатичній іннервації серця.

Відомо, що аритмогенний ефект барію хлориду пов'язаний зі зменшенням калієвої провідності, тому хлоридбарієва модель аритмії розглядається адекватною для прояву властивостей протиаритміків 3-го класу [5].

За даними табл. 3, сематилід повністю усунув аритмію з 6-ї по 8-у хв після його введення (з 8-ї по 10-у хв після введення барію хлориду). Далі на 9-й хв аритмія знову відновилася і продовжувалася до кінця 15-ї хв. Терапевтичним ефектом вважали відсутність порушень серцевого ритму в період спостереження до 15 хв після введення барію хлориду. Ефект наставав через 5-6 хв, тривалість якого була від 2 до 7 і більше хв. Необхідно відмітити, що тривалість ефекту в ряді досліджень таблетованої форми комплексу БАР з чини посівної була набагато більшою, ніж у сематиліду.

Таким чином, таблетована форма комплексу БАР з чини посівної проявляє виражені властивості протиаритміків 3-го класу, причому досліджувана сполука перевищує за ефективність еталонний препарат даного класу — сематилід.

**Висновки**

Результати проведених досліджень на аконітиновій, хлоридкальцієвій та хло-

ридбарієвій моделях порушень серцевого ритму свідчать про те, що таблетована форма комплексу БАР з чини посівної проявляє протиаритмічну дію і в подальшому може стати джерелом створення протиаритмічного препарату.

### Література

1. Абдалла Аднан, Рулин В.А., Мазур Н.А., Шестакова Н.В. // Кардиол. и сердечно-сосудистая хирургия — 2010. №4. — С. 84 — 87.
2. Викторов А.П. // Рациональная фармакотерапия. — 2008. — №2/1. — С. 4 — 6.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. Рекоменд. / За ред. О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — С. 210 — 222.
4. Доцицин В.Л. Лечение аритмии сердца. — М.: Медицина, 1993 — 320 с.
5. Экспериментальное исследование антиаритмических и антифибрилляционных препаратов / Н.О. Горчакова И.С. Чекман, И.А. Зупанец и другие. Доклинические исследования лекарственных средств: метод. рекомендуемые. Корр. О.В. Стефанова — К. Авиценна, 2001. — С. 210 — 222.
6. Каверина Н.В. // Эксперим. и клин. фармакол. — 1994. — №6. — С. 12 — 15.
7. Кечкер М.И. Электрокардиографические заключения — краткое описание измененный ЭКГ. — М.: Оверлей, 1993. — 95 с.
8. Малая Л.Т., Латокус И.К., Микляев И.Ю., Визир А.Д. Ритмы сердца. — Х.: Основа, 1993. — 656 с.
9. Розен М.Н. // Кардиол. — 1996. — №6. — С. 19 — 27.
10. Сравнительная оценка противofiбрилляторной эффективности антиаритмических препаратов I класса / И.Л. Чередник, Ю.Р. Шейх-Заде, П.А. Галенко-Ярошевский, А.И. Ханкоева / Тез. докл. VI Рос. нац. конгр. — М., 1999. — С. 74.
11. Электрофизиологические эффекты нового антиаритмического препарата с противоишемическими свойствами брадизола / Н.В. Каварина, Т.Г. Чичканов, В.В. Лысковец и др. Человек и лекарство: Тез. докл. IX Рос. нац. конгр. — М., 2002. — С. 622.
12. Hondenghem L.M. // J. Cardiovasc. Pharmacol. — 2002. — Vol. 20. — P. 517 — 522.
13. Hondenghem L.M., Shyders D.J. //

- Circulation. — 2010. — Vol. 31. — P. 686 — 690.
14. Meinertz F., Zeller T., Pectz S. // Hew England Jorنال of Medicine — 2009. —, № 361 (9). — P. 868-877.
  15. Moore M.D., Hans J., Petrs B.S.// Pacing And Clinical Electrophysiology. — 2010. — Vol. 33. — P. 960 — 966.
  16. Reiffel J.A, Estes N.A.M., Waldo AL. // Clin. Cardiol. — 1998. — Vol. 17. — P. 452 — 458.
  17. Singh B.N. // J. Am. Cardiol. — 1996. — Vol. 78. — P. 41 — 53.
  18. Vaughan-Williams E.M. // J. Clin. Pharmacol. — 1992. — Vol. 32. — P. 964 — 977.
  19. Wong W., Christopher X., Hany S. // J. Am. Cardiol. 2011. — Vol. 55. — P. 2319 — 2327.

### References

1. Abdalla Adnan, Rulin VA, Mazur NA, Shestakova NV // Cardiol. and cardiovascular surgery — 2010. № 4. — P. 84 — 87.
2. Viktorov AP. // Rational pharmacotherapy. — 2008. — №2 / 1. — P. 4-6.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів: The method. Recommend. / For Ed. O.V. Stefanova — K.: Avicenna, 2001. — P. 210 — 222.
4. Doschtsin V.L. Treatment of arrhythmia of the heart. — Moscow: Medicine, 1993 — 320 p.
5. Experimental study of antiarrhythmic and antifibrillatory drugs / N.O. Gorchakova IS Chekmann, I.A. Zupanets and others. Preclinical research of medicinal products: method. recommended. Corr. O.V. Stefanova — K. Avicenna, 2001. — P. 210 — 222.
6. Kaverina N.V. // Experim. and a wedge. pharmacol. — 1994. — №6. — P. 12 — 15.
7. . Kecker M.I. Electrocardiography — a brief description of ECG changes. — M.: Overlay, 1993. — 95 p.
8. Malaya LT, Latogus IK, Miklyaev I.Yu., Vizir AD Rhythms of the heart. — X.: Основа, 1993. — 656 с.
9. . Rozen MN // Cardiol. — 1996. — №6. — P. 19 — 27.
10. Comparative evaluation of antifibrillatory efficacy of antiarrhythmic drugs of the first class / IL. Cherednik, Yu.R. Sheikh-Zade, PA Galenko-Yaroshevsky, AI. Khankoyeva

/ Thesis. doc. VI Ros. nat. congress. — М., 1999. — P. 74.

11. Electrophysiological effects of a new antiarrhythmic drug with anti-ischemic properties of bradizol. Kavarina, TG Chichkanov, V.V. Lyskovets and others. Man and medicine: Tez. doc. IX Ros. nat. congress. — М., 2002. — P. 622. Hondenghem L.M. // J. Cardiovasc. Pharmacol. — 2002. — Vol. 20. — P. 517 — 522.
12. Hondenghem L.M. // J. Cardiovasc. Pharmacol. — 2002. — Vol. 20. — P. 517 — 522.
13. Hondenghem L.M., Shyders D.J. // Circulation. — 2010. — Vol. 31. — P. 686 — 690.
14. Meinertz F., Zeller T., Pectz S. // Hew England Jornal of Medicine — 2009. —, № 361 (9). — P. 868-877.
15. Moore M.D., Hans J., Petrs B.S. // Pacing And Clinical Electrophysiology. — 2010. — Vol. 33. — P. 960 — 966.
16. Reiffel J.A., Estes N.A.M., Waldo A.L. // Clin. Cardiol. — 1998. — Vol. 17. — P. 452 — 458.
17. Singh B.N. // J. Am. Cardiol. — 1996. — Vol. 78. — P. 41 — 53.
18. Vaughan-Williams E.M. // J. Clin. Pharmacol. — 1992. — Vol. 32. — P. 964 — 977.
19. Wong W., Christopher X., Hany S. // J. Am. Cardiol. 2011. — Vol. 55. — P. 2319 — 2327.

### Резюме

ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ  
ТАБЛЕТИРОВАННОЙ ФОРМЫ  
КОМПЛЕКСА БИОЛОГИЧЕСКИ  
АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ЧИНЫ  
ПОСЕВНОЙ

*Волковой В.А., Шахватова Н.Н.,  
Шевцов И.И., Березнякова М.Е.,  
Фомина Г.П.*

Актуальной проблемой современной фармации и медицины является поиск новых противоаритмических средств, которые не вызывают побочных

эффектов. В статье представлены результаты исследования на моделях нарушений сердечного ритма (аконитиновой, хлоридкальциевой, хлоридбариевой). Установлено, что таблетированная форма комплекса БАВ из чины посевной в условно-терапевтической дозе 40 мг/кг сокращает продолжительность аритмии, уменьшает процент смертности опытных животных.

**Ключевые слова:** аритмии, таблетированная форма комплекса БАВ из чины посевной, противоаритмические препараты — новокаинамид, аймалин, сематилид.

### Summary

THE ANTI-ARRHYTHMIC ACTIVITY OF THE  
TABLET FORM OF THE BAS COMPLEX  
FROM LATHYRUS SATIVUS

*Volkovoy V.A. V.A., Shakhvatova N.M.,  
Shevtzov I.I., Bereznykova M.E.,  
Fomina G.P.*

An urgent problem of modern pharmacy and medicine is the search for new anti-arrhythmic agents, which do not cause side effects. The article presents the research results on models of the cardiac rhythm dysfunction (aconitine, calcium chloride, barium chloride models). It has been proven that the table form of the BAS complex from Lathyrus sativus in a conditionally therapeutic dose of 40 mg/kg reduces the duration of arrhythmia, decreases the percentage of mortality in the experimental animals.

**Keywords:** arrhythmias, the table form of the BAS complex from Lathyrus sativus, antiarrhythmic drugs — novokainamid, aymalin, sematilid.

*Впервые поступила в редакцию 06.11.2017 г.  
Рекомендована к печати на заседании  
редакционной коллегии после рецензирования*



УДК 159.9:61+616.89.

## ОЦЕНКА ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ МУЖЧИН

*Чатковская-Цыбуля<sup>2</sup> В.А., Шухтина<sup>1</sup> И.Н., Гойдык<sup>1</sup> В.С., Шухтин<sup>2</sup> В.В.*

*Украинский НИИ медицины транспорта, Одесса<sup>1</sup>*

*КУ «Одесский областной клинический медицинский центр»<sup>2</sup>*

Проведена оценка психоэмоционального состояния 52 ВИЧ-инфицированных мужчин в возрасте от 19 до 56 лет. Опрос пациентов осуществляли с помощью теста оценки агрессивности Басса-Дарки, госпитальной шкалы Гамильтона, методики исследования качества жизни. Проведенные исследования показали, что с возрастом у ВИЧ-инфицированных мужчин повышается уровень тревоги и депрессии и снижается общее восприятие качества жизни. Зафиксирован повышенный уровень враждебности и агрессивности во всех возрастных группах ВИЧ-инфицированных мужчин.

**Ключевые слова:** ВИЧ, тревога, депрессия, качество жизни

### Актуальность

Несмотря на то, что за период с 2000 по 2016 год количество новых случаев сократилось на 39 %, а количество смертей снизилось на треть заболеваемость ВИЧ/СПИД остается глобальной проблемой. По данным ВОЗ в 2016 году в мире насчитывалось 36,7 млн. ВИЧ-инфицированных, а впервые инфицировано 1,8 млн. человек. По оценкам ВОЗ только 70 % людей знают свой статус ВИЧ-инфицированного, поэтому до сегодняшнего дня ВИЧ/СПИД является одним из десяти наиболее значимых для человека заболеваний [1, 2]. Психосоциальными проблемами, с которыми сталкиваются ВИЧ-инфицированные, являются: ухудшение качества жизни, снижение социальной адаптации, ухудшение психоэмоционального состояния, проблемы в межличностных отношениях, негативное отношение окружающих, формирование хронического стресса и т.д. [3-9]. Последний не только ухудшает психоэмоциональное состояние, но и оказывает негативное влияние на здоровье ВИЧ-инфицированных. По данным лите-

ратуры воздействие стресса приблизительно в четыре раза ускоряет процесс развития СПИДа, что трактуется американскими специалистами как результат «острого страха перед СПИДом» [10]. Из вышесказанного следует, что ВИЧ-инфицированным необходима квалифицированная помощь не только клиницистов, но и психологов [11-12]. Уже с момента установления диагноза ВИЧ-инфицированным необходима психологическая помощь для выявления ранних проявлений психоэмоциональных нарушений и предупреждения развития расстройств психики. При этом должна проводиться индивидуальная работа с пациентом, поскольку, как свидетельствуют данные литературы, групповая работа мало эффективна [13].

### Методы исследования

Целью исследования было проведение анализа психоэмоционального состояния ВИЧ-инфицированных.

В исследовании приняли участие 62 ВИЧ-инфицированных пациента мужского пола в возрасте от 19 до 56 лет.

Испытуемые были разделены на 3 возрастные группы (табл. 1).

Для оценки психоэмоционального состояния ВИЧ-инфицированных были использованы 3 методики: оценка уровня агрессии по опроснику Басса-Дарки [14], госпитальная шкала Гамильтона выявления тревоги (HARS) и депрессии (HDRS) [15], методика исследования качества жизни [16], оценка результатов осуществлялась по критерию Стюдента.

### Результаты и их обсуждение

Результаты исследований показывают, что с возрастом уровень тревоги и депрессии у ВИЧ-инфицированных увеличивается (табл. 2). Если средние показатели в младшей возрастной группе соответствуют норме с тенденцией к развитию субклинически выраженных тревоге и депрессии, то начиная с 37-летнего возраста это уже субклинически выраженная тревога и депрессия, а для отдельных представителей старшей возрастной группы можно говорить о клинически выраженной тревоге и депрессии.

Оценка уровня агрессии по тесту Басса-Дарки показывает, что за исключением шкалы «раздражение» различия между группами испытуемых недо-

верны (табл. 3). По шкале «физическая агрессия» (использования физической силы против другого лица) и «косвенная агрессия» (направленная окольным путем на другое лицо или ни на кого не направленная) максимальный уровень наблюдается в средней возрастной группе по сравнению с младшей и старшей возрастными группами. При этом по шкалам «вербальная агрессия» (выражение негативных чувств через крик, визг, проклятия и угрозы), «раздражение» (вспыльчивость, грубость), «подозрительность» (в диапазоне от недоверия до убеждения, что другие люди планируют нанести и наносят вред) и «негативизм» (оппозиционная манера в поведении против установившихся в обществе обычаев и законов) в этой группе наблюдаются минимальные значения показателей. По шкалам «обида» (ненависть к окружающим за действительные и вымышленные действия) и «чувство вины» (возможное убеждение субъекта в том, что он является плохим человеком, а также ощущаемые им угрызения совести) наблюдается повышение значений показателей с увеличением возраста. Интегральный показатель «враждебность» (обида и подозрительность) также увеличивается с увеличением возраста, а «агрессивность» (суммарный индекс агрессивных реак-

Таблица 1

Распределение обследованных пациентов по возрастным группам

№ группы	Возраст	Количество человек
1	19-36	14
2	37-47	28
3	48-56	20

Таблица 2

Характеристика показателей уровня тревоги (HARS) и депрессии (HDRS) у ВИЧ-инфицированных в зависимости от возраста,  $M \pm m$

Возраст, лет	HDRS	p	HARS	p
19 — 36	7,3 ± 0,99	> 0,1	7,4 ± 1,33	> 0,1
37 — 47	9,1 ± 0,92		9,5 ± 0,97	
48 — 56	10,8 ± 0,48	> 0,1	11,0 ± 0,81	> 0,1
37 — 47	9,1 ± 0,917		9,5 ± 0,97	
48 — 56	10,8 ± 0,48	< 0,01	11,0 ± 0,81	< 0,01
19 — 36	7,3 ± 0,99		7,4 ± 0,96	

Примечание: p — уровень значимости различий между группами

ций — физическая агрессия, вербальная агрессия и раздражение) минимальна в средней возрастной группе.

Интерпретация полученных результатов оценки агрессивности опрошенных ВИЧ-инфицированных лиц по тесту Басса-Дарки приведена в таблице 4. Как видно из

Таблица 3 ля. В средней возрастной группе «физическая агрессия» находится на высоком уровне, а «негативизм» — на низком уровне. В целом же у всех опрошенных ВИЧ-инфицированных лиц наблюдается повышенный уровень агрессивности и враждебности.

Показатели оценки уровня агрессивности ВИЧ-инфицированных

Шкалы	Баллы, M ± m			P
	Группа № 1	Группа № 2	Группа № 3	
Физическая агрессия	51,3 ± 4,21	55,7 ± 4,50	51,0 ± 3,07	$p_{1-2,1-3,2-3} > 0,1$
Косвенная агрессия	42,6 ± 3,52	43,8 ± 4,08	34,0 ± 3,84	$p_{1-2,1-3,2-3} > 0,1$
Раздражение	61,6 ± 4,73	44,0 ± 5,17	57,2 ± 3,52	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{1-3} > 0,1$ $p_{2-3} > 0,025$
Негативизм	36,0 ± 5,2	27,6 ± 4,40	42,0 ± 6,40	$p_{1-2,1-3,2-3} > 0,1$
Обида	46,8 ± 3,06	48,9 ± 4,50	52,5 ± 2,97	$p_{1-2,1-3,2-3} > 0,1$
Подозрительность	48,7 ± 3,40	48,1 ± 5,30	52,5 ± 5,0	$p_{1-2,1-3,2-3} > 0,1$
Вербальная агрессия	91,9 ± 4,94	86,7 ± 7,28	94,9 ± 6,24	$p_{1-2,1-3,2-3} > 0,1$
Чувства вины	74,0 ± 3,08	74,8 ± 6,82	71,0 ± 3,96	$p_{1-2,1-3,2-3} > 0,1$
Враждебность	47,8 ± 3,27	48,5 ± 4,74	52,5 ± 4,25	$p_{1-2,1-3,2-3} > 0,1$
Агрессивность	68,3 ± 4,61	62,1 ± 5,47	67,7 ± 4,27	$p_{1-2,1-3,2-3} > 0,1$

Примечание:  $p_{1-2}$  — уровень значимости различий между группами № 1 и № 2,  $p_{1-3}$  — между группами № 1 и № 3,  $p_{2-3}$  — между группами № 2 и № 3

представленных в таблице данных во всех возрастных группах наблюдается повышенный уровень косвенной агрессии, обиды, подозрительности и чувства вины. По шкале «вербальная агрессия» во всех возрастных группах наблюдается очень высокий уровень. По шкалам «физическая агрессия» и «негативизм» в младшей и старшей возрастных группах наблюдается средний уровень показате-

что в возрасте 37-47 лет наблюдаются самые низкие показатели по шкалам «физическое благополучие», «психическое благополучие», «самообслуживание», «трудоспособность», «межличностные отношения» и «самореализация» (табл. 5). В то же время в младшей и старшей возрастных группах значения показателей по этим шкалам выше и сопоставимы. По шкалам «социальная эмоциональная поддержа-

Таблица 4

Интерпретация результатов оценки уровня агрессивности ВИЧ-инфицированных лиц по тесту Басса-Дарки

Шкалы	Уровень показателя		
	Группа № 1	Группа № 2	Группа № 3
Физическая агрессия	средний	высокий	средний
Косвенная агрессия	повышенный	повышенный	повышенный
Раздражение	высокий	повышенный	повышенный
Негативизм	средний	низкий	средний
Обида	повышенный	повышенный	повышенный
Подозрительность	повышенный	повышенный	повышенный
Вербальная агрессия	очень высокий	очень высокий	очень высокий
Чувства вины	повышенный	повышенный	повышенный
Враждебность	повышенный	повышенный	повышенный
Агрессивность	повышенный	повышенный	повышенный

ка», «общая служебная поддержка» и «духовная реализация» с увеличением возраста значения показателей увеличиваются, а по шкале «общее восприятие качества жизни» — снижаются.

Проведенная оценка психоэмоционального статуса ВИЧ-инфицированных мужчин показала увеличение уровня тревоги и

ициды совершаются в 1,5-2 раза чаще чем в популяции [19], то уровень суицидов среди ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом мужчин уже в 7,4-66 раз выше [20-21].

Повышенный уровень враждебности и агрессивности у всех опрошенных ВИЧ-инфицированных в первую очередь связан со стигматизацией и дискриминацией, в том числе и со стороны медицинских работников [22]. Это подтверждается и очень высоким уровнем вербальной

агрессии во всех возрастных группах. Внутренняя и внешняя стигматизация, ухудшение состояния здоровья с возрастом обуславливает и снижение общего восприятия качества жизни.

### Выводы

1. Уровень тревоги и депрессии у ВИЧ-инфицированных мужчин с возрастом увеличивается от нормы до субклинически выраженного уровня, что сказывается на снижении общего восприятия качества жизни.
2. Результаты опроса ВИЧ-инфицированных по тесту Басса-Дарки свидетельствуют о наличии внутренней и внешней стигмы, что выражается в повышенных уровнях косвенной агрессии, обиды, подозрительности, чувства вины, повышенном и высоком уровне раздражительности, очень высоком уровне вербальной

Таблица 5  
Результаты исследования качества жизни ВИЧ-инфицированных мужчин,  $M \pm m$

Шкалы	Группа № 1	Группа № 2	Группа № 3	p
Физическое благополучие	7,3 ± 0,56	6,6 ± 0,51	7,4 ± 0,42	$p_{1-2,1-3,2-3} > 0,1$
Психическое благополучие	7,2 ± 0,55	6,1 ± 0,48	7,0 ± 0,46	$p_{1-2,1-3,2-3} > 0,1$
Самообслуживание	8,1 ± 0,64	7,5 ± 0,48	8,1 ± 0,43	$p_{1-2,1-3,2-3} > 0,1$
Трудоспособность	7,8 ± 0,70	7,1 ± 0,50	7,4 ± 0,57	$p_{1-2,1-3,2-3} > 0,1$
Межличностные отношения	7,3 ± 0,52	6,7 ± 0,42	7,2 ± 0,47	$p_{1-2,1-3,2-3} > 0,1$
Социальная эмоциональная поддержка	6,1 ± 0,73	7,0 ± 0,42	8,3 ± 0,28	$p_{1-2} > 0,1$ $p_{1-3,2-3} < 0,05$
Общая служебная поддержка	5,1 ± 0,72	6,8 ± 0,52	7,0 ± 0,42	$p_{1-2} < 0,1$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,1$
Самореализация	6,9 ± 0,63	5,6 ± 0,37	6,3 ± 0,51	$p_{1-2,1-3,2-3} > 0,1$
Духовная реализация	7,8 ± 0,58	8,1 ± 0,47	8,7 ± 0,47	$p_{1-2,1-3,2-3} > 0,1$
Общее восприятие качества жизни	6,9 ± 0,55	6,1 ± 0,43	6,0 ± 0,46	$p_{1-2,1-3,2-3} > 0,1$

Примечание:  $p_{1-2}$  — уровень значимости различий между группами № 1 и № 2,  $p_{1-3}$  — между группами № 1 и № 3,  $p_{2-3}$  — между группами № 2 и № 3

Таблица 6  
Частота депрессии и тревоги при соматических заболеваниях [18]

Заболевание	Частота расстройства, %	
	депрессия	тревога
Инфаркт миокарда	42	50
ХОБЛ	23 — 43	37 — 54
Ревматоидный артрит	38	44
Онкологические заболевания	53	27

депрессии с возрастом. Если в возрастной группе 19-37 лет эти показатели соответствуют норме, то в старшей возрастной группе (48-56 лет) они характеризуются как субклинически выраженные с тенденцией к клинически выраженным тревоге и депрессии. Согласно данным литературы [17-18] соматические заболевания сопровождаются тревожными и депрессивными расстройствами (табл. 6). У ВИЧ-инфицированных депрессия фиксируется в 22 — 51 % случаев [19].

Зафиксированное нами увеличение уровня депрессии и тревоги с возрастом свидетельствует о необходимости оказывать ВИЧ-инфицированным не только медицинскую помощь, но и психологическую помощь уже на стадии постановки диагноза, поскольку эти расстройства усугубляют течение заболевания и увеличивают риск суицидальных попыток. Если среди онкологических больных су-

агрессии.

3. Снижение оценки ВИЧ-инфицированными мужчинами в возрасте 37-47 лет своего физического и психического благополучия, самообслуживания, трудоспособности, межличностных отношений и самореализации по-видимому связаны с психологическими особенностями этой возрастной категории и наличием внутренней стигмы.
4. Повышение с возрастом ВИЧ-инфицированными мужчинами оценки социальной эмоциональной поддержки, общей служебной поддержки и духовной реализации свидетельствуют об их постепенной социальной адаптации и формировании в обществе толерантности к ВИЧ-инфицированным.

#### Литература

1. Покровский В.В. ВИЧ-инфекция и СПИД. Клинические рекомендации / В.В. Покровский. — М.: ГЭОТАР-Медиа. — 2010. — 192 с.
2. Хоффман К. Лечение ВИЧ-инфекции / К. Хоффман, Ю.К. Рокштро. — М.: Р.Валент. — 2010. — 648 с.
3. Маркова Т.С. Социально-психологические аспекты ВИЧ-инфекции / Т.С. Маркова // Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. — 2017. — №1 (16). — Т. 2. — С 80-81.
4. Ланга А. П. Индивидуально-психологические особенности ВИЧ-инфицированных. Автореферат. диссертация кандидат психологических наук.- Ростов-на-Дону: Общая психология, психология личности, история психологии, 2006. — 216 с.
5. Турсунов Р.А. Влияние ВИЧ-инфекции на качество жизни людей, живущих с ВИЧ/СПИД // Вестник Авиценны. — 2013. — № 1, январь-март 2013. — С. 138 — 148.
6. Marzuk P.M. Suicidal behavior and HIV illness // Int. Rev. Psychiatry. 1991. Vol. 3. P. 365-371.
7. Marzuk P.M., Tierney H., Tardiff K. et al. Increased risk of suicide in persons with AIDS // J. Am. Med. Association. 1988. Vol. 259. P. 1333-1337.
8. Чернавская О.А. Некоторые аспекты проблемы стигматизации и дискриминации людей, живущих с ВИЧ/СПИДом / О.А. Чернавская, Е.А. Иоанниди // Социология медицины. — 2014. — № 2. — С 55-57.
9. Influence of Quality of Life and Reason for Non-disclosure on HIV Stress among Urban HIV-Infected African American Men / Raven S. Wright // Proceedings of The National Conference On Undergraduate Research (NCUR) 2015 Eastern Washington University, Cheney, WA April 16-18, 2015. — P. 449-456.
10. Зинченко А. И. Влияние психологического ресурса ВИЧ-инфицированных на способность организма противостоять заболеванию: автореферат кандидат психологических наук (19.00.04) / Зинченко Анна Ивановна: Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия.- Санкт — Петербург, 2009.- 139с.
11. Настольная книга для позитивных людей. Второе, дополненное издание — К.: МБФ «Международный Альянс по ВИЧ/СПИД в Украине», 2011.
12. Социально-психологическое консультирование в ВИЧ-сервисных организациях. Пособие для психологов. / Л. Валовая, М. Варбан, Л. Шульга и др.- К.: МБФ «Международный Альянс по ВИЧ/СПИД в Украине», 2014. — 72 с.
13. Van der Heijden I, Abrahams N, Sinclair D. Psychosocial group interventions to improve psychological well-being in adults living with HIV. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 3. Art. No.: CD010806.
14. Хван А.А., Зайцев Ю.А., Кузнецова Ю.А. Стандартизация опросника А. Басса и А. Дарки / Психологическая диагностика, 2008, № 1, — с. 35-58.
15. <http://psylab.com.ua/tools-> госпитальная шкала тревоги и депрессии.
16. Mezzich J.E. Validization an efficient quality life index / J.E. Mezzich, N. Cohen, J. Liu, M. Ruiperez, G. Yoon, S. Iqabal, C. Perez / Abstracts XI World Congress Psychiatry «Psychiatry on New Thresholds». — Hamburg, Germany, 6–11 August, 1999. — P. 427-428.
17. Dominika Dudek, Jerzy A Sobacski. Mental disorders in somatic diseases: psychopathology and treatment // Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej. — 2012. — Vol. 122, №12. — P. 624-629.

18. Беялов Ф.И. Психосоматические связи при заболеваниях внутренних органов: Часть 3. / Ф.И. Беялов // Клиническая медицина. — 2007. — № 6. — С. 19-21.
19. Образовательная программа по депрессивным расстройствам (Редакция 2008 года). Т. 2 Депрессия и соматические заболевания. — М., 2010. — 171 с. — <http://bekhterev.ru/content/43/OT2.pdf>
20. Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 9 июля 2007 г. № 575 «О мерах по профилактике суицидов и оказании помощи лицам, совершившим суицидальные попытки».
21. Жабенко Н.Ю. Суицидальное поведение и ВИЧ-инфекция / Н.Ю. Жабенко // Ліки України. — 2011. — № 4 (8). — С. 45-47.
22. Белоносова Н.А. Сравнительный анализ индекса стигмы людей, живущих с ВИЧ, в Украине и России / Н.А. Белоносова / Современные исследования социальных проблем (электронный научный журнал), Modern Research of Social Problems, №4 (24), 2013. — [www.sisp.nkras.ru](http://www.sisp.nkras.ru)
23. Улюкин И.М., Додонов К.Н., Милоенко М.С, Буланьков Ю.И.- Агрессивность в отношениях больных ВИЧ- инфекцией на клинически выраженных стадиях заболевания // Терра Медика. 2012 №3. С 33.
24. Чуприков А.П., Лобанов С.О. Психологічні порушення, що спостерігаються при ВІЛ-інфікуванні та СНІД // Медичний всесвіт: спецвипуск з проблем ВІЛ/СНІД. — 2003. — № 1. — Т.3. — С. 106-111.
- the quality of life of people living with HIV / AIDS // Avicenna Bulletin. — 2013. — No. 1, January-March 2013. — pp. 138 — 148.
6. Marzuk P.M. Suicidal behavior and HIV disease // Int. Rev. Psychiatry. 1991. Vol. 3. P. 365-371.
7. Marzuk P.M., Tierney H., Tardiff K. et al. Increased risk of suicide in persons with AIDS // J. Am. Med. Association. 1988. Vol. 259. P. 1333-1337.
8. Chernavskaya OA Some aspects of the problem of stigmatization and discrimination of people living with HIV / AIDS / O.A Chernavskaya, E.A Ioannidi // Sociology of Medicine. — 2014. — No. 2. — С 55-57.
9. Influence of Quality of Life and Reason for Non-disclosure on HIV Stress among Urban HIV-Infected African American Men / Raven S. Wright // Eastern National University, Cheney, WA April 16-18, 2015. — P. 449-456.
10. Zinchenko AI Influence of the psychological resource of HIV-infected on the body's ability to resist the disease: author's abstract of Candidate of Psychological Sciences (19.00.04) / Zinchenko Anna Ivanovna: St. Petersburg State Pediatric Medical Academy. St. Petersburg, 2009.-139с.
11. Handbook for positive people. The second, supplemented edition — K.: ICF "International HIV / AIDS Alliance in Ukraine", 2011.
12. Socio-psychological counseling in HIV-service organizations. The manual for psychologists. / L.Valovaya, M.Varban, L.Shulga and others. — K.: ICF "International HIV / AIDS Alliance in Ukraine", 2014. — 72 p.
13. Van der Heijden I, Abrahams N, Sinclair D. Psychosocial group interventions to improve psychological well-being in adults living with HIV. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 3. Art. No.: CD010806.
14. Khvan AA, Zaitsev Yu.A, Kuznetsova Yu.A Standardization of the A Bass and A Darki questionnaire / Psychological Diagnostics, 2008, No. 1, p. 35-58.
15. <http://psylab.com.ua/tools-hospital-scale-of-anxiety-and-depression>.
16. Mezzich J.E. Validation an efficient quality life index / J.E. Mezzich, N. Cohen, J. Liu, M. Ruiperez, G. Yoon, S. Iqabal, C. Perez / Abstracts XI World Congress Psychiatry «Psychiatry on New Thresholds». — Hamburg, Germany, 6-11 August, 1999. — P. 427-428.

### References

1. Pokrovsky V.V. HIV infection and AIDS. Clinical recommendations / V.V. Pokrovsky. — Moscow: GEOTAR-Media. — 2010. — 192 pp.
2. Hoffman K. Treatment of HIV infection / K. Hoffman, Yu.K. Rockstrom. — M: R. Valent. — 2010. — 648 pp.
3. Markova T.S. Socio-psychological aspects of HIV infection / T.S. Markova // Bulletin of the Council of Young Scientists and Specialists of the Chelyabinsk Region. — 2017. — No. 1 (16). — Т. 2. — With 80-81.
4. Langa AP Individual-psychological characteristics of HIV-infected people. Abstract. thesis candidate of psychological sciences. Rostov-on-Don: General psychology, personality psychology, history of psychology, 2006. — 216 p.
5. Tursunov RA Influence of HIV infection on

17. Dominika Dudek, Jerzy A Sobacski. Mental disorders in somatic diseases: psychopathology and treatment // *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. — 2012. — Vol. 122, №12. P. 624-629.
18. Belyalov F.I. Psychosomatic connections in diseases of internal organs: Part 3. / F.I. Belyalov // *Clinical medicine*. — 2007. — No. 6. — P. 19-21.
19. Educational program on depressive disorders (Revision 2008). T. 2 Depression and somatic diseases. — M., 2010. — 171 p. — <http://bekhterev.ru/content/43/OT2.pdf>
20. Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus of July 9, 2007, No. 575 "On Measures for the Prevention of Suicides and Assistance to Persons Who Committed Suicide Attempts."
21. Zhabenko N.Yu. Suicidal behavior and HIV infection / N.Yu. Zhabenko // *Liki of Ukraine*. — 2011. — No. 4 (8). — P. 45-47.
22. Belonosova N.A. Comparative analysis of the stigma index of people living with HIV in Ukraine and Russia / N.A. Belonosova // *Modern research of social problems (electronic scientific journal), Modern Research of Social Problems*, №4 (24), 2013. — [www.sisp.nkras.ru](http://www.sisp.nkras.ru)
23. Ulyukin IM, Dodonov KN, Miloenko MS, Bulankov Yu.I.- Aggressiveness in the attitude of HIV-infected patients at clinically expressed stages of the disease // *Terra Medica* 2012 №3. С 33.
24. Chuprikov AP, Lobanov S.O. Psychological disorders that are observed in HIV / AIDS and AIDS // *Medical universe: special issue on HIV / AIDS*. — 2003. — № 1. — Т.3. — P. 106-111.

### Резюме

#### ОЦІНКА ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТАНУ ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ЧОЛОВІКІВ

*Чатковська-Цибуля В.А., Шухтіна І.М.,  
Гойдик В.С., Шухтін В.В.*

Проведена оцінка психоемоційного стану 52 ВІЛ-інфікованих чоловіків у віці від 19 до 56 років. Опитування пацієнтів

здійснювали за допомогою тесту оцінки агресивності Басса-Даркі, госпітальної шкали Гамільтона, методики вивчення якості життя. Проведені дослідження показали, що з віком у ВІЛ-інфікованих чоловіків підвищується рівень тривоги і депресії та знижується загальне сприйняття якості життя. Зафіксовано підвищений рівень ворожості та агресивності в усіх вікових групах ВІЛ-інфікованих чоловіків.

**Ключові слова:** ВІЛ, тривога, депресія, якість життя

### Summary

#### ASSESSMENT OF THE PSYCHOEMOTIONAL STATE OF HIV- INFECTED MEN

*Chakovskaya-Tsybulya V.A.,  
Shukhtina I.N., Goydyk V.S.,  
Shukhtin V.V.*

The psychoemotional state of 52 HIV-infected men aged 19 to 56 years was evaluated. The patients were interviewed using the Bassa-Darkness aggressiveness test, the Hamilton hospital scale, and the quality of life method. Studies have shown that with age in HIV-infected men, anxiety and depression increase and overall perception of quality of life decreases. An increased level of hostility and aggressiveness was registered in all age groups of HIV-infected men.

**Keywords:** HIV, anxiety, depression, quality of life

*Впервые поступила в редакцию 23.11.2017 г.  
Рекомендована к печати на заседании  
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК: 543.272.82:574.2

**РОЛЬ ВПЛИВУ НА ОРГАНІЗМ ЛЮДИНИ ТРИВАЛОЇ ЕМІСІЇ СВИНЦЮ ВІД АНТРОПОГЕНИХ ДЖЕРЕЛ****Головкова Т.А.***Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
Кафедра загальної гігієни, м. Дніпро; tgolovkova@i.ua*

Техногенний пресинг сприяє постійному надходженню значних обсягів хімічних забруднювачів в навколишнє середовище, що збільшує ризик прояву екологізмовленої патології у населення урбанізованих територій. Із усього різноманіття чинників довкілля, що шкідливо впливають на жінку та її майбутню дитину, особливо місце посідає свинець, як фактор ризику виникнення ускладнень перебігу вагітності та пологів, природжених вад розвитку у дитини. Метою даних досліджень є гігієнічна оцінка стану донозологічних показників впливу свинцю на організм вагітних жінок – мешканок контрастних районів спостереження Дніпропетровській області. Встановлено, що вміст свинцю в крові чутливих верств населення промислових районів підвищений у порівнянні з контрольним, що зумовлено більш високим навантаженням населення м. Дніпро даним ксенобіотиком. Збільшення вмісту свинцю в організмі жінок негативно впливає на порфіриновий обмін, що погіршує киснево-транспортну функцію крові, а відтак підвищує ризик розвитку репродуктивних ускладнень у вагітних.

**Ключові слова:** вагітні жінки, свинець,  $\Delta$ -амінолевулінова кислота, кров, сеча.

**Вступ**

Особливої значущості у теперішній час набуває встановлена негативна роль забруднення довкілля важкими металами, які потрапляють у навколишнє середовище з різних антропогенних джерел та шкідливо впливають на стан здоров'я населення [3]. Одне з провідних місць серед найбільш поширених важких металів займає вплив свинцю [9, 10]. Зростання рівнів свинцевого забруднення довкілля внаслідок значних обсягів утворення свинцевовмісних відходів при експлуатації підприємств чорної, кольорової металургії, машинобудування та теплоенергетичного комплексу з кожним роком загострює екологічні проблеми потужного промислового регіону – Дніпропетровської області. Свинцеве забруднення відбувається внаслідок виробництва автомобільних акумуляторів, утворення, накопичення та переробки їх відходів, а також при використанні в

якості моторного пального етилованого бензину. Викиди від пересувних джерел забруднення, а саме від роботи двигунів автомобільного, залізничного, водного, авіаційного транспорту та виробничої техніки відносяться до основних джерел забруднення свинцем навколишнього середовища – до 70%. Екологічний стан індустріальної урбосистеми м.Дніпра та прилеглих районів зумовлений специфічним і тісно переплетеним комплексом природних, промислово-виробничих, соціально-економічних та інших умов, які збільшують автотранспортне навантаження. За обсягом викидів від пересувних джерел забруднення Дніпропетровська область посідає друге місце після Києва [6].

Негативна дія забруднювача довкілля особливо небезпечна при зниженні адаптаційних резервів, що має місце у період вагітності у зв'язку з анатомо-фізіологічними особливостями, функціо-



нальною нестійкістю та гормональною перебудовою [1, 7]. Потрапляючи в організм у порівняно невеликих дозах, але впродовж тривалого часу, він здатний викликати токсичні ефекти, які проявляються порушенням фізіологічного перебігу біохімічних процесів, структури і функції органел і мембран клітин, зокрема проникності останніх для хімічних компонентів внутрішнього середовища [4].

Потужна антропогенна емісія свинцю в умовах промислових міст, а відтак його тривала дія на організм чутливих верств населення призводить в до хронічної інтоксикації. Одним з симптомів токсичного впливу свинцю є свинцева анемія [2, 5]. Механізм розвитку свинцевої анемії має два напрями: пошкодження біосинтезу гема та прискорення руйнування еритроцитів. Пригнічення біосинтезу гема зумовлене, по-перше, гальмуванням цитоплазматичної дегідратази- $\Delta$ -амінолевулінової кислоти і цей ефект зв'язаний з дозою свинцю. При рівні свинцю в крові 10–20 мкг/100 мл виникають початкові зміни в крові, проявами яких є підвищення швидкості руйнування еритроцитів (гемоліз), зменшення активності  $\Delta$ -амінолевулінатдегідрогенази в еритроцитах, ретикулоцитоз. Поряд з цим, у сечі виявляють збільшення вмісту  $\Delta$ -амінолевулінової кислоти та копорпорфірину [8].

Виникнення анемії у вагітних призводить до широкого кола негативних наслідків: зниження насиченості крові киснем, порушення матково-плацентарного кровообігу, гіпоксії плода, затримки його внутрішньоутробного розвитку та іншим ускладненням перебігу вагітності [1, 7]. Існування вагітної під негативним впливом різноманітних чинників навколишнього середовища може за певних умов призвести до зриву адаптаційних механізмів і, як наслідок, розвитку екозалежних порушень, у тому числі і репродуктивних, що обумовлює доцільність **мети роботи**: визначення впливу свинцю на стан донозологічних показників у

вагітних жінок – мешканок техногенно забруднених територій.

#### Матеріали та методи досліджень

Для досліджень було відібрано 89 практично здорових жінок віком 20-25 років, без професійних шкідливостей, при відсутності соматичних, спадкових хвороб і шкідливих звичок, з фізіологічним перебігом вагітності другого триместру. Обстежені були розподілені на три групи в залежності від місця постійного проживання: I і II група – жінки Індустріального і Новокодацького району м.Дніпро, III група (контрольна) – сформована з жінок, які постійно мешкають у місті порівняння – Новомосковську Дніпропетровської області. Вивчення впливу свинцю виконано за допомогою аналізу його вмісту у крові мешканок районів спостереження та визначення біомаркеру ефекту токсичної дії свинцю: активності ферменту порфіринового обміну –  $\Delta$ -амінолевулінової кислоти (АЛК) в сечі вагітних. Визначення вмісту свинцю в крові вагітних жінок проведено за допомогою методу атомно-абсорбційної спектрофотометрії, а концентрації АЛК в сечі – біохімічного методу. Отримані результати опрацьовано за допомогою традиційних методів варіаційної статистики з використанням ліцензійних комп'ютерних програм Microsoft Excel та Statistica 10.

#### Результати досліджень та їх обговорення

Аналіз даних біомоніторингу свинцю у крові жінок трьох груп спостереження свідчить про те, що його концентрації коливаються від 0,11 мкг/мл до 0,77 мкг/мл, що співпадає з даними інших дослідників для промислових міст [2]. Для обстежених I групи середня величина свинцю становить  $0,35 \pm 0,027$  мкг/мл, що статистично достовірно вище, ніж у жінок II ( $p < 0,05$ ) та III груп ( $p < 0,01$ ) –  $0,27 \pm 0,017$  мкг/мл та  $0,18 \pm 0,007$  мкг/мл відповідно. Середні значення свинцю у крові вагітних II групи на 33% вищі, ніж у жінок III групи, що статистично достовірно підтверджено ( $p < 0,01$ ). У середнь-

ому вміст свинцю у крові вагітних – мешканок промислового та порівняльного міст не перевищує фізіологічної норми – 0,4 мг/л. Але у 24% обстежених Індустріального району та у 6,7% жінок – Новокодацького визначено збільшення концентрацій свинцю у крові відносно фізіологічної норми. Одночасно у 60% вагітних I групи, у 76,6% – II групи та у 30% жінок III групи вміст свинцю у крові визначається в межах металоносійства – від 0,2 до 0,4 мкг/мл. Тільки у 16% обстежених жінок Індустріального району і у 16,7% Новокодацького концентрації свинцю у крові відповідають існуючим фізіологічним нормам, у той час як у мешканок м.Новомосковська цей показник достовірно більший і становить 60% ( $p < 0,01$ ).

Результати досліджень свідчать про те, що концентрації АЛК у сечі обстежених жінок коливались від 0,54 до 5,8 мг/г креатиніну. Середні значення АЛК (мг/г креатиніну) становлять: для жінок I групи  $2,86 \pm 0,22$ , для II групи –  $2,67 \pm 0,25$ , що вище за норму (0,5-2,5 мг/г креатиніну). Для вагітних III групи ця величина у 1,4-1,3 рази нижча, ніж у мешканок промислових районів –  $2,01 \pm 0,12$  мг/г креатиніну. Середня величина АЛК у жінок Індустріального району достовірно вища ( $p < 0,01$ ) у порівнянні з даними по м.Новомосковську. За максимальними значеннями вміст АЛК у сечі 60,6% обстежених Індустріального району, у 50% – Новокодацького району і у 26,9% жінок м.Новомосковська перевищує фізіологічні значення.

Статистичне опрацювання отриманих даних виявило статистично достовірний зв'язок ( $p < 0,05$ ) концентрації АЛК у сечі з вмістом свинцю у крові вагітних промислового регіону (рис.). Регресійний аналіз результатів та побудована математична модель –  $y = 1,934 + 2,608 \cdot x + \text{eps}$ , дозволили розрахувати “порогову величину” – концентрацію свинцю у крові вагітних жінок на рівні 0,24 мкг/мл, яка супроводжується підвищенням рівня АЛК у сечі відносно норми та може виклика-

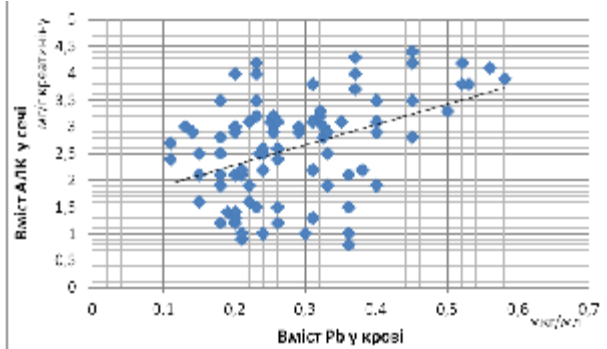


Рис. Залежність концентрації АЛК у сечі від вмісту свинцю у крові жінок

ти порушення порфіринового обміну.

Визначення концентрації АЛК у сечі на етапі диспансерного спостереження вагітних може застосовуватись в якості ранньої донозологічної діагностики комплексного впливу свинцю навколишнього середовища.

#### Висновки

Отже, результати лабораторного обстеження населення урбанізованих територій дозволили вивчити стан специфічних показників техногенного впливу свинцю на організм людини. В індикаторному біосубстраті – крові мешканок промислових районів відзначаються перевищення концентрації свинцю відносно відповідного нормативу у 6,7-24% обстежених жінок. Також насторожує встановлене металоносійство свинцю у 68% вагітних м.Дніпро і у 30% жінок порівняльного міста. У мешканок промислового міста визначено перевищення середніх значень АЛК у сечі відносно норми та даних порівняльного міста ( $p < 0,05$ ). При математичній обробці отриманих результатів встановлена кореляційна залежність вмісту АЛК у сечі від рівня свинцю у крові обстежених, а також розрахована “порогова концентрація” свинцю у крові на рівні 0,24 мкг/мл, яка призводить до погіршення порфіринового обміну, що може бути використано в якості прогностичної ознаки. В умовах довготривалої дії шкідливих факторів довкілля на організм вагітної жінки отримання даних щодо інтегрованих показників досить важливе, тому що вони мо-

жуть слугувати критерієм інтенсивності комплексного впливу свинцю навколишнього середовища.

### Література

1. Агаджанян Н.А. Элементный портрет человека: заболеваемость, демография и проблема управления здоровьем нации / Н.А. Агаджанян, А.В. Скальный, В.Ю. Детков // Экология человека. – 2013. – №11. – С.3-12.
2. Білецька Е.М. Важкі метали навколишнього середовища як фактор гіпофертильності чоловіків (огляд) / Е.М.Білецька, Н.М.Онул, Т.А.Головкова // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2011. – Т.15, №1. – С.9-13.
3. Боев В.М. Химические канцерогены среды обитания и злокачественные новообразования / В.М. Боев, В.Ф. Куксанов, В.В. Быстрых. – М. : Медицина, 2002. – С. 173-179.
4. Землянова М.А. Нарушения белкового профиля человека в условиях воздействия тяжелых металлов / М.А. Землянова, А.В. Тарантин // Экология человека. – 2012. – №7. – С. 7-14.
5. Константинов А. П. Экология и здоровье: опасности мифические и реальные / А. П. Константинов // Экология и Жизнь. – 2012. – №12. – С.86-88.
6. Національна доповідь про стан навколишнього природного середовища в Україні у 2011 році. – К.: Міністерство екології та природних ресурсів України, LAT & K. – 2012. – 258 с.
7. Ткаченко Т. А. Біохімічні показники крові вагітних щурів за умов отруєння ацетатом свинцю / Т.А. Ткаченко, Н.М. Мельникова // Современные проблемы токсикологии. – 2008. – №2. – С.25-27.
8. Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека / А.В. Скальный. – М.: Оникс 21 век. – 2004. – С. 172-178.
9. Сердюк А.М. Нанотехнології мікроелементів: проблеми, перспективи та шляхи ліквідації дефіциту макро- і мікроелементів/ А.М. Сердюк, М.П.Гуліч, В.Г. Каплуненко, М.В. Косінов // Журн. АМНУ. – 2010. – Т. 16, № 1. – С.107-114.
10. Трахтенберг І.М. Взаємодія мікроелементів: біологічний, медичний і соціальний аспекти/ Трахтенберг І.М., Чекман І.С., Линник В.О. та інш. // Вісник національної академії наук України. – 2013. – №6. – С.11-21.

### References

1. Aghajanian N.A Elemental portrait of a human: morbidity, demography and the problem of managing the health of the nation / N.A Aghajanian, A.V. Skalny, V.Y. Detkov // Ecology of human. – 2013. – №11. – P.3-12. (Russian).
2. Biletska E.M. Heavy metals of environment as a factor of male hypofertility (review) / E.M. Biletska, N.M. Onul, T.A Golovkova // Proceedings of Hygiene and Epidemiology. – 2011. – V.15, №1. – P.9-13. (Ukrainian)
3. Boev V.M. Chemical carcinogens of habitat and malignant neoplasms / V.M. Boev, V.F. Kuksanov, V.V. Bystrykh. - M., Medicine, 2002. – P. 173-179. (Russian)
4. Zemlyanova M.A Disturbances in the human protein profile under the influence of heavy metals / M.A Zemlyanova, A.V. Tarantin // Ecology of human. – 2012. – №7. – P. 7-14. (Russian)
5. Konstantinov A. P. Ecology and health: mythical dangers and real / A.P. Konstantinov // Ecology and Life. – 2012. – № 12. – P.86-88. (Russian)
6. National Report on the State of Environment in Ukraine in 2011. – K. : The Ministry of Ecology and Natural Resources of Ukraine, LAT & K. – 2012. – 258 p. (Ukrainian)
7. Tkachenko T.A Biochemical parameters of blood of pregnant rats under lead acetate poisoning / T.A Tkachenko, N.M. Melnikov // Modern problems of toxicology. – 2008. – №2. – P.25-27. (Ukrainian)
8. Skalny A.V. Chemical elements in human physiology and ecology / A.V. Skalny. – M.: Oniks 21 Century. – 2004. – P. 172-178. (Russian)
9. Serdyuk A.M. Nanotechnology of micronutrients: Problems, prospects and ways to eliminate macro- and microelements deficit / A.M. Serdyuk, M.P. Hulich, V.G. Kaplunencko, M.V. Kosinov // J. AMSU. – 2010 –Vol. 16, № 1. - P.107-114. (Ukrainian)
10. Trachtenberg I.M. Interaction of micronutrients: biological, medical and social aspects / I.M. Trachtenberg, I.S. Chekman, V.O. Linnik and others. // Proceedings of the National Academy of Sciences of Ukraine. – 2013. – №6. – P.11-21. (Ukrainian)

**Резюме**

**РОЛЬ ВЛИЯНИЯ НА ОРГАНИЗМ  
ЧЕЛОВЕКА ДЛИТЕЛЬНОЙ ЭМИССИИ  
СВИНЦА ОТ АНТРОПОГЕННЫХ  
ИСТОЧНИКОВ**

*Головкова Т.А.*

Техногенный прессинг способствует постоянному поступлению значительных объемов химических загрязнителей в окружающую среду, что увеличивает риск проявления экологообусловленной патологии у населения урбанизированных территорий. Из всего многообразия ксенобиотиков окружающей среды, которые негативно влияют на женщину и ее будущего ребенка, особое место занимает свинец, как фактор риска возникновения осложнений течения беременности и родов, врожденных пороков развития у ребенка. Целью данных исследований является гигиеническая оценка состояния донозологических показателей воздействия свинца на организм беременных женщин – жительниц контрастных районов наблюдения Днепропетровской области. Установлено, что содержание свинца в крови беременных проживающих в промышленных районах повышено по сравнению с контрольным, что обусловлено более высокой нагрузкой на население г.Днепр данным токсикантом. Увеличение содержания свинца в организме женщин негативно влияет на порфириновый обмен, что ухудшает кислородно-транспортную функцию крови, а, следовательно, повышает риск развития репродуктивных осложнений у беременных.

**Ключевые слова:** беременные женщины, свинец, д-аминолевулиновая кислота, кровь, моча.

**Summary**

**ROLE OF A LONG-TERM EMISSION OF  
LEAD FROM ANTHROPOGENIC SOURCES  
ON THE HUMAN ORGANISM**

*Golovkova T.A.*

Anthropogenic pressing contributes to a constant entry of significant volumes of chemical contaminants into the environment; this increases risk of manifestations of ecologically-dependent pathology in population of urbanized territories. Of all variety of environmental factors which negatively impacts woman and her future baby, lead occupies a special place as a risk factor of development of complications of pregnancy and labor course, congenital developmental defects in a baby. Aim of our investigations is hygienic assessment of state of donosologic findings of lead impact on the organism of women – residents of contrast regions of observation in Dnipropetrovsk region. It was established that lead content in the blood of sensitive segments of people in industrial regions is increased as compared with control, this being caused by a higher constant loading of xenobiotic on the population of Dnipro city. Increase of lead content in the women's organism negatively impacts porphyrinic exchange, this worsens oxygen-transport function of blood and increases risk of development of reproductive complications in pregnant women.

**Keywords:** pregnant women, lead, d-aminolevulinic acid, blood, urine.

*Впервые поступила в редакцию 05.06.2017 г.  
Рекомендована к печати на заседании  
редакционной коллегии после рецензирования*

## ЗВІТ

### ПРО ПРОВЕДЕННЯ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ “БАБЕНКІВСЬКІ ЧИТАННЯ”, ПРИСВЯЧЕНОЇ ПАМ’ЯТІ АКАДЕМІКА ГЕОРГІЯ ОВКСЕНТІЙОВИЧА БАБЕНКА

(М. ІВАНО-ФРАНКІВСЬК, ДВНЗ «ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ  
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ», 26-27 ЖОВТНЯ 2017 РОКУ)

*Вакалюк І.П., Ерстенюк Г.М., Хопта Н.С.*

26-27 жовтня 2017 року на базі навчально-виробничо-рекреаційної бази Івано-Франківського національного медичного університету (м. Яремче, вул. Свободи, 367) було проведено науково-практичну конференцію з міжнародною участю “Бабенківські читання”, присвячену пам’яті академіка Георгія Овксентійовича Бабенка.

Конференція присвячена пам’яті видатного вченого-біохіміка академіка Г.О.Бабенка - фундатора школи мікроелементології в Україні, наукова тематика конференції скерована на розвиток біоелементології на сучасному етапі: проблеми, досягнення, перспективи, нові підходи до практичного застосування досягнень фундаментальних досліджень. Зокрема, розглядалися проблемні питання норми мікро- та макроелементів в об’єктах довкілля та живих організмах, методичні засади до визначення їх токсичності, біоіндикації, біогеохімічного моніторингу, контролю у продуктах харчування та фармацевтичних препаратах; основи патогенетичних механізмів уражень органів і систем при експериментальних та природних дисмікроелементазах, способи їх профілактики, діагностики та корекції.

Конференція проведена кафедрою біологічної та медичної хімії імені Г.О.Бабенка ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» у співпраці з Асоціацією мікроелементологів України. У рамках конференції було проведено два пленарних засідання, постерна сесія, Школа біоелементології, а

також засідання Асоціації мікроелементологів України. На першому пленарному засіданні з вітальним словом і спогадами про видатного вченого і Учителя виступив ректор Івано-Франківського національного медичного університету професор Рожко М.М., прозвучали вітання від академіка АМНУ Трахтенберга І.М., членкоресподента АМНУ Губського Ю.І. проф. Шафрана Л.М. Своїми спогадами поділились ветерани Університету: професор Юрцева А.П., доцент Александрук Д.П.; з привітальним словом до присутніх звернувся внук академіка Бабенка Г.О. – доцент кафедри внутрішньої медицини №2 ІФНМУ О.І. Бабенко. Завідувач кафедри біологічної та медичної хімії професор Ерстенюк А.М. у своїй доповіді, присвяченій академіку Г.О. Бабенку, його ролі в історії Івано-Франківського національного медичного університету, створенні школи мікроелементології, звернула увагу на розвиток цього наукового напрямку в сучасній Україні та за її межами. На підтвердження, у другій частині пленарного засідання учасники конференції мали можливість послухати в онлайн-режимі доповідь учня академіка Г.О.Бабенка – професора Погрібного І.П. з Національного Центру Токсикологічних досліджень Американської адміністрації Харчування та Ліків. У презентованій доповіді автор зупинився на важливості досліджень ролі мікроелементів у процесах канцерогенезу, зокрема, заліза та білків, які забезпечують його метаболізм на генетичному рівні. Надзвичайно важливим і актуальним залишається питан-

ня норми в мікроелементології, про це аргументовано, на підставі багатолітнього досвіду Лабораторії аналітичної хімії та моніторингу токсичних речовин ДУ"Інститут медицини праці Національної академії медичних наук України", у своїй доповіді виклала І.М.Андрусин. Результати отримані за допомогою новітніх методів дослідження є високо інформативними і переконливими для запровадження в наукових розробках та клінічній практиці. У доповіді від колективу авторів ДУ"Інститут медицини праці Національної академії медичних наук України" професор Лугоський С.П., логічно продовжуючи актуальність проблеми щодо застосування мікроелементів у різних сферах діяльності людини акцентує увагу на процесах адаптації та компенсаторних механізмах за умов впливу наночастинок мікроелементів, зокрема широко розповсюдженого свинцю.

Представлені на другому пленарному засіданні доповіді науковців із Української медичної стоматологічної академії, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Тернопільського державного медичного університету імені Івана Горбачевського, Буковинського державного медичного університету, Івано-Франківського національного медичного університету: професора Непоради К.С., професора Воробець Н.М., професора Оринчак М.А., професора Вірстюк Н.Г., професора Грицика А.Р., молодих вчених: Романюк Д.Г., Бандас І.А. викликали жваву наукову дискусію. Частина представлених доповідей присвячена вивченню можливостей корекції дисмікроелементозів за умов експериментальних моделей та у пацієнтів зі стоматологічними захворюваннями, дослідженню метаболізму макро- та мікроелементів у пацієнтів із захворюваннями нирок та порушенням функції паразитоподібних залоз. Представлені актуальні розробки з використанням наночастинок мікроелементів для корекції імунного статусу, викладено аргументовані застереження щодо застосування

селеновмісних рослин, окреслено перспективні шляхи використання кумаринів для профілактики порушень гомеостазу мікроелементів.

Доповіді школи Біоелементології охоплювали надзвичайно актуальні питання: формування наукового світогляду молодого вченого (професор Бачинський П.П., Дніпропетровський національний університет імені О. Гончара); підходи до планування досліджень в клінічній мікроелементології (д. біол. н. Пихтеева О.Г., Український НДІ медицини транспорту); методологічні засади підготовки біосубстратів до визначення мікроелементів (к.біол. н. Большой Д.В., Український НДІ медицини транспорту); сучасні підходи до статистичної обробки результатів наукових досліджень (професор Децик О.З., Івано-Франківський національний медичний університет). Учасники Школи мали можливість ознайомитись із найновішими досягненнями в галузі Біоелементології завдяки доповіді учня академіка Бабенка Г. О. – відомого вченого, генерального директора Інституту Мікроелементологів ЮНЕСКО, професора А.В. Скального.

Тематика представлених стендових доповідей робіт цікава і різноманітна, охоплювала питання екологічного моніторингу за вмістом макро- і мікроелементів в об'єктах довкілля; впливу надмірного поступлення нітратів, нітритів, фосфатів, важких металів на біоелементний склад організму експериментальних тварин; реакції-відповіді організму на стресорні чинники; розвитку дисмікроелементозу у пацієнтів з цирозом печінки на тлі супутніх захворювань; йодо- та залізодефіцитні стани у школярів; ефективності корекції виявлених порушень обміну макро- та мікроелементів із застосуванням рослинних препаратів. Стендові доповіді були інформативні, яскраві, оформлені якісними фотографіями, діаграмами, викликали жваву наукову дискусію і отримали високу професійну оцінку.

Наукові публікації у вигляді 83 тез опубліковані у матеріалах науково-прак-

тичної конференції на 99 сторінках (друк матеріалів за дозволом Вченої Ради ІФНМУ, протокол №16 від 31.10.2017р.), 2 статті - у науково-практичному журналі «Галицький лікарський вісник», 2017, №4.

Загально опубліковано тез-83

Стенових (постерних) доповідей- 11

Усних доповідей - 17

Зареєстровано 135 учасників конференції, серед яких 37 професори і доктори наук, 58 доцентів, 21 асистент, 19 аспірантів із вищих медичних навчальних закладів та науково-дослідних установ України.

На конференції представлені наукові праці іноземних дослідників:

Погрібний І. П. - *Національний Центр Токсикологічних досліджень Американської адміністрації Харчування та Ліків (США)* – “В пошуках шляхів для виявлення канцерогенних речовин: нові перспективи трансферину”;

Скальний А.В. – *Інститут Мікроелементологів ЮНЕСКО* – “Медична елементологія: досягнення і проблема”

Кіндрат І.П. - *Відділ біохімічної токсикології Національного центру з токсикологічних досліджень, Джефферсон, Арканзас, (США)* - “Arsenic – induced alteration in iron homeostasis in human progenitor heparg”.

У рамках конференції проведено засідання Асоціації мікроелементологів України.

В програму конференції були включені екскурсійні програми: відвідання туристичного комплексу «Буковель» та історичних місць Прикарпаття, перегляд кінофільму “Доброго здоров’ячка”, при-

свяченого 70 річному ювілею ІФНМУ. Гостям провели цікавий екскурс в історію та національні традиції Прикарпатського краю.

#### Резолюція конференції:

1. Комплексний підхід до вивчення елементного гомеостазу організму людини у взаємозв’язку з об’єктами довкілля є науковим підґрунтям до створення системи біогеохімічного моніторингу територій та розробки профілактичних заходів щодо розвитку дисмікроелементозів.
2. Запровадження стандартизованих методів дослідження рівня есенціальних та токсичних елементів є необхідною умовою створення сучасної нормативної бази.
3. З метою втілення наукових розробок в галузі біоелементології в клінічну практику розробити відповідний курс тематичного удосконалення для лікарів.
4. Тематика конференції цілком оправдана та реалізована і в майбутньому має бути поширена як на клінічну практику, так і на екологічну безпеку.
5. Під егідою Асоціації мікроелементологів України узагальнити та видати глосарій з мікроелементології.
6. Наступну конференцію провести згідно установленого графіку, Школу біоелементології для молодих вчених та лікарів-практиків проводити щорічно.

*Впервые поступила в редакцию 01.12.2017 г.  
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

## ВІТАЄМО З 60-РІЧЧЯМ ТАМАРУ ЛЕОНІДІВНУ ЛЕБЕДЄВУ!



17 грудня відзначає 60-літній ювілей Лебедева Тамара Леонідівна

Лебедева Т.Л. працювала в ДП Український НДІ медицини транспорту МОЗ України на посадах старшого лаборанта, молодшого, наукового, старшого та провідного наукового співробітника з 1982 року, з 1999 року – на посаді ученого секретаря, а з 2014 року працює на посаді заступника директора з наукової роботи ДП УКРНДІ МТ МОЗ УКРАЇНИ.

За період роботи в якості наукового співробітника сформувалась у досвідченого, висококваліфікованого фахівця з фізіології водно-сольового обміну та гігієни водопостачання. Брала безпосередню участь у науковому обґрунтуванні ефективності нового устаткування для кондиціювання суднових запасів питної води та їх впровадженню на морських суднах, у розробці пропозицій до поліпшення якості води на об'єктах залізничного та повітряного транспорту, у роз-

робці та впровадженні вітчизняних установок колективного і індивідуального користування для доочищення водопровідної води. Останніми роками її наукові інтереси поширились на проблеми медичних аспектів безпеки дорожнього руху, за її участю була розроблена Концепція медичних аспектів безпеки дорожнього руху, елементи якої були використані при розробці змін законодавства у сфері безпеки дорожнього руху.

Лебедева Т.Л. є автором понад 140 наукових робіт, за її участю розроблені та затверджені МОЗ України 2 Санітарних правил та 1 Інструкція. Бере активну участь у підготовці матеріалів для МОЗ України щодо імплементації міжнародного законодавства у правове поле України. На посадах ученого секретаря та заступника директора з наукової роботи здійснює організацію і контроль за проведенням науково-дослідних робіт та підготовку кадрів вищої кваліфікації. Активно здійснює консультативну і методичну допомогу керівникам та виконавцям НДР, здобувачам наукових ступенів. За термін її перебування на посадах ученого секретаря та заступника директора з наукової роботи було успішно захищено 16 докторських та 34 кандидатських дисертацій. Окрім виконання обов'язків заступника директора з наукової роботи ДП УКРНДІ МТ МОЗ УКРАЇНИ Лебедева Т.Л. є ученим секретарем секції «Гігієна праці на транспорті» Проблемної комісії МОЗ та НАМН України «Гігієна праці та профзахворювань» та ученим секретарем Ради керівників галузевої і заводської науки Одеської області. КОЛЕКТИВ УКРНДІ МЕДИЦИНИ ТРАНСПОРТУ МОЗ УКРАЇНИ ТА РЕДАКЦІЯ ЖУРНАЛУ «АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ТРАНСПОРТНОЇ МЕДИЦИНИ» ВІТАЮТЬ ТАМАРУ ЛЕОНІДІВНУ ТА БАЖАЮТЬ ЇЙ МІЦНОГО ЗДОРОВ'Я, ОСОБИСТОГО ЩАСТЯ, ПЛІДНИХ ІДЕЙ І СИЛ ДЛЯ ЇХ РЕАЛІЗАЦІЇ.



## **ВІТАЄМО З 50-РІЧЧЯМ ВАДИМА ВІКТОРОВИЧА ШУХТІНА !**

3 грудня 2017 року виповнилося 50 років Шухтіну Вадиму Вікторовичу.



Доктор медичних наук, професор кафедри дерматології та венерології Одеського національного медичного університету, дерматовенеролог вищої категорії, Заслужений лікар України, Академік Академії технологічних наук України В.В.Шухтін є не тільки талановитим лікарем, а й відомим в Україні науковцем. Він є автором 125 наукових праць, 5 патентів, 3 методичних посібників. Його знання і досвід цінують колеги, не дарма Вадим Вікторович є членом редакційної колегії 3 наукових журналів.

Вадим Вікторович Шухтін має не аби які організаційні здібності. Він по праву займає посаду головного лікаря КУ „Одеський обласний клінічний медичний центр”, має вищу категорію по управлінню охороною

здоров'я, є магістром державного управління. За значні досягнення в галузі охорони здоров'я В.В.Шухтін відзначений нагородами Обласної державної адміністрації, Обласної ради та нагородами релігійних конфесій – орденами Ярослава Мудрого та Святителя луки. Нагороджений грамотою Верховної Ради України та грамотою Міністерства охорони здоров'я України, відзнакою Президента України «Ювілейна медаль 25 років незалежності України».

КОЛЕКТИВ УКРНДІ МЕДИЦИНИ ТРАНСПОРТУ МОЗ УКРАЇНИ ТА РЕДАКЦІЯ ЖУРНАЛУ “АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ТРАНСПОРТНОЇ МЕДИЦИНИ” ВІТАЮТЬ ЮБІЛЯРА ТА БАЖАЮТЬ ЙОМУ МІЦНОГО ЗДОРОВ'Я, НАТХНЕННЯ, ТВОРЧОЇ НАСНАГИ ТА РЕАЛІЗАЦІЇ НАЙСМИЛІВІШИХ МРІЙ.

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

1. К публикации принимаются статьи на русском, украинском и английском языках научного характера в соответствии с тематикой журнала.
2. Необходимым условием для публикации статьи является соответствие её требованиям и положениям Этической декларации, принятой издательством *Elsevier* (с Этической декларацией можно ознакомиться на сайте журнала <http://aptm.org.ua>).
3. Оформление статьи: код УДК, название, фамилия и инициалы авторов (инициалы располагаются после фамилии), организация, в которой была выполнена работа (необходимо указать адрес электронной почты или адрес для переписки), ключевые слова (на 3 языках). Реферат на английском, русском и украинском языках со структурой, соответствующей статье, после текста статьи в объёме, достаточном для понимания ключевых положений статьи (2000 символов) — **обязательно!**
4. Структура статьи: введение; объекты, контингенты, методы исследования; результаты и их обсуждение; выводы; список цитируемой литературы (в порядке упоминания). Заголовки структурных частей выносятся на отдельную строку, к левому краю, полужирным шрифтом.
5. Список цитируемой литературы должен быть оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ 7.1-84. "БИБЛИОГРАФИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ ДОКУМЕНТА. ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ И ПРАВИЛА СОСТАВЛЕНИЯ.", все сокращения должны отвечать требованиям ДСТУ 3582-97 "Скорочення слів в українській мові у бібліографічному описі. Загальні вимоги та правила". Кроме того, следует также прилагать список литературы, набранный латинским алфавитом на английском языке с подзаголовком "References".  
 При этом после ссылок на статьи на русском или украинском языке следует указывать "(in Russian)" либо "(in Ukrainian)". Пример оформления ссылок в этом случае:  
 Author AA, Author B.B., Author C.C. 2013, "Title of article", Title of Journal, Vol. 10, No 2, pp. 49-53.  
 Подробную инструкцию по оформлению списка литературы на латинице можно прочесть на сайте нашего журнала [aptm.org.ua](http://aptm.org.ua)
6. Если статья, присланная для публикации, содержит материалы диссертационной работы, к ней должна прилагаться рецензия профильного специалиста. В случае отсутствия рецензии статья будет рецензирована членами научного редакционного совета.
7. Рукописи принимаются на рассмотрение редколлегии в электронном виде в формате документов Microsoft Word (\*.doc, \*.rtf) (на носителях либо по электронной почте — [journal-medtrans@rambler.ru](mailto:journal-medtrans@rambler.ru)). Рисунки, фотографии, схемы, графики могут быть встроены в текст статьи либо прилагаться в виде отдельных файлов растровой или векторной графики. Убедительная просьба не формировать рисунки из отдельных фреймов и текстовых блоков. Графические объекты в растровом формате должны иметь разрешение, достаточное для передачи всех значимых деталей изображения. Иллюстрации должны иметь сквозную нумерацию и подписи. Таблицы и диаграммы желательно сохранять в формате Microsoft Excel.
8. Правила оформления текста общекультурного характера:
  - После знака препинания (но ни в коем случае не перед) ставится пробел. Это касается точки, запятой, двоеточия, многоточия, точки с запятой, вопросительного и восклицательного знака. Исключение — десятичная запятая в числе; она не отделяется пробелом.
  - Пробел ставится слева от открывающих кавычек и скобок и справа от закрывающих, но никак не наоборот.
  - Целая часть в десятичных дробях отделяется от дробной запятой, а не точкой.
  - Абзацный отступ (красная строка) выставляется средствами форматирования абзаца текстового редактора (например, в программе Microsoft Word «Формат >> Абзац >> Первая строка» либо путём перемещения бегунка на верхней линейке). Не допускается выставлять абзацный отступ пробелами или при помощи знака табуляции.
  - Форматирование текста многократным повторением пробелов или табуляторов не допускается.
  - Следует различать дефис и тире. Тире длиннее дефиса и обрамляется с обеих сторон пробелами; дефис не имеет пробела ни справа, ни слева.
  - Знаки «±», «=», «<», «>» должны с двух сторон отделяться от текста пробелами.
  - Ссылки на литературные источники следует давать в квадратных скобках (не в круглых и не в косых).
  - Буквенные константы и переменные, латинские термины и названия организмов следует давать курсивом, например:  $t = 2,3$  (но не  $t=2.3$ ); «Исследования *in vitro* показали...»; «из аэробного компонента факультативной нормальной кишечной флоры наибольшее значение имеют *Escherichia coli* и *Enterococcus faecium*».
  - Наконец, необходимо соблюдать правила грамматики и пунктуации.
9. Данные в таблицах, тексте и иллюстрациях не должны дублировать друг друга (а тем более друг другу противоречить).
10. Редакция оставляет за собой право отклонить статью, если её содержание или оформление не соответствуют требованиям для авторов или тематике журнала.