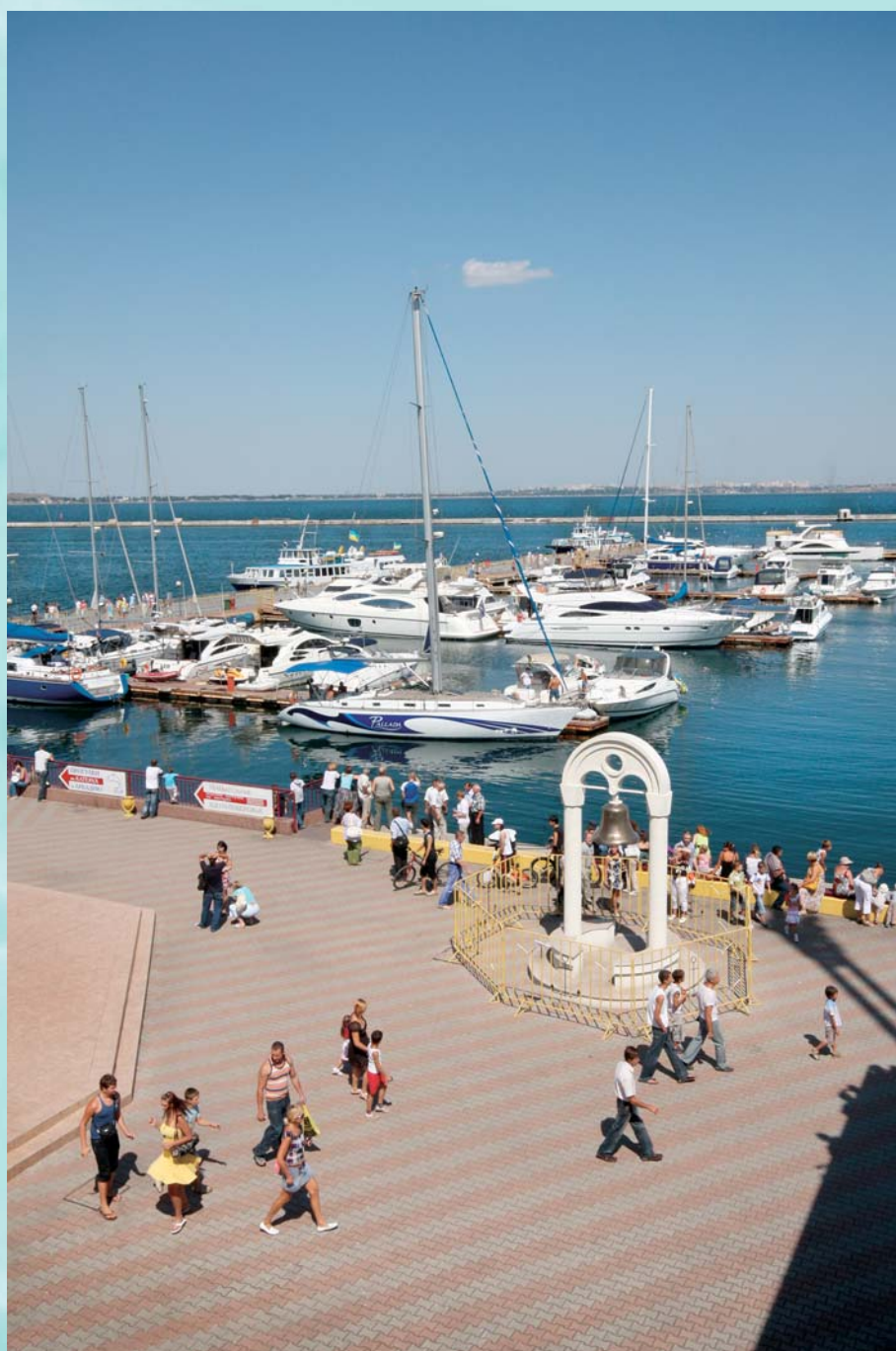


ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

4 (138) 2013



ISSN 2226-2008

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ЗАСНОВАНО У 1926 РОЦІ • ПОНОВЛЕНО У 1997 РОЦІ

Засновники

Міністерство охорони здоров'я України

Одеський національний медичний університет

Головний редактор

Академік НАМН України,

лауреат Державної премії України

В. М. ЗАПОРОЖАН

Редакційна колегія

М. Л. Аряєв, Ю. І. Бажора, В. С. Бітенський, Г. Ю. Венгер, В. О. Гельмбольдт, С. О. Гешелін, Л. С. Годлевський, В. В. Годован, М. Я. Головенко, А. Г. Гулюк, А. І. Даниленко, В. Й. Кресюн (*заступник головного редактора*), О. О. Мардашко, М. М. Надворний, А. Є. Поляков, Я. В. Рожковський, Н. О. Романова (*відповідальний секретар*), Ю. М. Сиволап, В. М. Тоцький, В. В. Трохимчук, О. А. Шандра

Редакційна рада

П.-А. Абрахамссон — Університетська клініка Лундського університету (Швеція), С. А. Андронаті — Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України (Одеса, Україна), В. В. Безруков — Інститут геронтології НАМН України (Київ, Україна), Г. М. Бутенко — Інститут генетичної і регенеративної медицини НАМН України (Київ, Україна), І. І. Гук — Віденський університет (Австрія), Я. Жанг — Інститут біомедичних технологій (Хунан, Китай), Ю. О. Зозуля — Інститут нейрохірургії ім. А. П. Ромоданова НАМН України (Київ, Україна), А. Д. Клісарова — Варненський медичний університет (Болгарія), Г. В. Книшов — Інститут серцево-судинної хірургії НАМН України (Київ, Україна), М. П. Ландіні — Болонський університет (Італія), С. Б. Середенін — НДІ фармакології ім. В. В. Закусова РАМН (Москва, Росія), С. Д. Трахтенберг — Університет ім. Дж. Вашингтона (Вашингтон, США), Д. Уїтлі — Аберденський університет (Велика Британія), Р. Хусс — Мюнхенський університет (Німеччина), В. Чупіна — Університет «Овідіус» (Констанца, Румунія)



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 4 (138) 2013

Адреса редакції:

65082, Україна, Одеса,
Валіховський пров., 2

Телефони:

(048) 723-74-24, (048) 728-54-58,
(048) 723-29-63, (048) 719-06-40

E-mail:

odmeded@odmu.edu.ua

Сайт:

http://journal.odmu.edu.ua

Редактор випуску

В. М. Попов

Літературні редактори
і коректори

А. А. Гречанова

Р. В. Мерешко

О. В. Титова

О. М. Фащевська

К. М. Цвігун

Художній редактор

А. В. Попов

Комп'ютерний дизайн,
оригінал-макет

В. М. Попов

А. В. Попов

Фото на обкладинці —

В. М. Попов

На фото:

В Одеському порту

Поліграфічні роботи

І. К. Каневський

Ю. В. Гречанов

Одеський медичний журнал

№ 4 (138) 2013

ISSN 2226-2008

Журнал зареєстровано
в Міністерстві інформації України

Свідоцтво про реєстрацію

КВ № 2992

Передплатний індекс 48717

Підписано до друку 28.08.2013.
Формат 60x84/8. Папір офсетний.

Обл.-вид. арк. 13,0

Тираж 200. Зам. 1680.

Видано і надруковано

Одеським національним

медичним університетом.

65082, Одеса, Валіховський пров., 2

Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001

Науково-практичний журнал

ЗМІСТ CONTENTS



Проблема

Problem

ОТ КОНЦЕПЦИИ НООСФЕРЫ

К КОНЦЕПЦИИ НООЭТИКИ

В. Н. Запорожан, Д. Н. Уитли

FROM THE CONCEPT OF NOOSPHERE

TO THE CONCEPT OF NOOETHICS

V. N. Zaporozhan, D. N. Wheatley 4



Теорія та експеримент

Theory and Experiment

МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ ІМУНОКОРИГУВАЛЬНОЇ ДІЇ

ПРЕПАРАТИВ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ

В УМОВАХ РОЗВИТКУ АВТОІМУННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

А. М. Гольцев, Т. Г. Дубрава, О. Д. Луценко,

Є. О. Порожан, Н. М. Бабенко, Ю. О. Гаєвська,

О. Ю. Дімітров

MOLECULAR MECHANISMS OF

IMMUNE CORRECTING EFFECT OF CELL THERAPY

UNDER DEVELOPMENT OF AUTOIMMUNE DISEASES

A. M. Goltsev, T. G. Dubrava, O. D. Lutsenko,

Ye. O. Porozhan, N. M. Babenko, Yu. O. Gaevska,

O. Yu. Dimitrov 13

ВПЛИВ ЕНДОГЕННОГО Й ЕКЗОГЕННОГО ЕСТРАДІОЛУ

НА СТАН КОАГУЛЯЦІЙНОГО ГЕМОСТАЗУ

У САМИЦЬ ЩУРІВ ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Н. І. Горбенко, В. В. Козар, О. В. Іванова

INFLUENCE OF ENDOGEN AND EXOGEN ESTRADIOL

ON THE STATE OF COAGULATION HEMOSTASIS

IN FEMALE RATS WITH METABOLIC SYNDROME

N. I. Gorbenko, V. V. Kozar, O. V. Ivanova 19



Одеса

Одеський медуніверситет

2013





ФАРМАКОГЕНЕТИЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ ДОСЛІДЖЕННЯ ПОЛІМОРФІЗМУ
ЦИТОХРОМУ СУР3А4 З ВИКОРИСТАННЯМ БІОІНФОРМАЦІЙНИХ ПІДХОДІВ
М. Ю. Сиволап, В. Й. Кресюн, Г. І. Сліщук

THE PHARMACOGENETIC PROSPECTS OF CYP3A4 CYTOCHROME
POLYMORPHISM INVESTIGATION WITH USING BIOINFORMATION APPROACHES
M. Yu. Sivolap, V. Y. Kresyun, G. I. Slisichuk 24

КОНЦЕПЦІЯ ФІЗІОЛОГІЧНОЇ ТРАНЗИТНО-РЕВЕРСІЙНО-МЕТАБОЛІЧНОЇ
МОДЕЛІ ВСМОКТУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
М. Я. Головенко, І. Ю. Борисюк

CONCEPT OF PHYSIOLOGICAL TRANSIT-REVERSE-METABOLIC
MODEL OF DRUG ABSORPTION
M. Ya. Golovenko, I. Yu. Borisyuk 29



Клінічна практика
Clinical Practice

ДИФФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ТРАНЗИТОРНОЇ ПОТЕРИ СОЗНАННЯ
М. Хильц

DIFFERENTIAL-DIAGNOSIS OF TRANSIENT LOSS OF CONSCIOUSNESS
M. J. Hilz 36

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ОТНОШЕНИЕ К ТАБАКОКУРЕНИЮ
И ЕГО КОНТРОЛЬ СРЕДИ ВРАЧЕЙ-ПЕДИАТРОВ ОДЕССКОГО РЕГИОНА
Дж. Б. Лоу, Н. Л. Аряев, Т. В. Кузьменко

PREVALENCE AND ATTITUDES TO TOBACCO USE AND CONTROL
AMONG PEDIATRICIANS IN THE ODESA REGION
J. B. Lowe, N. L. Aryayev, T. V. Kuzmenko 40

КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНІ ПРЕДИКТОРИ ПРОГРЕСУВАННЯ
ПРИ ДИСМЕТАБОЛІЧНИХ НЕФРОПАТІЯХ У ДІТЕЙ
О. В. Зубаренко, Т. В. Стоєва

CLINICAL AND ANAMNESIS PROGRESSION PREDICTORS
AT DYSMETABOLIC NEPHROPATHY IN CHILDREN
O. V. Zubarenko, T. V. Stoyeva 47

ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ
ОБСТРУКТИВНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ БРАХИТЕРАПИИ
А. Г. Мартов, Д. А. Абдуллаев, Д. О. Джалилов

ENDOSCOPIC METHODS OF OBSTRUCTIVE COMPLICATIONS TREATMENT
AFTER BRACHYTHERAPY
A. G. Martov, D. A. Abdullaev, D. O. Dzhalilov 52



Екологія
Ecology

ОСОБЛИВОСТІ ПАЛІНАЦІЇ ДЕРЕВ, ЩО МАЮТЬ АЛЕРГЕННИЙ ПИЛОК,
У МІСТАХ ЛІСОСТЕПОВОЇ ТА СТЕПОВОЇ ЗОН УКРАЇНИ
В. В. Родінкова

POLLINATION CHARACTER OF TREES CAUSING A POLLEN-RELATED ALLERGY
IN THE CITIES OF THE FOREST-STEPPE AND STEPPE ZONES OF UKRAINE
V. V. Rodinkova 57



Лекції
Lectures

ХРОНИЧЕСКИЕ ИММУННЫЕ НЕЙРОПАТИИ: СОВРЕМЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ
Жан-Марк Легер

CHRONIC IMMUNE-MEDIATED NEUROPATHY: AN UPDATE ON THE MANAGEMENT
Jean-Marc Léger 63





ФИЗИКО-МАТЕМАТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ИЗМЕРЕНИЙ БИОЛОГИЧЕСКОГО ИМПЕДАНСА
ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ ЭЛЕКТРОДЕРМАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ

Д. Медену, И. Ильев, Б. Кунухева, Р. С. Хуессуво, А. С. Адедюма, М. Адеинка

PHYSICO-MATHEMATICAL BASIS OF THE BIOLOGICAL IMPEDANCE STUDY —
CASE OF THE ELECTRODERMAL ACTIVITY

Daton Medenou, Ivo Iliev, Basile Kounouhewa, Roland C. Houessouvo,

A. Sèmiyou Adedjouma, Michael Adeyinka 68



Професійна патологія

Professional Pathology

РОЛЬ ЗМІН БІОЕЛЕМЕНТНОГО ГОМЕОСТАЗУ

У ХВОРИХ ІЗ ВІБРАЦІЙНОЮ ХВОРОБОЮ У ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

В. А. Капустник, Н. К. Сухонос

THE ROLE OF BIOELEMENTAL HOMEOSTASIS CHANGES IN
PATIENTS SUFFERING FROM VIBRATION DISEASE WITH HYPERTENSION DISEASE

V. A. Kapustnik, N. K. Sukhonos 74



На допомогу авторам

«ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ». ВІДОМОСТІ ПРО ВИДАННЯ 79

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ
ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ» 79

ПОРЯДОК РЕЦЕНЗУВАННЯ
РУКОПИСІВ НАУКОВИХ СТАТЕЙ, ЯКІ НАДХОДЯТЬ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ
В РЕДАКЦІЮ «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ» 81



Information for Authors

“ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”).
INFORMATION ABOUT EDITION 82

THE MANUAL OF ARTICLE STYLE FOR
“ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL”
 (“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”) 82

MANUSCRIPTS REVIEWING ORDER 84

**До відома авторів! Постановами президії ВАК України № 1-05/2 від 27 травня 2009 р.
та № 1-05/5 від 31 травня 2011 р. «Одеський медичний журнал» включено до переліку
видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт
з медицини, біології та фармації.**

Друкується за рішенням Вченої ради Одеського національного медичного університету
Протокол № 8 від 16.05.2013 р.

Odes’kij medičnij žurnal [Text] : science and practice journal /
founders the Ministry of Health of Ukraine, the Odessa National
Medical University. – 1997 ; Odessa : ONMedU, 2013
2013 N 4 (138). – 200 copies
ISSN 2226-2008





UDC 172:614.253

V. N. Zaporozhan¹, D. N. Wheatley²

FROM THE CONCEPT OF NOOSPHERE TO THE CONCEPT OF NOOETHICS

¹ The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine,

² The BioMedES, Leggat House, Keithhall, Inverurie, Aberdeen AB51 0LX, Scotland, UK

УДК 172:614.253

В. Н. Запорожан¹, Д. Н. Уитли²

ОТ КОНЦЕПЦИИ НООСФЕРЫ К КОНЦЕПЦИИ НООЭТИКИ

¹ Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,

² BioMedES, Leggat House, Keithhall, Inverurie, Aberdeen AB51 0LX, Scotland, UK

В статье изложен анализ формирования нооэтики как современной стадии развития биоэтики. Философской и мировоззренческой основой нооэтики признается современная этическая оценка последствий трансформации биосферы в ноосферу в результате жизнедеятельности человека.

Представлены исторические предпосылки формирования концепции ноосферы и нооэтики в рамках эволюционной теории ряда исследователей-предшественников.

Значимость концепции нооэтики определяется анализом успехов и неудач в работе по защите окружающей среды, а также созданием этической платформы менеджмента в сфере биобезопасности ноосферы.

Концепции ноосферы и нооэтики рассматриваются как составляющие вектора развития цивилизации XXI ст. и современного мировоззрения.

Ключевые слова: ноосфера, нооэтика.

UDC 172:614.253

V. N. Zaporozhan¹, D. N. Wheatley²

FROM THE CONCEPT OF NOOSPHERE TO THE CONCEPT OF NOOETHICS

¹ The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine,

² BioMedES, Leggat House, Keithhall, Inverurie, Aberdeen AB51 0LX, Scotland, UK

However, the idea of a "noosphere" of Teilhard de Chardin is perceived by some today, it was a concept that did not gain ground, although it had its eminent champions such as Huxley, Lerua and Vernadsky. The notion of de Chardin was too ephemeral a concept to take on board, especially with its spiritual basis that did not fit with scientific thinking. This underlying idea, however, did help us nevertheless to focus on a newly emerging era in evolution, one that would change the direction in which "natural" forces might have led us. It has become increasingly obvious that this new direction could be largely under human control and this could impact many different ways on the future of planet Earth (and probably beyond). As a wake-up call, the noosphere was therefore important in one respect, which emphasised the fact that man must set about regulating the "knowledge-sphere" and taking greater responsibility for his action in the evolutionary process, i.e. in the behaviour through which he applies this knowledge. Little seems to have been done constructively about this matter, but the knowledge-sphere is now with us in the guise of the internet and other media systems that could never have been perceived by the 20th advocates of the noosphere concept. Evolutionary development has to be considered in much greater depth because it is hereafter going to be central to any debate about the future. It follows that the problems of what constitutes useful knowledge and how to control of its application have become increasingly urgent, otherwise possible scenarios would include some that would definitely be detrimental to future existence of mankind, as was faced when atomic warfare was first let loose. The wake-up call today should not be through such drastic measures. The general public is greatly in need of education about the issues facing mankind and the planet. Concerted action on a global scale is needed to put in place constructive approaches, bottom-up and top-down, that might help human society, the biosphere, and our planet (and things beyond) to face the future with confidence and understanding. It is hoped that what is presented here goes some way to opening up a fuller debate of an underlying deficiency in the present state relating to our control of human knowledge and where it might take us, rather than proffering solution to the problems.

Key words: noosphere, nooethics.



When it is clear what true morality consists of, everything else becomes clear.

Confucius

Dialogue is not primarily concerned with providing a platform for scientists to explain to the receptive layperson how the world works. It is instead a context in which society (including scientists) can address the issues that are arising from new developments in science.

*Sir Roland Jackson
(Science and Public Affairs, March 2005, p. 12)*

Introduction

The noosphere means knowledge sphere; it is the sum total of mankind's understanding, with endless facts that have accumulated since communication in words, spoken and written, became a feature of the human species. The concept of a global cognitive layer generated by the formation and development of human consciousness and understanding was proposed at the beginning of the 20th century by Tielhard de Chardin [1]. This essay will make several points that lead on from this germinal notion, namely that

(1) *mankind's development means that this species can now control to a large extent many things that nature, left to its own devices would have dealt with in other ways,*

(2) *as a consequence, we have moved into a new era of evolution that will have a very different character from the past,*

(3) *the information available to us should have led and will lead to improved understanding of ourselves, and our relationship with the rest of the biosphere, this planet, and indeed the whole Universe, and finally,*

(4) *the content of the knowledge sphere accessible to all must be regulated such that it is used for better rather than worse, and consequently leads to some important moral and ethical issues.*

The proposal and development of the *Noosphere* concept was considered by some to be one of the greatest, but chequered, philosophical achievements in the 20th century. The noosphere — from Greek “noos”, reason — is the ethereal layer in the cumulative consciousness of man and society makes knowledge available to all, which may bear great benefits to future development in the material and abstract nature of existence. But the emphasis on human *consciousness* (and presumably understanding) was based on a spiritual notion by Tielhard de Chardin [1]. Call it whatever, the concept was nebulous, with no tangible evidence of its existence; it was literally conjured up. Today we might refer to some such “strange” ine-

ther as the technosphere, anthroposphere or sociosphere. According to Lerua, the noosphere is the evolutionary successor of the biosphere, but this is to divorce knowledge from substance, which gets us nowhere. A knowledge sphere created by man can be used by mankind (and any greater intelligence), otherwise it has no relevance.

Whether these ideas tie in together or are seen as not exactly congruent with one another is open to debate, with little chance of an agreement being reached. Anyway, things have moved on; there is no doubt that du Chardin and his disciples could not possibly have conceived of an accessible store of facts, information and knowledge that has been developed large through the scientific and technological advances by many outstanding figures mostly among the computer pioneers.

However, the original noosphere concept was considered fundamentally flawed and nothing more than bombastic prattle by other eminent people, including Medawar [2]; indeed, he slated it as little more than vacuous rhetoric by someone who knew very little about the subject matter compared with those scientists who tried to bring it closer in line with the nature of human development and our future evolution. Had it indeed been one of the greatest philosophical achievements of the 20th century, it should be as prominent today as it was in the 20th century, but it faded rapidly in the late 1900s and is scarcely mentioned nowadays in science or philosophy, with only a few devotees with little background knowledge posting mostly bizarre remarks about it on the web. But that does not mean that the noosphere concept is dead, for we do indeed have a knowledge sphere in existence today, undreamed of in the middle of the 20th century, and it is certainly not based on vacuous rhetoric. Thus we should retain the term, but use it to refer to all means of communication that allow us to pass information and knowledge from one person to another, for one place to another, and to use it responsibly. This word *responsibly* is the one that leads to the need for us to have in place a firmer means of dealing with the moral and



ethical issues that can arise in all forms of media of communication. The word that we use here to refer to it is *nooethics* [3].

An accessible knowledge sphere cannot but help in advancing human society, hopefully for the better than the worse if used wisely. The repositories for all forms of information and knowledge in pre-du Chardin's days would have amounted almost exclusively to just one main source, viz. our libraries. These are tangible entities that played their part and still do. However, it was instrumental in mobilizing others regarding the implications that rapid advances in knowledge led to it *technological applications* whereby human activity would quickly become the main determinant of not only mankind's future development, but that of the entire biosphere and the whole planet. It is said today that more earth is moved by man than by the forces of nature. This simple but astonishing fact alone should make us sit up and take notice of what is happening around us and to us. *[At this point, we ought to consider briefly an awkward conundrum that comes up repeatedly in some of the further discussion below. If mankind does shift more earth than "nature" does, is what our species does "unnatural"? Has not our domestication and cultivation of animals and plants already changed vastly the surface of the Earth and much that would otherwise have happened if it had been left wild? Mankind has already markedly changed the future destiny of this planet in this way, and will continue to do so even more than before. Is this not a natural development, and part of the process of evolution taking its own course, however different from that it seems from what has happened in the past? To suggest that man directing future evolution is unnatural effectively alienates him from the rest of the biosphere, and in some eyes would elevate him once again to a more god-like figure.]*

Huxley's Involvement and Interpretation

One of the pioneers with a thorough grounding in evolutionary theory who fully appreciated the problems of the limited resources of our planet after Malthus was Julian Huxley [4]. He had shown great concern about exponential population growth and became one of the founders of "eugenics". The general public and politicians had, until WW2, taken little cognisance of the importance of science in shaping the future, at least not until the Americans dropped two atomic devices over Hiroshima and Nagasaki. Suddenly the impact of science on our future as a species came home to everyone

and the morality (or rather the immorality) of war made people think about the impact not on just technological advance, but also the consequences in terms of the ethics of human behaviour. Huxley approached these issues from the humanist viewpoint, much like his forebear, TH Huxley. Man was clearly becoming increasingly powerful in controlling his environment. Humanists believe there is no supernatural ultra-sentient being; the most sentient being in evolution of life as far as this planet is concerned being the aptly named *Homo sapiens*, both conscious of himself and his relationship to the rest of nature. It is therefore the responsibility of human beings to look after not only their own future, but be *responsible* custodians of the planet. As mankind gains power over the environment, so this duty becomes increasingly apparent and pressing as technology advances apace, faster than any of us might have imagined since Julian Huxley's days. Left alone, chaos could soon result, and our future would be totally uncertain. Humanism today is a weak movement because it is the default position, in which man rejects the notion that his future is preordained by some external agency to which he may call upon in times of dire need to wrought some sort of miraculous deliverance from "evil" or disaster. The theist authority usually portrayed by religious people is that God does not abide only by the laws or rules of nature as we know them; God can work miracles, can work outside and beyond the laws that we find can explain the Universe, and through some mystical means can decide our individual and collective destinies.

"Huxley surveyed the progressive development of humanity, but did not make any analogies with biological evolution. Social achievements, he claimed, are connected with the development of more and more liberal laws and *ethical principles*. Huxley openly agreed with Herbert Spencer (1820–1903) that *moral principles* have evolved, but at the same time denied that *the evolutionary process provides any basis for forming the very criteria of ethics*. Fanatical individualism, according to Huxley, attempts to explain itself as analogous to, or in the application of, cosmic principles to society. As if already criticizing Spencer, Huxley wrote that in such analogies and applications, there is nothing new. In his correspondence, Huxley noted that: 'The essence of my lecture is to place Christian doctrine on a scientific grounding.' [quoted in Gall [5]; our emphases].

And again:

"...in '*The Individual in the Animal Kingdom*' (1912) that he had tried to show how individuality in the animal kingdom shed light on the study



of man. With this book, he wanted to lessen the existing gap between science, philosophy, and everyday questions. He noted first that humans, by using supplementary evolutionary mechanisms (he later called this “psychosocial evolution”), *had left the framework of biological evolution*. With the help of speech, and later writing, according to Huxley, man was effectively able “to escape death”. It is also important that, thanks to words and actions, a person’s intellect could influence other people in space and time. *The ideals of active harmony and mutual aid, he suggested, were the strongest means for progress*. This writing was evidence that the ideas of humanism and evolutionary ethics, which Huxley actively reworked later, were already contained in this small zoological book.” [5, our emphases].

It is undoubtedly the case that two walks of life most prominently involved in this increasingly rapid advancement in human *dominance*, through rationally gained factual information and its understanding, are the development of *science*, and the remarkable ability of mankind to apply the findings to his advantage, largely through the world of *technology*. These two “disciplines” actually feed off one another. Technology is finding out how to do something basically with tools, and this often opens up a rigorous inspection of the application by experimentation which can lead to deeper scientific understanding. The other way is the more obvious, which is that findings achieved through scientific methodology (by hypothesis and experimentation) are turned into technological advances. We must leave aside what humanities and other disciplines have contributed because that is outside the field of expertise of the authors. However, other viewpoints have to make their contribution in the debate about the nature and control of this noosphere, not just from scientists, doctors and technologists. This is why, as previously mentioned, we wish to open up this debate rather than suggest any prescriptive approach to the tackling of the underlying difficulties. Nevertheless, the point that can be made here is that, when it comes to ethics and knowledge, we will see that the scientific discipline is streets ahead of most other fact- and knowledge-based systems. It had to be so from the start otherwise advances would be slow and contentious.

Information on its own, no matter how much is posted on an ethereal layer we may call the noosphere, or what must now be seen as by far its major component — the internet or worldwide web — only becomes useful when it applied. The knowledge-base available on the internet arose as computers were made capable of communicating with each other through the ether, and on this ac-

count we have in place a valuable resource that has a “reality”, and is not just an idea or vague conceptualization. There is no hypothesis or concept that can be seen as equivalent to that of du Chardin; the internet has been a *natural* development of information technology (IT). But we are back to the word “knowledge”; knowledge of a train time as an example is useful when a particular person wants to travel from A to B, but otherwise it is worthless. However, this emphasises the point that, before we can proceed any further, the words *information*, *fact*, *supposition/hypothesis*, *experience*, *knowledge* and *wisdom* need to be carefully considered, especially as some of them are used interchangeably; this cannot be so if any clarity is to be achieved. As scientists, each term should be accurately defined so that there is no misconstruing of what is meant when one person communicates with another. The words of Einstein probably went too far: “Knowledge is experience. Anything else is information”. Teller amusingly remarked of another two of the words: “A *fact* is a simple statement everyone believes. It is innocent, unless found guilty. A *hypothesis* is a novel suggestion that no one wants to believe. It is guilty, until found innocent.”

There are a self-selected band of human beings that take an interest in factual information, but not for its own sake. They are the synthesizers, the data-miners, who delve into this information but with a vested interest — they have a hunch, a hypothesis, based on an inquisitive and intuitive grounding. This is because they constantly try to make correlations, a process that, when significant, can rapidly advance our understanding, i.e. effectively creates new *knowledge*. They gain experience in doing this, which increases their ability to make wider and wider correlations — to see the bigger picture as to how the Universe and everything it works. Information leads to knowledge (the latter being more easily interchangeable with understanding); and with experience this leads to *wisdom*. The role of the *correlators* is extremely important in the evolution of mankind. They are often the deep thinkers who can have a truly philosophical, and hopefully philanthropic, mien. But almost all scientist try to get the bigger picture through correlations, usually on a less grand scale than the select band just mentioned; like Darwin, there are men and women whose theories took shape from piecing together observations to make informed guesses to how they work together. Darwin took extraordinarily detailed notes on great swathes of nature, and along with his vast collection of biological and geological, formulated one



of the major theories of all time, that of the theory of evolution by natural selection [6].

The Problem of Knowledge

Facts are bits of information, but they are not written in stone, as Teller emphasised, otherwise we might still accept that the sun goes round the Earth. They are usually our conception of something relatively stable for the moment; tomorrow a fact may not be true or it might be radically changed. Furthermore, knowing a fact (a piece of information) like the example of the train-time does not mean that the train will definitely be at a particular place at the appointed hour. Facts are therefore mutable and often just approximations to the truth.

There are two issues relating to information and knowledge going into the internet, just as we put information into our personal computers. What goes in largely determines what comes out. A new dawn is truly upon us as computers become more adept at learning and correlating things themselves. In due course they could take some element of control, but that argument is for another occasion. If rubbish goes in, rubbish will come out. Everyone decides what goes into his or her computer that is potentially of use presumably at a later time. Each person should be in control of his or her machine, and largely in his or her interactions with anyone else. If there is a general repository of information accessible to the whole world, the most gigantic computer imaginable that constantly grows exponentially in size, the Herculean problem of what goes in and what comes out has to be addressed, for it certainly needs very carefully monitoring and control. This is because the application of information can change things for better or worse, with outcomes that could affect the whole of existence. We will presume that this particular type of device is *accessible* to everyone suitably equipped at all times. The other scenario is that there are multiple knowledge repositories which can only be accessed by certain privileged persons, an awkward consideration on which we have no space to expand in this article, however much it creates additional problems (e.g. where the state as a faceless entity takes control on some ideological basis that is generally unacceptable to humanity). Nevertheless, there are a multitude of databases of this kind in existence, and if for the present they are not made part of the noosphere, then they are being carefully controlled and guarded by people with vested interests in facts and knowledge for some ulterior motif (usually business or political reasons). Hence there is much knowledge that is unlikely to be integrated, at least

for considerable periods of time, into the noosphere.

The issue of prime importance in this new evolutionary era is that access needs to be controlled where information/knowledge is going in (being deposited), and access out equally regulated where this can be seen as potentially dangerous — an obvious case being privacy. A simple example would be the release of information about a person where highly sensitive information on a medical condition might reveal his or her identity. The danger is epitomised by the phone hacking scandals currently afflicting “celebrities”, but equally can occur for the man in the street. If these matters are not regulated, there is the potential for huge amounts of misinformation, misuse of data, fabrication of data, scandal, etc., not to mention the constant amassing of useless information that will bury the truly important data and create greater hindrance than a help. Input is already controlled in many ways for these reasons and many others, e.g. the uploading of pornography. However, the fundamental questions are: *who is in control, and how does (should) the control system(s) operate?*

Nowadays we move feverishly fast in technological developments, and have made enormous amounts of information available to all on a worldwide basis. With easy access to this information, it can be responded to and acted upon in amazingly short times, and as the name implies, globally and universally (where these two words have intentionally *not* been used interchangeably). We have to address the question as to who regulates what is stored in our new-found electronic libraries, what should be “archived” or discarded, and about how it is accessed, by whom and when, if it is not permanently available to all. While most people know something about what a library is and how it functions, fewer know in general how its content is regulated. It is difficult to imagine finding vast collections of pornographic literature in a civic or university library, but there is much on the internet and this is where ethical considerations be carefully considered on a much wider basis than hitherto.

The content of much literature itself, as just mentioned, is regulated by the compiler/editor (also by web managers in the case of the internet). The Oxford English Dictionary vets everyone who is engaged in making an entry and checks each of these in an editorial office. Wikipedia has to carry out a similar task to avoid including subversive or pornographic material, racist and sexist propaganda, etc., but it is not easy to see how it can control misinformation and misleading information. The



issue here is that supposed “experts” adding to the universal encyclopedia are vetted by other experts in the same field, and therefore the operation is one of self-regulation, from the bottom up, but this does also not occur without a top-down regulatory control. So the wider problem of the knowledge sphere is its overall regulation, which will be discussed more fully below. However, two points need to be stressed at this juncture. First, much information/knowledge in books or files on the internet is potentially dangerous when it leads to destructive or negative action, and therefore the laws of society will only be upheld if we also control who, how and when it is accessed, especially in cases that lead to unlawful behaviour. The world now dislikes all nations arming themselves with atomic bombs, but the information as to how to make one is available to all.

Second, the knowledge sphere or internet is a product of mankind that has enormous power in its application, but its control in the wrong hands could lead us closer to a police state and restricted freedom of action. The consequences of not putting in place the appropriate controls could so easily be disastrous. Scientific ideology is a striving for truth and understanding for the benefit of all mankind and beyond. Political ideology ought to have the same direction, but it is too often seeking power and control that is not in the best interest of all mankind, or even sectors of mankind. Transparency is essential in this regard, and the process of regulation as part of nooethics will need to be, as already indicated, both bottom-up and top-down, and without compromise. It must be coordinated and have a general set of guiding principles rather than be of the ad hoc nature that we see today. It should not be piecemeal and ad hoc, especially where vested interest in the vehicle sending information into the noosphere is the main motive. The knowledge sphere or internet is becoming increasingly anonymous in many ways, i.e. who post the information/knowledge and who has monitored/edited/censored it; few of us know what is going on behind the scenes. The problem therefore is one of having this clear regulatory system operating before things get out of hand. An analogy might be with the Airlines, which would be in chaos without the Warsaw convention being firmly in place. Is it not the right time to consider a similar global convention regarding the regulation of mankind’s collective and cumulative knowledge-base?

Knowledge is power is a well know adage; or rather, it can give power; However, it is important to know how to use this power wisely and responsibly. As Huxley remarked:

“We approach a great change in the life of mankind which cannot be compared with the whole its previous experience. That time is near, when man will receive atomic energy, such a power source as will give him an opportunity to build his life in any way he wants... Will man manage to take advantage of that force, to direct it towards kindness instead of self-destruction? Has he grown able to use the power that will *inevitably be given him by science?*” [4, our emphasis].

Ethics and Evolution

Human activity and its consequences take central place in *Nooethics*. In man, the laws of matter have led to the properties of acquisition and accumulation of knowledge, production of new knowledge by means of invention, programming of actions and their realization by means of labour (manual functions), i.e. altering material objects and creating new ones. This advancement was seen by Vernadsky [7; 8] in the early 1940’s as the new epoch in the evolution of life on Earth. He interpreted the concept of the noosphere in the context of his doctrine of the biosphere, humanistic ideology and the role of scientific ideas as a global phenomenon. Huxley argued this in a slightly different way, but there is considerable convergence between the views of these two eminent figures:

From the beginning of the WW2, Huxley had intensified his humanitarian activities. In 1941, he published his earlier notes on humanism as a new separate book “*The Uniqueness of Man*” (Huxley, 1941). In 1943, like his father fifty year earlier, he delivered the Romanesque lecture on “*Evolution and Ethics*”. In it, he claimed that ethics is not only the result of evolution, but it is also a factor in future evolution. In his own words, “*a man is able to inject his own ethics into the heart of evolution*”. [quoted in ref. 5, our emphasis].

The real problem here is our interpretation of such remarks as man being “able to inject his own ethics into the heart of evolution”. This alone requires a dissertation if the consequences were to be discussed.

Future Success or Pending Failure?

Assuming that mankind does much more in directing evolution in future, there is the possibility that this can be either by working with “nature” as it has been up to the time before conscious thought entered the equation or in some new manner, which might even be against nature. (As remarked earlier, if man had not domesticated animals and plants, the biosphere today would look totally different; but we cannot go back as evolution, like time, is unidirectional.) The former is the scenario that many would prefer rather than see the planet



overrun by an almost entirely technological driven “programme” that veers towards a complete change in more than just the biosphere. The word *programme* has been used because advances would be channelled to attain some new goal for mankind, and here we meet another difficult problem that Huxley had also addressed, i.e. teleology and evolution. We have indicated elsewhere [9] that in biology there is an element of teleology that has to be construed as part of the evolutionary process (in simple terms a degree of purposefulness), although in general most of evolution is not seen to be purposeful. In contrast, there is absolutely no question that teleology will be heavily involved in all future developments, and what has been argued here is that the proportion it assumes might be kept within certain limits, otherwise it will take over completely. If mankind has a deliberate programme or plan for future evolution, we return yet again to the thoughts and arguments of Julian Huxley because evolution tends to result in increasing complexity, the “conquering” of ever more remote habitats by living creatures, and the notion that it *advances* with time, and within it he also saw a degree of purposiveness. Huxley and many other evolutionists have always had a problem with what constitutes “progress” in biology; to most it is the more perfect adaptability to its environment in which an organism can survive and proliferate. Thus none of us can be sure what truly constitutes progress or an “advance” prior to conscious beings deciding these matters not by chance, but by design. Today, we expect advances all the time, especially from technological know-how, and we generally know what we mean by something being an “advancement”. If there is some grand scenario or objective in mind, then there has to be a masterplan. It will require the purposeful action of the collective intelligence of mankind, which inevitably must not only be self-organizing, but self-imposing. If this is not done through the concerted action of everyone involved, then we may be at the mercy of a few self-selected architects of the future, rather like the power lords of the past (and to some extent present), and there may be no knowing whether their plans lead to success or doom for many aspects of this planet and beyond.

The Issue of Culture

We also have to consider culture among human society in all its diversity. The future, as always, is undecided or unpredictable, unless one persists in a belief in predestiny. Japanese culture and philosophy have differed traditionally from that of the Western civilization. The Japanese believe

that you have to plan and make your future, whereas it was often said of Westerners that they can wait and see what happens. There is little doubt now — since even politicians have started to take heed — that we can no longer sit back and “see what happens”. If human society collectively shapes the future, there will be cultural rivalry in many cases and the political impact of this will be difficult to resolve. This makes it all the more imperative that mankind does shows cooperative action for ensuring the future will allow not only his own species to survive and thrive, but that all other life forms will have their right to exist without unnecessary conflict.

The Emergence of Nooethics

From the point of view of nooethics, the sole model for the steady development of mankind and the continuation of life is a controlled socio-natural system based on communal intelligence and the nooethical education of society with regard to the crucial significance of the noosphere/internet wherever evolution is going to take us, directed or not.

The main directions in the development of nooethics should be: (I) a cultural-moral and global outlook as the essence of human technocratic activity. (II) Formation of nooethical principles of education, and (III) humanistic cultural understanding. It must rise above cultural differences. It will be necessary to study the influence of information technologies on the formation and development of the noosphere with regard to the moral education of man.

Nooethics is an ethical component of the laws of development of the noosphere, which should not contradict, but sustain the laws of evolution of the biosphere. However, the principle of natural selection is being constantly subverted by the way in which mankind can foster the weak and vulnerable in society, protecting them from encountering life-threatening circumstances — not exactly the survival of the fittest. The main role in this process should be played by an association between *science and the ethical mind (conscience) of mankind*. Extending the development of Vernadsky’s theory of the noosphere, nooethics unites three components — the scientific mind of mankind, his moral reason, and his technical progress — with the objective of preventing a global ecological crisis.

The Importance of the Role of the Scientist in Our Regulation of Knowledge Base

The choice of strategy in the development of any branch of human activity *rests on the con-*



sciences of individuals and on their collective responsibility, leading to decisions that are jointly acceptable (consensus). The issue is one of morality and ethics; in terms of the noosphere, we have called this “nooethics”.

If the activity of man regarding the noosphere does not begin to be regulated by sound ethical principles, old and new, the consequences might well be catastrophic. Nooethics is a concept concerning the rules of behaviour in relation to the Noosphere that is crucial for stable existence and development in the post-modern era. As the supreme stage of development of bioethics, it should organically incorporate ethics into philosophy, becoming its most integral and important part. It will even promote the further development of medicine and biomedical science, which reasonably permits us to denote the present stage of development of medical ethics as nooethical. Transgressions of medical ethics already leads to severe problems and penalties; they cannot be tolerated and are considered totally unacceptable violations of reasonable and responsible human behaviour. Again it comes to a matter of who will formulate system, guidelines, rules, etc. that already apply in this section of the populous to the noosphere that take account of much wider ethical and moral issues.

The Challenge

It is now important in practice to establish fully the role of scientists, inventors and innovators in the management of human communities; and actively to nominate candidates, from among scientists, inventors and innovators who have displayed their talents, for election to bodies of authority as some of the key players in this business. Scientists, inventors and innovators holding state posts should concentrate on the practicalities of nooethics to ensure constant support of favourable ecological conditions, introduction of ecologically safe use of natural resources usage, struggle against pollution of the environment, and degradation of our cultural heritage in society. But the control of information and hence knowledge by implication remains mainly in the hands of others than these people. So why do we single out scientists in particular?

Science as a systematic process of acquiring knowledge has to play a central and pivotal role in these activities; *some would say the role of science is paramount, as it deals with the use of information gathered objectively in improving our understanding of the Universe.* Horrobin [9] considered the case in his book that “*Science is god*”, basically arguing science is itself a religion since,

like other religions, it purports to be a path that seeks the truth. Science and closely allied professions have traditionally operated by reporting worldwide the findings from rationally designed experiments, corroborated by repeated inspection and through the consensus of the findings of others, from which our hypotheses and theories emerge. Not only is it rigorous in the experimentation, for almost every report is peer-reviewed and sanction by the worldwide community of scientists and related professions. The amount of misinformation, fraud, plagiarism and other unethical practices is far lower than in almost any of the other unrelated profession, and when it occurs, it can usually be exposed relatively quickly. Indeed, with modern IT techniques and the appropriate new software, these unethical practices are being eliminated closer to source and far faster than hitherto.

The track record of science is such that it provides the most suitable paradigm that can be used to ensure that information, ideas and knowledge posted on the internet, in libraries or any other accessible stores (all noosphere components) are clean and ethical. The current era is one based firmly on scientific understanding and technological know-how, a fact that still escapes many who still view science with suspicion and danger; but its place is not going to change, for it is society that has to clarify its viewpoint and become educated on these matters. The mystical aspects of our Universe do not represent some realm that scientific endeavour cannot deal with; mysticism to the scientist is simply another way of saying that some phenomenon or other as yet cannot be explained, just as a radio today might still be a mystical device to an uncivilized human being.

It was on this rational basis that Joseph Needham and Julian Huxley argued for “UNECO” (an organisation that was going to leave out science) becoming UNESCO following WW2, which was precisely the sort of organisation that the next generation of mankind needs to foster the atmosphere in which he can do good for the future and not see our planet being ripped to pieces:

“Further, the text of Huxley’s letter and Needham’s memoranda (on UNESCO) are entirely similar in content. Huxley, however, soon wrote a conclusive program, or manifesto, for the new organization in his brochure “*UNESCO, its Goal and Philosophy*”. In it he literally insisted that the organization could not resort to religious doctrines or on any kind of conflicting systems of academic philosophy. The organization should rely on “scientific humanism”, which is based on proven facts of biological adaptation and social progress. All these phenomena were introduced by Darwin-



ian selection and continue to act in the human sphere on the basis of “psychosocial pressure”, which in the final stage would lead to the growth of human control over nature and the preservation of natural forces.” [quoted in ref. 5].

The famous American economist, Harrington Emerson, wrote that human activity should have this particular type of organization:

“Protective-creative, as exists in the world of terrestrial plants, instead of military-destructive, which is actively cultivated now. Reasonable economic activity should correspond to what in the world of plants is photosynthesis and should be as ecologically harmless and energetically balanced, as seen in the productive activity of green plants. The reward is the lasting existence of the whole community” [11].

It is much more difficult to define criteria of rationality in the sphere of personal consumption. Society treats our call for the care of the future of our children and grandchildren rather inertly. This turn of mind can be overcome by solving the following tasks implicit in nooethics to:

1. organize a system of upbringing and education orientated towards ethical values;
2. determine nooethical norms of culture;
3. formulate the ethics of reasonable needs as part of the formation of the individual, as a step towards a new civilization.

To date, it has often been asserted that any moral criterion supposedly limits the principle of freedom itself, but human society cannot operate without limitations on individual freedom. There is and will always have to be compromise in a gregarious species such as *Homo sapiens*. Therefore, the regulation of our mutual relationship with nature, its care and its restoration is the cause of literally everyone living on our planet to ensure that it also respects our individuality as well as our collective rights as far as that is (literally) humanly possible.

In Conclusion

The human race has accumulated vast amounts of information and knowledge which can be put to good use. The present day storage of this informa-

tion is available from servers throughout the world and can become accessible to all suitably equipped via the worldwide web. How all this information and knowledge can be managed involves highly important regulation and careful control that is based on moral and ethical principles. The way in which science handles this problem can be seen as a paradigm that should guide us towards firm principles and codes of practice (conduct) that will ensure that the noosphere is not corrupt in the widest sense of that word. To move ahead in this matter, a global convention ought to be considered, and this needs to be undertaken sooner rather than later for the good of mankind and the rest of this planet.

Acknowledgements

We are most grateful to Professor Nikolai Aryaev and Drs Valerie Marrechereda and Paul Agutter for their helpful discussions, and to others.

REFERENCES

1. Teilhard de Chardin P. The Future of Man, N.Y.: Harper, 1964, 1969 Avenir de l'Homme Paris, Seuil, 1959.
2. Medawar P. The phenomenon of man. In “The strange case of the spotted mice”. Oxford University Press, Oxford, 1996.
3. Zaporozhan V. Nooethics: a modern stage of development of bioethics. *Leadership Medica* 2005; 1: 17-21.
4. Huxley J.S. *Evolution in action*. Chatto and Windus, London, 1953.
5. Gall Y.M. *Julian Sorrel Huxley*. Nauka, St Petersburg, 2004.
6. Darwin C. On the origin of species by means of natural selection, or the preservation of favoured races in the struggle for survival. John Murray, London, 1859.
7. Vernadsky V.I. Pro et contra. Anthology of literature about Vernadsky over a century (1898–1998). Yanshyn A.L. (ed.) Reduction from Russian Academy of Sciences press, St Petersburg, 2000.
8. Vernadsky V.I. Some words on the noosphere. *Modern Biology Successes* 1944; 18: 188-191.
9. Agutter P.S., Wheatley D.N. Teleology in Biology. *Biologist* 1997; 44: 432.
10. Horrobin D. Science is God. Medical and Technical Publishing Co Ltd, London, 1969.
11. Emerson H. Twelve principles of efficiency. Kessinger Publishing, Whitefish, Montana, USA, 2003.

Submitted 6.06.2013





УДК 611.018.1-085.275.4:612.017.1

А. М. Гольцев, Т. Г. Дубрава, О. Д. Луценко, Є. О. Порожан,
Н. М. Бабенко, Ю. О. Гаєвська, О. Ю. Дімітров

МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ ІМУНОКОРИГУВАЛЬНОЇ ДІЇ ПРЕПАРАТІВ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ В УМОВАХ РОЗВИТКУ АВТОІМУННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, Харків, Україна

УДК 611.018.1-085.275.4:612.017.1

А. Н. Гольцев, Т. Г. Дубрава, Е. Д. Луценко, Е. А. Порожан, Н. Н. Бабенко, Ю. А. Гаевская, А. Ю. Димитров

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ИММУНОКОРРИГИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТОВ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА В УСЛОВИЯХ РАЗВИТИЯ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Институт проблем кробиологии и кримицины НАН Украины, Харьков, Украина

Проведена сравнительная оценка на молекулярном уровне иммунокорригирующего действия криоконсервированных продуктов фетоплацентарного комплекса в отношении Т-регуляторного звена иммунитета при аутоиммунных заболеваниях. Применяемые для лечения аутоиммунных заболеваний продукты фетоплацентарного комплекса (плацента, фетальная печень, фетальные нервные клетки) способны повышать количество Трег-клеток, причем криоконсервированные в большей степени. Предполагается, что стимуляция Т-регуляторного звена иммунитета животных с аутоиммунными заболеваниями осуществляется по ИДО-зависимому механизму.

Ключевые слова: аутоиммунные заболевания, Трег-клетки, ген *идо*, продукты фетоплацентарного комплекса.

UDC 611.018.1-085.275.4:612.017.1

A. M. Goltsev, T. G. Dubrava, O. D. Lutsenko, Ye. O. Porozhan, N. M. Babenko, Yu. O. Gaevska, O. Yu. Dimitrov

MOLECULAR MECHANISMS OF IMMUNE CORRECTING EFFECT OF CELL THERAPY UNDER DEVELOPMENT OF AUTOIMMUNE DISEASES

Institute for Cryology and Cryomedicine Problems NAMS of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

One of suppressor mechanisms controlling the tolerance during autoimmune diseases (AIDs) is the functioning of T-regulatory cells (CD4⁺CD25⁺). Rise in the content of Treg-cells in a recipient's organism when treating AIDs is possible by triggering the molecular mechanisms with participation of cells producing indoleamine-2,3-dioxygenase (IDO) enzyme. Fetoplacental complex products (FPCP): placental cell suspension (PCS), fetal liver cells (FLCs) and fetal neuronal cells (FNCs) are the potential products of IDO. When using cryopreserved FPCP the change in metabolic processes of cells and proteins with immune modulating properties after freeze-thawing should be taken into account.

The research **aim** is comparative assessment of immune correcting effect of cryopreserved FPCP in respect of T-regulatory link of immunity at various AIDs.

The studies were performed in animals with the induction of adjuvant arthritis, experimental allergic encephalomyelitis and acute graft versus host reaction with following introduction of cryopreserved PCS, FLCs and FNCs, correspondingly. The number of CD4⁺CD25⁺ cells in spleen of the animals with AIDs prior to and after introduction of corresponding FPCP was examined with flow cytometer FACS Calibur. Content of *ido* gene transcripts in cryopreserved FPCP was examined by RT-PCR.

It has been shown that FPCP are capable of increasing the number of Treg-cells in a recipient's body with AIDs, moreover the cryopreserved ones are doing in bigger extent. It is supposed that T-regulatory link of immunity of the animals with AIDs is stimulated according to IDO-dependent mechanism.

Key words: autoimmune diseases, Treg-cells, *ido* gene, products of fetoplacental complex.

Розвиток автоімунних захворювань (АІЗ) пов'язаний з порушенням супресорних механізмів, які контролюють толерантність Т- і В-лімфоцитів до

автоантигенів [1; 2]. Підтримка імунологічної толерантності здійснюється за рахунок кількох механізмів: делецією автоактивних клонів у тимусі [3]

й анергією периферичних клонів автореактивних Т-лімфоцитів [4]. Ідентифіковано ще один механізм за участі Т-регуляторних клітин (Трег), які здатні



пригнічувати автоантигенспецифічну проліферацію й ефективні функції автореактивних лімфоцитів [5]. Трег-клітини, що мають фенотип CD4⁺CD25⁺, вперше були ідентифіковані в 1995 р. [1]. Сьогодні механізм дії CD4⁺CD25⁺-клітин розшифрований не повністю, але відомо, що для реалізації їхньої супресорної функції необхідні як безпосередні міжклітинні контакти, так і гуморальні фактори, які вони продукують (ІЛ-10, ТРФ-β) [6].

Керування станом CD4⁺CD25⁺-клітин є найперспективнішим завданням у загальному спектрі методів імуномодуючої терапії. Відомо, що супресорний ефект Трег-клітин може здійснюватися за рахунок продукції ферменту індоламін-2,3-діоксигенази (ІДО) [7; 8], висока активність якого притаманна продуктам фетоплацентарного комплексу (ПФПК), а саме: клітинам плаценти, фетальної печінки та фетальним нервовим клітинам [9–11]. Неодноразово зазначалося, що у загальному технологічному процесі застосування ПФПК у клінічній практиці обов'язковим компонентом є їхнє кріоконсервування [11; 12]. Це, насамперед, зумовлено необхідністю зберігання матеріалу і його застосування у міру затребуваності, а також обов'язкової сертифікації та стерильності. Крім того, передбачається здатність кріоконсервування як стресорного фактора до модуляції метаболічних процесів клітини, у тому числі й білків з імуномодуючими властивостями [11].

Мета роботи — провести порівняльну оцінку імунокоригувальної дії кріоконсервованих продуктів фетоплацентарного комплексу щодо Т-регуляторної ланки імунітету при різних формах експериментальних АІЗ.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили відповідно до «Загальних принципів експериментів на тваринах», схвалених III Національним конгресом з біоетики (Київ, 2007) та узгоджених з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985).

Індукцію ад'ювантного артриту (АА) у мишей лінії СВА/Н здійснювали субплантарним введенням повного ад'юванту Фрейнда [13]. Набряк суглоба оцінювали як відношення діаметра дослідного суглоба до інтактного і визначали у вигляді індексу артриту (ІА).

Кріоконсервування суспензії клітин плаценти (СКП) 18-ї доби гестації проводили під захистом 10 % диметилсульфоксиду (ДМСО) [12]. Нативну та кріоконсервовану СКП вводили внутрішньовенно на 7-му добу розвитку АА дозою 1·10⁶ клітин на мишу.

Індукцію експериментального алергічного енцефаломієліту (ЕАЕ) у щурів проводили введенням гомогенату гомологічної спинномозкової тканини (50 мг) з повним ад'ювантом Фрейнда [14]. Тяжкість клінічної картини захворювання оцінювали за п'ятибальною шкалою Ю. М. Жаботинського (1975).

Фетальні нервові клітини (ФНК) мозку ембріонів щурів 11-ї доби гестації заморожували під захистом 10 % ДМСО [15] та вводили на 14-ту добу розвитку ЕАЕ внутрішньочеревинно дозою 5·10⁶ клітин на 100 г маси тіла тварини.

Для індукції гострої реакції «трансплантат проти хазяїна» (ХТПХ) летально опроміненим мишам (СВА/НхС57В1) F₁ внутрішньовенно вводили 5·10⁶ клі-

тин КМ (СВА/Н) на мишу без клітин або з клітинами лімфовузлів (що становлять 30 % від клітин КМ). Інтенсивність розвитку ХТПХ оцінювали на 14-ту добу за індексом селезінки (ІС) [16].

Клітини фетальної печінки (КФП) 18-ї доби гестації мишей лінії СВА/Н були кріоконсервовані під захистом 10 % ДМСО [11]. Для оцінки терапевтичної ефективності нативні та кріоконсервовані КФП вводили внутрішньовенно дозою 5·10⁵ клітин на мишу одразу після індукції патології.

Вміст транскриптів гена *ідо* в нативних і кріоконсервованих ПФПК (СКП, ФНК та КФП), що вводили реципієнтам з АІЗ, оцінювали методом полімеразної ланцюгової реакції з етапом зворотної транскрипції [17]. Результати були нормовані стосовно показника експресії гена *beta actin* (housekeeping gene).

Оцінку вмісту Трег-клітин (CD4⁺CD25⁺) у селезінці тварин з індукцією експериментальних АІЗ до та після введення ПФПК проводили на проточному цитофлуориметрі FACS Calibur (Becton Dickinson, USA) з використанням відповідних моноклональних антитіл — МАТ (BD Pharmingen, Abcam). Середня інтенсивність флуоресценції (СІФ), яку виражали в умовних одиницях (ум. од.), була визначена за маркером CD25, що має пріоритетну значущість для Трег-клітин.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою u-критерію Манна — Уїтні.

Результати дослідження та їх обговорення

Розвиток автоімунних процесів більшою чи меншою мірою пов'язаний з недостатньою функціональною активністю Трег-клітин, які повинні супресувати активність автоспеци-



фічних Т-ефекторних клітин. Тому терапевтичні засоби повинні бути спрямовані на активацію й індукцію проліферації Трег-клітин як локально у вогнищах інфекції і запалення, так і системно — у вторинних лімфоїдних органах.

Проведені дослідження свідчать про значні порушення структури і функції Трег-клітин ($CD4^+CD25^+$) у селезінці в динаміці розвитку АІЗ у різних модельних системах. Так, показано зниження їх кількості на 7-му добу розвитку АА на тлі збільшення набряку суглобів у тварин (рис. 1, а). Однак подальше збільшення Трег-клітин з максимумом на 21-шу добу розвитку АА не тільки не супроводжувалося покращанням клінічної картини захворювання, але й підвищенням індексу набряку суглобів. Це може бути пов'язане із втратою супресорної активності Трег-клітин у стані проліферації в присутності ІЛ-2, який продукують ефекторні клітини та який має здатність регулювати імунну відповідь за принципом зворотного зв'язку [1].

Розвиток ЕАЕ супроводжувався суттєвим зниженням кількості Трег-клітин (рис. 1, б), починаючи з 7-ї доби індукції патології, що клінічно виражалося посиленням набряку, парезами кінцівок і порушенням руху тварин. Суттєво, що, на відміну від АА, на 21-шу добу клінічні прояви ЕАЕ досягали максимуму на тлі найбільшого зниження кількості Трег-клітин (у 10 разів) у цьому періоді.

Установлено, що розвиток ХТПХ починається з 7-ї доби після індукції патології, судячи зі збільшення ІС в 1,2 разу та зниження вмісту Трег-клітин в 1,7 разу (рис. 2, а) від інтактного контролю. Однак прогресивна загибель тварин почалася з 14-ї доби на тлі максимального підвищення ІС (в 1,4 разу) та зниження вмісту Трег-клітин (у 2,7 разу).

Цілеспрямоване збільшення вмісту Трег-клітин в організмі реципієнта при лікуванні АІЗ ПФПК можливе шляхом запуску молекулярних механізмів за участі клітин-продуцентів ферменту ІДО — мезенхімальних стовбурових клітин (КФП, пла-

цента), мікроглії (ФНК) та клітин синцитіотрофобласта (плацента) [9–11]. Активація експресії ІДО здійснюється під впливом прозапальних цитокінів: інтерферонів, ліпополісахаридів тощо. Зокрема, промотор гена *ido* містить елементи ISRE та GAS, чутливі до інтерферону- γ [7]. Завдяки роботі ферменту ІДО здійснюється киснева деградація триптофану в кінуренін з подальшим утворенням продуктів його розпаду у вигляді кінуренінової, піколінової, квінолінової тощо кислот, що реалізують безпосередній шлях імуносупресії. Наприклад, кінуренін є проапоптотичним метаболітом, який пригнічує активацію ефекторних Т-клітин [5]. Також відомо, що кінуренін у мікромолярних дозах здатний ініціювати FAS-незалежні шляхи апоптозу, пов'язані з активацією каспази-8, та виходу цитохрому С з мітохондрій [18].

Крім того, ПФПК можуть продукувати інгібіторні цитокіни (ІЛ-10, ТРФ- β), здатні до реалізації клітинно-контактної (за участі в міжклітинній взає-

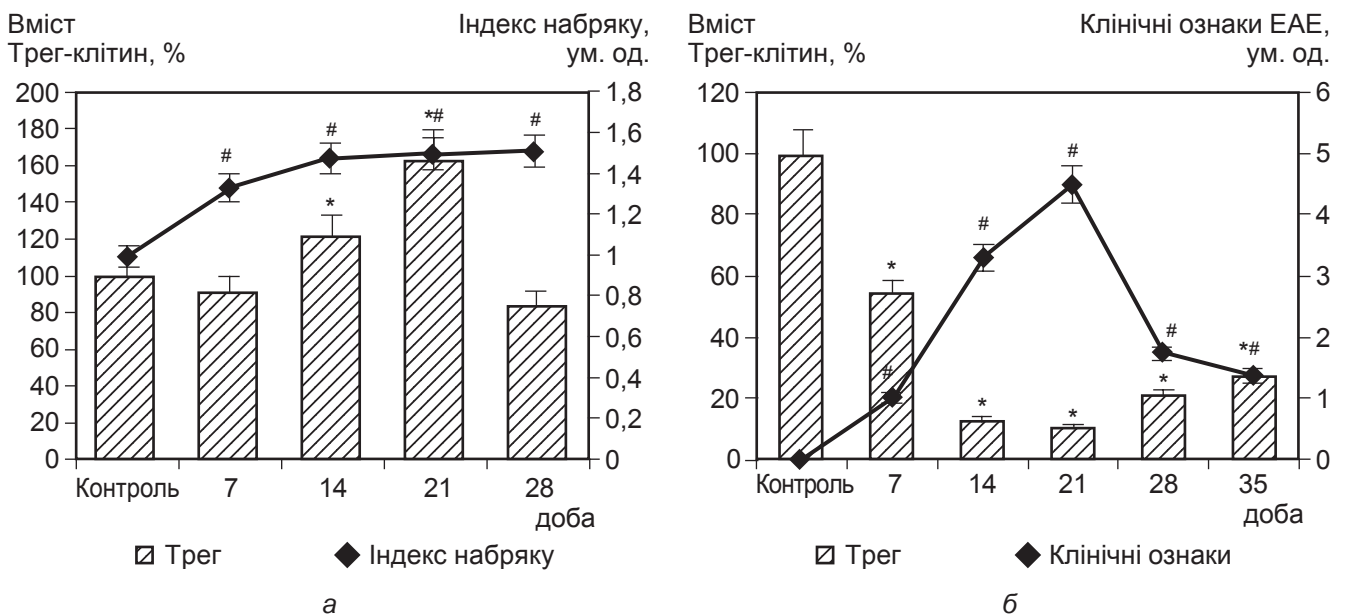


Рис. 1. Вміст Трег-клітин ($CD4^+CD25^+$) та клінічні ознаки патології в динаміці розвитку АА (а) й ЕАЕ (б). На рис. 1 і 2: за 100 % прийнята кількість Трег-клітин у інтактних тварин (контроль); *, # — результати достовірні відносно відповідного контролю ($p < 0,05$)



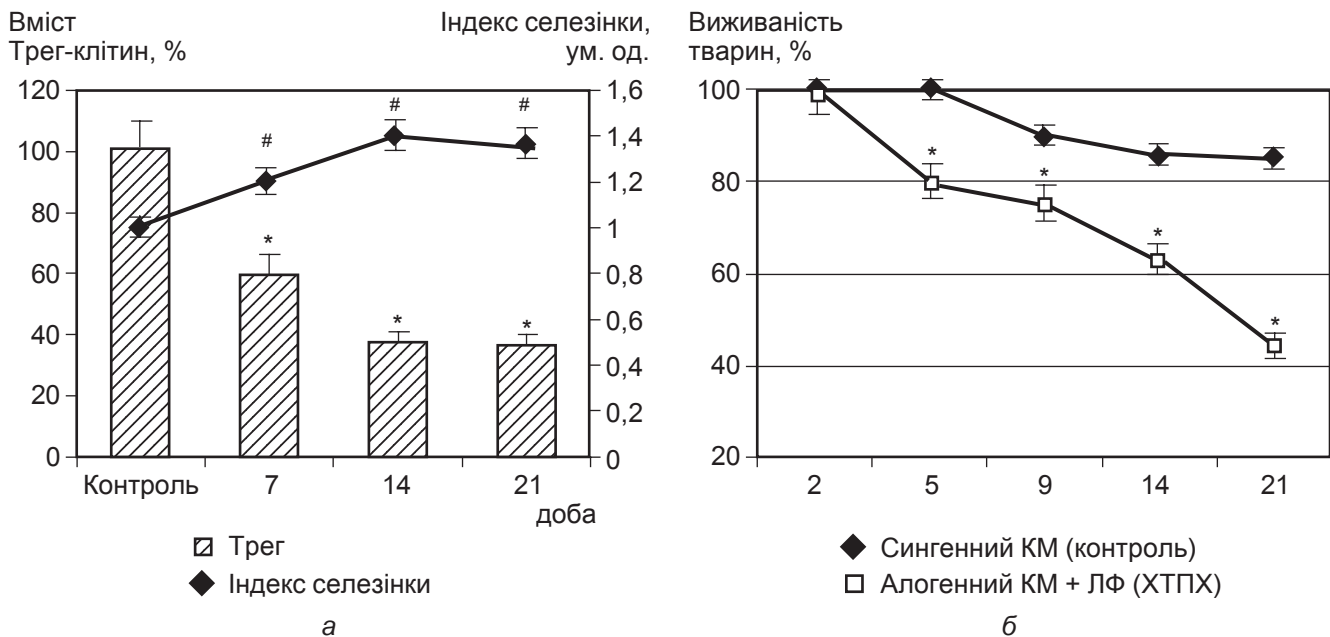


Рис. 2. Вміст Трег-клітин (CD4⁺CD25⁺) та клінічні ознаки патології ХТПХ: а — індекс селезінки та вміст Трег-клітин; б — виживаність тварин

модії CTLA4/B7, LAG3, TGFβ, цАМФ, гранзимів) та медіаторно-опосередкованої супресії (ТРФ-β, ІЛ-10, ІЛ-35) [5].

Як показано на рис. 3, усі види ПФПК були здатні до певної фонові продукції ферменту ІДО, про що свідчить наявність транскриптів гена, відповідального за його продукцію. Кріоконсервування приводило до активації експресії гена *ido* в ПФПК, але різною мірою (див. рис. 3), а саме: у КФП — у 2,5 рази, у СКП — удвічі і ФНК — у 1,5 рази. Це може бути пов'язане як з перерозподілом клітинних субпопуляцій під впливом низьких температур, так і з якісно новим станом клітин на всіх рівнях організації — від транскрипційно-трансляційного рівня до модифікації синтезу білкових структур [11]. Таким чином, кріоконсервовані ПФПК з підвищеним ступенем експресії гена *ido*, порівняно з нативними, можуть характеризуватися значним потенціалом активації Т-регуляторної ланки імунітету в терапії АІЗ.

Дійсно, усі види ПФПК, що вводилися тваринам з АІЗ, про-

демонстрували явно виражений стимулювальний потенціал щодо Трег-клітин (табл. 1). При лікуванні АА встановлено, що кріоконсервована СКП мала кращий терапевтичний потенціал, ніж нативна, істотно підвищуючи кількість Трег-клітин (в 1,91 та 1,54 рази відповідно). Проте СІФ у тварин після введення кСКП мав нижче значення, ніж при введенні нСКП (78,93±6,70 та 109,50±9,44; $p < 0,05$ відповідно). Кращий терапевтичний ефект кріоконсервованої СКП також може бути пов'язаний з раніше встановленим фактом [12] перерозпо-

ділу субпопуляційного складу суспензії у бік підвищення кількості клітин цитотрофобласта та рівня експресії гена *ido* в них.

Нативні та кріоконсервовані ФНК як препарати лікування ЕАЕ сприяли збільшенню кількості Трег-клітин (у 3,63 та 3,72 рази відповідно), але не показали достовірних відмінностей щодо ефективності прояву свого терапевтичного потенціалу. Однак більш функціонально активними були CD4⁺CD25⁺ клітини у групі з введенням кФНК, судячи за їхньою СІФ.

Застосування КФП у моделі ХТПХ також показало біль-

Вміст транскриптів гена *ido* щодо *beta-actin*, відн. од.

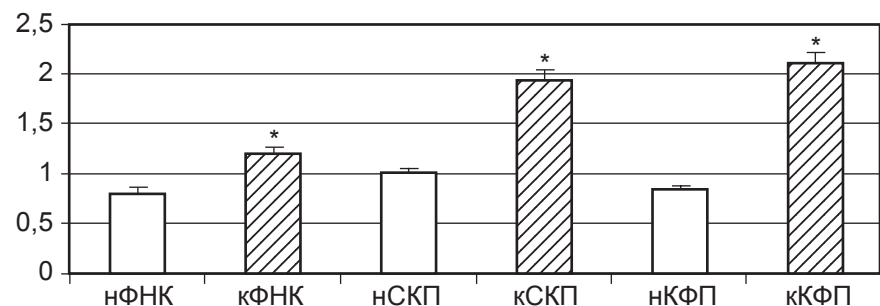


Рис. 3. Вміст транскриптів гена *ido* в нативних і кріоконсервованих клітинах ПФПК: * — результати достовірні щодо відповідного показника нативного матеріалу ($p < 0,05$)

Вміст Трег-клітин та їхня середня інтенсивність флуоресценції у селезінці реципієнтів з автоімунними захворюваннями до та після введення нативних і кріоконсервованих продуктів фетоплацентарного комплексу

Патологія	Терапевтичний матеріал	Вид матеріалу, що вводиться	Т-регуляторні клітини		
			Вміст, % від інтактного контролю	Кратність збільшення, рази	СІФ, % від інтактного контролю
АА	Без лікування	—	27,40±1,82	—	119,70±7,98
	Суспензія клітин плаценти (СКП)	Нативна Кріо	42,31±3,65* 52,30±4,78*&	1,54 1,91	109,50±9,44 78,93±6,70*&
ЕАЕ	Без лікування	—	21,53±3,32	—	70,16±5,33
	Фетальні нервові клітини (ФНК)	Нативні Кріо	78,22±6,34* 80,07±5,23*	3,63 3,72	43,00±3,21* 79,00±5,50*&
ХТПХ	Без лікування	—	31,03±2,45	—	54,94±3,53
	Клітини фетальної печінки (КФП)	Нативні Кріо	62,07±4,50* 75,86±3,72*&	2,00 2,44	66,61±4,00 56,66±4,78

Примітка. За 100 % прийняті показники інтактних (здорових тварин). АА — матеріал вводили на 7-му добу, атестація через 21 добу; ЕАЕ — матеріал вводили на 14-ту добу, атестація через 14 діб; ХТПХ — матеріал вводили на 7-му добу, атестація через 14 діб; * — результати достовірні щодо групи без лікування кожної патології; & — результати достовірні щодо групи при лікуванні нативними клітинами ($p < 0,05$).

шу ефективність кріоконсервованого матеріалу щодо стимуляції вмісту Трег-клітин (у 2,44 разу). Однак показник СІФ CD25-маркера не мав достовірних відмінностей у групах із введенням нативних і кріоконсервованих КФП, що свідчить про схожий структурно-функціональний стан Трег-клітин.

Таким чином, усі види ПФПК здатні суттєво впливати на процес формування Трег-клітин за рахунок підвищення їхньої кількості та притаманної їм супресорної активності. Слід зазначити, що кріоконсервовані ПФПК характеризувалися більш виразним стимулювальним потенціалом щодо Трег-клітин. Проведені дослідження дають підставу вважати, що стимуляція Т-регуляторної ланки імунітету у тварин з експериментальними АІЗ має ІДО-залежний механізм дії. Це підтверджується результатами досліджень, у яких проводили лікування ХТПХ нативними КФП і КФП після інкубації в розчині специфічного інгібітора ІДО —

1-метилтриптофану. Введення КФП із заінгібованим ІДО значно знижувало терапевтичну ефективність використання даного матеріалу, а клінічні ознаки ХТПХ наближувалися до показників тварин, яким не проводили лікування зазначеного АІЗ [8].

Слід наголосити, що підвищення вмісту Трег-клітин після введення нативних і кріоконсервованих ПФПК корелювало зі зниженням клінічних ознак усіх вивчених автоімунних патологій (дані не наведені).

Висновки

1. Установлено, що Трег-клітини відіграють важливу роль у контролі розвитку АІЗ, зниження вмісту цієї клітинної популяції підсилює клінічні симптоми автоімунної патології.

2. Здатність ПФПК як терапевтичного матеріалу продукувати *ідо* істотно зростала після кріоконсервування, що зумовило стимуляцію Трег-клітин у тварин з АІЗ.

3. Підтверджено ІДО-залежний молекулярний механізм

імунокоригувальної дії кріоконсервованих СКП і КФП щодо Т-регуляторної ланки імунітету при АА і ХТПХ відповідно. При ЕАЕ введення кріоконсервованих ФНК з низьким, порівняно з дослідженими ПФПК, рівнем експресії гена *ідо*, спостерігалося майже чотирикратне збільшення вмісту Трег-клітин, що може свідчити про інший механізм, окрім ІДО-залежного, стимуляції цієї субпопуляції клітин.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases* / S. Sakaguchi, N. Sakaguchi, M. Asano [et al.] // *J. Immunol.* – 1995. – Vol. 155, N 3. – P. 1151–1164.
2. *Bolon B. Cellular and molecular mechanisms of autoimmune diseases* / B. Bolon // *Toxicol. Pathol.* – 2012. – Vol. 40, N 2. – P. 216–229.
3. *Sprint J. The thymus and negative selection* / J. Sprint, H. Kishimoto // *Immunol. Rev.* – 2002. – Vol. 185, N 2. – P. 126–135.
4. *Schwartz R. H. T cell anergy* / R. H. Schwartz // *Annu. Rev. Immunol.* – 2003. – Vol. 21, N 3. – P. 305–334.



5. Shevach E. M. Mechanisms of foxp3+ T regulatory cell-mediated suppression / E. M. Shevach // *Immunity*. – 2009. – Vol. 30, N 5. – P. 636–645.

6. Toda A. Development and function of naturally occurring CD4+CD25+ regulatory T cells / A. Toda, C. A. Piccirillo // *J. Leukoc. Biol.* – 2006. – Vol. 80, N 3. – P. 458–470.

7. King N. J. Molecules in focus: indoleamine 2,3-dioxygenase / N. J. King, S. R. Thomas // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* – 2007. – Vol. 39, N 12. – P. 2167–2172.

8. Дослідження IDO-залежного механізму імунорегулюючої дії клітин фетальної печінки мишей / О. Ю. Дімітров, О. В. Сафранчук, Т. Г. Дубрава [та ін.] // Молодь та поступ біології : 9-та Міжнар. наук. конф. Львів, 16–19 квітня 2013 р. : збірник тез. – Львів, 2013. – С. 410.

9. Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) expression in invasive extravillous trophoblast supports role of the enzyme for materno-fetal tolerance / A. Honig, L. Rieger, M. Kapp [et al.] // *J. Reprod. Immunol.* – 2004. – Vol. 61, N 2. – P. 79–86.

10. Expression of indoleamine 2,3-dioxygenase and production of quinolinic acid by human microglia, astrocytes and neurons / G. J. Guillemin, G. Smythe, O. Takikawa, B. J. Brew // *Glia*. – 2005. – Vol. 49, N 1. – P. 15–23.

11. Peculiarities of functional state modulation of genetic apparatus of fetal liver cells with stemness characteristics after cryopreservation / A. N. Goltsev, E. D. Lutsenko, A. Yu. Dimitrov [et al.] // *Cryoletters*. – 2011. – Vol. 32, N 6. – P. 543–544.

12. Гольцев А. Н. Действие различных режимов криоконсервирования на проявление иммуномодулирующей активности плаценты при развитии адьювантного артрита / А. Н. Гольцев, Е. Д. Луценко, М. В. Останков // *Проблемы криобиологии*. – 2008. – № 4. – С. 456–459.

13. Міщенко О. Я. Фармакологічна ефективність емульсії анальбену на моделі ад'ювантного артриту у щурів / О. Я. Міщенко, А. А. Котвіцька // *Вісник фармації*. – 2001. – № 3. – С. 124–125.

14. Давыдова Г. С. Применение адьюванта с различным количеством БЦЖ для воспроизведения ЭАЭ у крыс / Г. С. Давыдова // *Острый энцефаломиелит в эксперименте и клинике*. – Минск : Наука и техника, 1969. – С. 32–37.

15. Пат. 59206 Україна, МПК, А01N1/02 Спосіб криоконсервування суспензії фетальних нервових клітин / Гольцев А. М., Порожан Є. О., Бабенко Н. М., Останков М. В. ; заявник і патентовласник Ін-т пробл. криобіол. і криомед. НАН України. – Заявл. 04.10.2010 ; опубл. 10.05.2011, Бюл. № 9.

16. Шевелев А. С. Реакция «трансплантат против хозяина» и трансплантационная болезнь / А. С. Шевелев. – М. : Медицина, 1976. – 237 с.

17. Херрингтон С. Молекулярная клиническая диагностика. Методы / С. Херрингтон, Дж. Макги. – М. : Мир, 1999. – 558 с.

18. Fallarino F. T cell apoptosis by tryptophan catabolism / F. Fallarino, U. Grohmann, C. Vacca // *Cell. Death Differ.* – 2002. – Vol. 9, N 10. – P. 1069–1077.

REFERENCES

1. Sakaguchi S., Sakaguchi N., Asano M. et al. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J. Immunol.* 1995; 155 (3): 1151-1164.

2. Bolon B. Cellular and molecular mechanisms of autoimmune disease *Toxicol. Pathol* 2012; 40 (2): 216-229.

3. Sprint J., Kishimoto H. The thymus and negative selection. *Immunol. Rev* 2002; 185 (2): 126-135.

4. Schwartz R.H. T cell anergy *Annu. Rev. Immunol.* 2003; 21 (3): 305-334.

5. Shevach E.M. Mechanisms of foxp3+ T regulatory cell-mediated suppression. *Immunity* 2009; 30 (5): 636-645.

6. Toda A., Piccirillo C.A. Development and function of naturally occurring CD4+CD25+ regulatory T cells. *J. Leukoc. Biol* 2006; 80 (3): 458-470.

7. King N.J., Thomas S.R. Molecules in focus: indoleamine 2,3-dioxygenase. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2007; 39 (12): 2167-172.

8. Dimitrov O.Yu., Safranchuk O.V., Dubrava T.G. et al. Study of IDO-dependent mechanism of immune correcting effect of cells of mice fetal liver Youth and progress in biology. IX International Scientific Conference: Proc. of the Conference. Lviv, 2013: 410.

9. Honig A., Rieger L., Kapp M. et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) expression in invasive extravillous trophoblast supports role of the enzyme

for materno-fetal tolerance. *J. Reprod. Immunol* 2004; 61 (2): 79-86.

10. Guillemin G.J., Smythe G., Takikawa O., Brew B.J. Expression of indoleamine 2,3-dioxygenase and production of quinolinic acid by human microglia, astrocytes and neurons. *Glia* 2005; 49 (1): 15-23.

11. Goltsev A.N., Lutsenko E.D., Dimitrov A.Yu. et al. Peculiarities of functional state modulation of genetic apparatus of fetal liver cells with stemness characteristics after cryopreservation. *Cryoletters* 2011; 32 (6): 543-544.

12. Goltsev A.N., Lutsenko E.D., Ostankov M.V. Effect of different cryopreservation regimens on manifestation of immune modulating activity of placenta at adjuvant arthritis. *Problemy Kriobiologii* 2008; 4: 456-459.

13. Mischenko O.Ya., Kotvitska A.A. Pharmacological efficiency of analben emulsion in the model of adjuvant arthritis in rats. *Visnyk Farmatsii* 2001; 3: 124-125.

14. Davydova G.S. Application of adjuvant with different amount of BCG to reproduce EAE in rats. Acute encephalomyelitis in experiment and clinic. Minsk, Nauka i Tekhnika. 1969: 32-37.

15. Patent N 59206 Ukraine IPC A01N1 02 Method of cryopreservation of fetal neuronal cell suspension Goltsev A.M., Porozhan Ye.O., Babenko N.M., Ostankov M.V.; Appl. 04.10.2010; Publ. 10.05.2011, Bul. N 9.

16. Shevelev A.S. Graft versus host reaction and transplantational disease. Moscow, Meditsyna, 1976, 237 p.

17. Herrington S., McGee J. Molecular clinical diagnostics. Methods. Moscow, Mir. 1999, 558 p.

18. Fallarino F., Grohmann U., Vacca C. T cell apoptosis by tryptophan catabolism. *Cell. Death Differ* 2002; 9 (10): 1069-1077.

Надійшла 23.05.2013



Н. І. Горбенко, В. В. Козар, О. В. Іванова

ВПЛИВ ЕНДОГЕННОГО Й ЕКЗОГЕННОГО ЕСТРАДІОЛУ НА СТАН КОАГУЛЯЦІЙНОГО ГЕМОСТАЗУ У САМИЦЬ ЩУРІВ ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології
ім. В. Я. Данилевського НАМН України», Харків, Україна

УДК [612.018.2:615.25651+612.115]612-084:618.11-007.87

Н. И. Горбенко, В. В. Козарь, О. В. Иванова

ВЛИЯНИЕ ЭНДОГЕННОГО И ЭКЗОГЕННОГО ЭСТРАДИОЛА НА СОСТОЯНИЕ КОАГУЛЯЦИОННОГО ГЕМОСТАЗА У САМОК КРЫС С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Государственное учреждение «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», Харьков, Украина

В эксперименте показано, что дефицит эстрогенов является независимым индуцирующим фактором активации прокоагулянтного звена гемостаза, о чем свидетельствует достоверное увеличение концентрации фибрин(оген)а, D-димера и уровня антител к кардиолипину в овариэктомированных крыс. Сочетание гипоестрогении и метаболического синдрома усиливало дисбаланс коагуляционной системы у животных. Введение 17 β -эстрадиола значительно снижало концентрацию фибрин(оген)а, D-димера и уровня антител к кардиолипину, то есть обладало протективным эффектом относительно коагуляционных нарушений, обусловленных дефицитом эстрогенов в сочетании с метаболическим синдромом.

Ключевые слова: дефицит эстрогенов, метаболический синдром, фибрин(оген), D-димер, антитела к кардиолипину, 17 β -эстрадиол.

UDC [612.018.2:615.25651+612.115]612-084:618.11-007.87

N. I. Gorbenko, V. V. Kozar, O. V. Ivanova

INFLUENCE OF ENDOGEN AND EXOGEN ESTRADIOL ON THE STATE OF COAGULATION HEMOSTASIS IN FEMALE RATS WITH METABOLIC SYNDROME

SI "V. Ya. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

Background. One of the considered factors of women cardiovascular disease at the menopause is the presence of metabolic syndrome (MetS), at the pathologic physiology of which the system of hemostasis. The aim of the study was to find out the concentration of fibrin(ogen), D-dimer and antibody level to cardioliipin within the ovariectomy rats with MetS and at the condition of administration of 17 β -estradiol.

Methods. The research was conducted on the 3 month Wistar rats with ovariectomy. MetS induction was made by the way of long-lasting (during two months) administration of fructose with the drinking water at the concentration of 200 g per liter (high fructose diet). The 17 β -estradiol was administrated in peroral way at the concentration 0,2 mg/kg of b.m. the first day of experiment.

Results. It has been shown that the deficit of estrogens causes the functional disorder of coagulation hemostasis mechanisms that is proved by the concentration increase of fibrin(ogen), D-dimer and antibody to cardioliipin in the blood. The combination of hypoeostrogenia with MetS causes the increase of hemocoagulation system disorders. The 17 β -estradiol made normalizing influence on the concentration of analytes that can prove its positive influence to prevent the development of thrombogenic disorders at the conditions of metabolic syndrome with estrogens deficit.

Conclusions. The estrogens deficit is the independent reason to activate procoagulation link of hemostasis system. The combination of hypoeostrogenia with MetS enforces the misbalance of coagulation hemostasis. The 17 β -estradiol restrains hemocoagulation disorder manifestations.

Key words: deficiency of estrogens, metabolic syndrome, fibrin(ogen), D-dimer, anticardioliipin antibodies, 17 β -estradiol.

Розповсюдженість метаболічного синдрому (МС) в усьому світі серед населення різного віку прогресує, що становить важливу медико-соціальну проблему. За наявності МС ризик серцево-судинних захворювань збільшується удві-

чі, цукрового діабету 2 типу (ЦД 2) — у п'ять разів, показник загальної смертності — у 1,5 рази порівняно з особами без ознак даного синдрому [1]. Дефіцит естрогенів, що виникає після менопаузи, розглядають як додатковий фактор МС,

який суттєво підвищує кардіоваскулярні захворювання та ЦД 2 у жінок. Підтвердженням є той факт, що в періоді постменопаузи прогресивно зростає не лише захворюваність, а й смертність жінок від серцево-судинних захворю-



вань, яка навіть перевищує аналогічні показники серед чоловіків [2].

Однією з важливих складових МС, що спричинює ішемічні ушкодження різних органів і тканин, зокрема серцево-судинної системи, є посилення прокоагуляційного статусу [3]. Як відомо, естрогени є важливими регуляторами функції ендотелію, мають протизапальні властивості, впливають на реологічні властивості крові. Поєднання дефіциту естрогенів та етіологічних факторів МС зумовлює посилення порушень гемостазу й ішемічних ушкоджень різних органів і тканин, зокрема серцево-судинної системи. Результати клінічних досліджень свідчать, що у жінок із постменопаузальним МС зафіксовано більш високу коагуляційну активність і підвищений ризик тромбоемболії, ніж у жінок такого ж віку без МС [4].

До молекулярних факторів ризику тромбозу зараховують, зокрема, підвищені концентрації фібрин(оген)у, D-димеру, антитіл до кардіоліпіну. Передумовою зростання рівня маркерів активації гемостазу є запалення низької інтенсивності, порушення атромбогенної активності ендотелію, оксидативний стрес, підвищення експресії молекул клітинної адгезії тощо, асоційовані з МС [5].

Вважають, що фібрин(оген) як маркер запального процесу й один із важливих гемокоагуляційних факторів тісно пов'язаний із ризиком серцево-судинних захворювань, інсульту та є сильним і незалежним фактором атеротромбозу [6]. Установлено, що за умов МС інсулінорезистентність і гіперглікемія зменшують чутливість фібрин(оген)у до фібринолітичних агентів, а підвищена концентрація інгібітора активатора плазміногену (PAI-1) пригні-

чує процеси його деградації, що робить вагомий внесок у посилення прокоагулянтного стану [7].

Підвищення концентрації одного з головних маркерів активації системи гемостазу D-димеру є важливим фактором посилення процесів коагуляції та фібринолізу, оскільки він відображає як утворення, так і лізис фібрин(оген)у. Незалежно від традиційних серцево-судинних факторів ризику збільшення рівня D-димеру є передвісником майбутніх венозної тромбоемболії й артеріального тромбозу у жінок у постменопаузі [8].

З активацією атеросклеротичного процесу та вторинною тромбофілією пов'язують також підвищення рівня антифосфоліпідних антитіл (АФА), основною фракцією яких є антитіла до кардіоліпіну. Оскільки АФА блокують фосфоліпід-білкові комплекси мембран ендотелію, тромбоцитів, еритроцитів тощо, збільшення концентрації АФА проявляється у зниженні тромборезистентності ендотелію та дисбалансом у системі гемостазу. Вважають, що підвищення рівня АФА може бути першою ознакою передчасного атеросклерозу. Високі рівні антитіл до кардіоліпіну можуть бути асоційовані з майбутнім ішемічним інсультом у жінок, але не у чоловіків [9].

Численні експериментальні та клінічні дослідження показали, що один із компонентів гормонозамісної терапії (ГЗТ) естрадіол має виражений антиатерогенний ефект завдяки нормалізуючому впливу на ліпідний метаболізм, функцію ендотелію та наявності протизапальних властивостей. Він запобігає (зменшує) ризику ускладнень і смерті від кардіоваскулярної патології, покра-

щує чутливість тканин до дії інсуліну, проявляючи антидіабетогенний ефект, тощо [10]. Продемонстровано, що ГЗТ знижує рівні таких тромбогенних маркерів, як фібрин, D-димер, послаблює прояви аутоімунної агресії, що впливає на зменшення кардіо- та цереброваскулярних подій у жінок у постменопаузі [11].

Водночас вплив ГЗТ на стан коагуляційного гемостазу не є однозначним. Так, були наведені дані про те, що застосування ГЗТ пов'язане з підвищеним ризиком артеріального та венозного тромбозу. Подальші дослідження встановили, що протромбічні ефекти ГЗТ залежали від дози естрогену, типу й особливостей прогестагенного компонента і їх комбінацій з естрадіолом, тривалості та способу застосування ГЗТ (пероральний чи трансдермальний), віку жінок і часу після настання менопаузи, наявності чи відсутності у пацієнтів тромбогенного фенотипу тощо [12].

Сьогодні тривають дослідження механізмів регуляції естрогенами агрегатного стану крові. Зокрема, була продемонстрована здатність естрогенів індукувати експресію ендотеліального PAI-1, що ще раз підтверджує важливу роль статевих гормонів у регулюванні судинного гемостазу [13].

Таким чином, для розширення уявлення про механізми розвитку протромботичного стану необхідні визначення специфічних маркерів коагуляції, екзогенного естрогену й оцінка його впливу на гемостатичний потенціал крові за умов метаболічного дисбалансу на тлі дефіциту естрогенів.

Мета роботи — визначити вплив ендogenousого й екзогенного естрадіолу на концентрації фібрин(оген)у, D-димеру і



рівень антитіл до кардіоліпіну в оварієктомованих щурів із МС.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведені на 3-місячних щурах-самицях популяції Вістар. Гіпоестрогенію відтворювали шляхом двобічної оварієктомії під легким ефірним наркозом. Експеримент розпочинали через 2 тиж. після хірургічного втручання. Індукцію МС здійснювали шляхом хронічного (протягом 2 міс.) надходження фруктози (використання високофруктозної дієти — ВФД) з питною водою в концентрації 200 г/л. Вводили 17 β -естрадіол перорально за допомогою зонда дозою 0,2 мг/кг маси тіла у вигляді суспензії один раз на добу, починаючи з 1-го дня експерименту. Усі експериментальні тварини були розподілені на такі групи: «Інтактний контроль» (n=6); «Оварієктомія» (n=6); «Оварієктомія + ВФД + плацебо» (n=6); «Оварієктомія + ВФД + 17 β -естрадіол» (n=6). Загальна кількість — 24 тварини. У щурів МС було верифіковано за показниками глюкозного гомеостазу, інсулінорезистентності та масою тіла.

Концентрацію фібрин(оген)у, D-димеру та рівні антитіл до кардіоліпіну в плазмі крові визначали напівкількісним методом за допомогою розробленого нами діагностикума для реакції латексної аглютинації з чутливістю відповідно 375 нг/мл D-димеру, 7,6 мкг/мл фібрин(оген)у та за останнім титром антитіл, у якому спостерігали аглютинацію латексних частинок. D-димер, фібрин, антитіла до D-димеру та фібрину надані Інститутом біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України (Київ). Латексний діагностикум готували за методом J. Sin-

ger, C. Plotz (1956) та Пат. 63008 UA (2011). Утримання та маніпуляції з тваринами проводили згідно з положенням «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001).

Статистичний аналіз даних виконували за допомогою методу рангового аналізу варіацій за Крускалом — Уоллісом і апостеріорним порівнянням середніх значень за допомогою критерію Дана. Результати наведені у вигляді медіани (Me) та мінімальних і максимальних дат (min-max). Критичний рівень значущості при перевірці статистичної гіпотези приймали на рівні 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення

Установлено, що гіпоестрогенія супроводжується підвищенням у плазмі крові щурів концентрації фібрин(оген)у в 1,5 рази, D-димеру майже в 5 разів, антитіл до кардіоліпіну в 3 рази порівняно з групою інтактних тварин (p<0,05) (табл. 1). Виявлені зміни свідчать про те, що дефіцит естрогенів є самостійним фактором зростання

концентрації молекулярних маркерів активації системи згортання крові, здатних підвищувати ризик тромботичних ускладнень.

В оварієктомованих щурів із МС спостерігали подальше зростання концентрації фібрин(оген)у (в 1,3 разу) та рівня антитіл до кардіоліпіну (майже в 2 рази) порівняно з групою оварієктомованих тварин без додаткового вуглеводного навантаження (p<0,05). Таким чином, поєднання дефіциту естрогенів із МС посилює дисбаланс коагуляційного гемостазу, особливо тієї ланки, яка є важливою складовою маніфестних проявів запального процесу і фактором високого тромботичного ризику, а саме підвищення рівнів фібрин(оген)у й АФА. Отримані результати збігаються із даними інших досліджень щодо важливої патогенетичної ролі кластерів МС (інсулінорезистентності, гіперглікемії, дисліпідемії тощо) у посиленні атеротромботичного ризику та пов'язаних із ним коронарних подій [14].

Вірогідних змін концентрації D-димеру у групі оварієкто-

Таблиця 1

Показники коагуляційного гемостазу в плазмі крові оварієктомованих щурів із метаболічним синдромом і за умов уведення 17 β -естрадіолу, Me, min-max, n=6

Група тварин	Концентрація D-димеру, нг/мл	Концентрація фібрин(оген)у, мкг/мл	Антитіла до кардіоліпіну, зворотний титр
Інтактний контроль	1250,0 (750÷1500)	32,4 (32,4÷32,4)	8,0 (8,0÷8,0)
Оварієктомія	6000,0 (6000÷6000)*	48,6 (32,4÷64,8)*	16,0* (16,0÷32,0)
Оварієктомія + ВФД + плацебо	6000,0 (3000÷6000)*	64,8 (64,8÷64,8)*, #	32,0 (32,0÷64,0)*, #
Оварієктомія + ВФД + 17 β -естрадіол	1250,0 (750÷1500)#, ##	26,6#, ## (15,2÷32,4)	8,0 (4,0÷16,0)#, ##

Примітка. * — статистично значущі відмінності порівняно з даними для групи «Інтактний контроль», p<0,05; # — статистично значущі відмінності порівняно з даними для групи «Оварієктомія», p<0,05; ## — статистично значущі відмінності порівняно з даними для групи «Оварієктомія + ВФД + плацебо», p<0,05.



ваних щурів із МС щодо показників оварієктомованих тварин, яких утримували на звичайному раціоні віварію, не зафіксовано ($p > 0,05$). Отриманий результат указує на те, що основним фактором зростання концентрації D-димеру, біомаркера системи коагуляції/фібринолізу, є дефіцит естрогенів. Дані літератури підтверджують, що серед жінок після менопаузи підвищений рівень D-димеру незалежно пов'язаний із випадками кардіотромбозу, і моніторинг його рівня також можна розцінювати як маркер підвищеного коронарного ризику [7].

Введення 17 β -естрадіолу оварієктомованим щурам із МС нормалізувало концентрацію фібрин(оген)у, D-димеру та рівень антитіл до кардіоліпіну ($p < 0,05$; див. табл. 1). Таким чином, застосування екзогенного естрогену запобігає зростанню асоційованих із протромбічним станом маркерів, що підтверджує наявність у 17 β -естрадіолу протективного ефекту щодо коагуляційних розладів, спричинених дефіцитом естрогенів на фоні МС.

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать про те, що дефіцит естрогенів ініціює активацію системи коагуляції/фібринолізу, підтвердженням чого було підвищення в крові концентрації специфічних маркерів ризику тромбозу — фібрин(оген)у, D-димеру й антитіл до кардіоліпіну, які відображають зростання гемостатичного потенціалу крові. Дані експерименту показують, що дефіцит естрогенів спричинює порушення функціонування механізмів коагуляційного гемостазу і є незалежним фактором, що провокує активацію атеротромбозу і має тісну асоціацію з предик-

цією серцево-судинних захворювань. Поєднання гіпоестрогенії з МС призводить до посилення розладів гемокоагуляційної системи, употужнюючи прокоагулянтний статус і підвищуючи ризик кардіоваскулярних ускладнень. За умов МС 17 β -естрадіол на фоні дефіциту естрогенів здатен нормалізувати рівень фібрин(оген)у, D-димеру й антитіл до кардіоліпіну, а отже, запобігати розвитку протромбогенних порушень, що узгоджується з результатами інших досліджень [15].

Отримані нами результати підтверджують дані літератури щодо дисбалансу факторів коагуляції та фібринолізу, які патогенетично пов'язані з атеротромбозом, і необхідності та доцільності подальшого дослідження впливу естрогенів на систему гемостазу при постменопаузальному МС.

Висновки

Дефіцит естрогенів — самостійний фактор ініціації прокоагулянтної ланки системи гемостазу, свідченням чого є підвищення концентрації таких молекулярних маркерів активації тромбозу, як фібрин(оген), D-димер і антитіла до кардіоліпіну. Метаболічний синдром на фоні гіпоестрогенії посилює дисбаланс коагуляційного гемостазу за рахунок подальшого зростання рівня досліджених протромбогенних факторів. Пероральне введення 17 β -естрадіолу гальмує прояви гемокоагуляційної дисфункції, що свідчить про перспективність подальшого дослідження його ролі в профілактиці порушень у системі згортання крові за умов постменопаузально-го МС.

ЛІТЕРАТУРА

1. *The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis* / S. Mottillo, K. B. Fi-

lion, J. Genest [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2010. — Vol. 56, N 14. — P. 1113–1132.

2. *Multimarker Prediction of Coronary Heart Disease Risk: The Women's Health Initiative* / H. C. Kim, P. Greenland, J. E. Rossouw [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2010. — Vol. 55, N 19. — P. 2080–2091.

3. *Pathophysiology of the prothrombotic state in the metabolic syndrome* / I. Palomo, R. Moore-Carasco, M. Alarcon [et al.] // *Front. Biosci. (Schol Ed.)* — 2010. — N 2. — P. 194–208.

4. *Metabolic syndrome in postmenopausal women: the influence of oral or transdermal estradiol on inflammation and coagulation markers* / M. C. Chu, M. Cushman, R. Solomon, R. A. Lobo // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2008. — Vol. 199, N 5. — P. 526–537.

5. *Martinelli I. Thrombotic risk factors: basic pathophysiology* / I. Martinelli, P. Bucciarelli, P. M. Mannucci // *Crit. Care. Med.* — 2010. — Vol. 38, N 2. — P. 3–9.

6. *Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis* / J. Danesh, S. Lewington, S. G. Thompson [et al.] // *JAMA.* — 2005. — Vol. 294, N 14. — P. 1799–1809.

7. *Grant P. J. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition* / P. J. Grant // *J. Intern. Med.* — 2007. — Vol. 262, N 2. — P. 157–172.

8. *Relationship of waist and hip circumference with coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women* / R. E. Peeverill, H. J. Teede, E. Malan [et al.] // *Clin. Sci. (Lond.)* — 2007. — Vol. 113, N 9. — P. 383–391.

9. *Jara L. J. Systemic antiphospholipid syndrome and atherosclerosis* / L. J. Jara, G. Medina, O. Vera-Lastra // *Clin. Rev. Allergy. Immunol.* — 2007. — Vol. 32, N 2. — P. 172–177.

10. *Cignarella A. Emerging role of estrogen in the control of cardiometabolic disease* / A. Cignarella, M. Kratz, C. Bolego // *Trends. Pharmacol. Sci.* — 2010. — Vol. 31, N 4. — P. 183–189.

11. *Genetic variation in estrogen receptor, C-reactive protein and fibrinogen does not predict the plasma levels of inflammation markers after longterm hormone replacement therapy* / M. P. de Maat, J. S. Madsen, B. Langdahl [et al.] // *Thromb. Haemost.* — 2007. — Vol. 97, N 2. — P. 234–239.



12. *Coronary heart disease events in the Women's Health Initiative hormone trials: effect modification by metabolic syndrome: a nested case-control study within the Women's Health Initiative randomized clinical trials* / R. A. Wild, C. Wu, J. D. Curb [et al.] // *Menopause*. – 2013. – Vol. 20, N 3. – P. 254–260.

13. *Estrogen regulates endothelial migration via plasminogen activator inhibitor (PAI-1)* / S. Gopal, S. Garibaldi, L. Goglia [et al.] // *Mol. Hum. Reprod.* – 2012. – Vol. 18, N 8. – P. 410–416.

14. *Relationship of waist and hip circumference with coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women* / R. E. Peverill, H. J. Teede, E. Malan [et al.] // *Clin. Sci. (Lond)*. – 2007. – Vol. 113, N 9. – P. 383–391.

15. *Sandset P. M. Mechanisms of hormonal therapy related thrombosis* / P. M. Sandset // *Thromb. Res.* – 2013. – Vol. 131, N 1. – P. 4–7.

REFERENCES

1. Mottillo S., Filion K.B., Genest J., Joseph L., Pilote L., Poirier P., Rinfret S., Schiffrin E.L., Eisenberg M.J. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56 (14): 1113-1132.

2. Kim H.C., Greenland P., Rossouw J.E., Manson J.E., Cochrane B.B., Lasser N.L., Limacher M.C., Lloyd-Jones D.M., Margolis K.L., and Robinson J.G. Multimarker Prediction of Coronary Heart Disease Risk: The Women's Health Initiative. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2010; 55 (19): 2080-2091.

3. Palomo I., Moore-Carrasco R., Alarcon M., Rojas A., Espana F., Andres V., Gonzalez-Navarro H. Pathophysiology of the proatherothrombotic state in the metabolic syndrome. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2010; 2: 194-208.

4. Chu M.C., Cushman M., Solomon R., Lobo R.A. Metabolic syndrome in postmenopausal women: the influence of oral or transdermal estradiol on inflammation and coagulation markers. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 199 (5): 526-537.

5. Martinelli I., Bucciarelli P., Mannucci P.M. Thrombotic risk factors: basic pathophysiology. *Crit Care Med*. 2010; 38 (2): 3-9.

6. Danesh J., Lewington S., Thompson S.G., Lowe G.D., Collins R., Kottis J.B., Wilson A.C., Folsom A.R., Wu K., Benderly M., Goldbourt U., Willett J., Kiechl S., Yarnell J.W., Sweetnam P.M., Elwood P.C., Cushman M.,

Psaty B.M., Tracy R.P., Tybjaerg-Hansen A., Haverkate F., de Maat M.P., Fowkes F.G., Lee A.J., Smith F.B., Salomaa V., Harald K., Rasi R., Vahtera E., Jousilahti P., Pekkanen J., D'Agostino R., Kannel W.B., Wilson P.W., Toftler G., Arocha-Picango C.L., Rodriguez-Larralde A., Nagy E., Mijares M., Espinosa R., Rodriguez-Roa E., Ryder E., Diez-Ewald M.P., Campos G., Fernandez V., Torres E., Marchioli R., Valagussa F., Rosengren A., Wilhelmsen L., Lappas G., Eriksson H., Cremer P., Nagel D., Curb J.D., Rodriguez B., Yano K., Salonen J.T., Nyssönen K., Tuomainen T.P., Hedblad B., Lind P., Loewel H., Koenig W., Meade T.W., Cooper J.A., De Stavola B., Knottenbelt C., Miller G.J., Cooper J.A., Bauer K.A., Rosenberg R.D., Sato S., Kitamura A., Naito Y., Palosuo T., Ducimetiere P., Amouyel P., Arveiler D., Evans A.E., Ferrieres J., Juhan-Vague I., Bingham A., Schulte H., Assmann G., Cantin B., Lamarche B., Després J.P., Dagenais G.R., Tunstall-Pedoe H., Woodward M., Ben-Shlomo Y., Davey Smith G., Palmieri V., Yeh J.L., Rudnicka A., Ridker P., Rodeghiero F., Tosoletto A., Shepherd J., Ford I., Robertson M., Brunner E., Shipley M., Feskens E.J., Kromhout D., Dickinson A., Ireland B., Juzwishin K., Kaptoge S., Lewington S., Memon A., Sarwar N., Walker M., Wheeler J., White I., Wood A. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA*. 2005; 294 (14): 1799-1809.

7. Grant P.J. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. *J Intern Med*. 2007; 262 (2): 157-72.

8. Peverill R.E., Teede H.J., Malan E., Kotsopoulos D., Smolich J.J., McGrath B.P. Relationship of waist and hip circumference with coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women. *Clin Sci (Lond)*. 2007; 113 (9): 383-391.

9. Jara L.J., Medina G., Vera-Lastra O. Systemic antiphospholipid syndrome and atherosclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2007; 32 (2): 172-177.

10. Cignarella A., Kratz M., Bolego C. Emerging role of estrogen in the control of cardiometabolic disease. *Trends Pharmacol Sci*. 2010; 31 (4): 183-189.

11. De Maat M.P., Madsen J.S., Langdahl B., Bladbjerg E.M., Tofteng C.L., Abrahamsen B., Rejnmark L., Brixen K., Christensen K., Jespersen J., Kristensen S.R. Genetic variation in estrogen receptor, C-reactive protein and fibrinogen does not predict the

plasma levels of inflammation markers after longterm hormone replacement therapy. *Thromb Haemost*. 2007; 97 (2): 234-239.

12. Wild R.A., Wu C., Curb J.D., Martin L.W., Phillips L., Stefanick M., Trevisan M., Manson J.E. Coronary heart disease events in the Women's Health Initiative hormone trials: effect modification by metabolic syndrome: a nested case-control study within the Women's Health Initiative randomized clinical trials. *Menopause*. 2013; 20 (3): 254-260.

13. Gopal S., Garibaldi S., Goglia L., Polak K., Palla G., Spina S., Genazzani A.R., Genazzani A.D., Simoncini T. Estrogen regulates endothelial migration via plasminogen activator inhibitor (PAI-1). *Mol Hum Reprod*. 2012; 18 (8): 410-416.

14. Peverill R.E., Teede H.J., Malan E., Kotsopoulos D., Smolich J.J., McGrath B.P. Relationship of waist and hip circumference with coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women. *Clin Sci (Lond)*. 2007; 113 (9): 383-391.

15. Sandset P.M. Mechanisms of hormonal therapy related thrombosis. *Thromb Res*. 2013; 131 (1): 4-7.

Надійшла 24.05.2013





УДК 577.152.1:575.174.015.3:681.3

М. Ю. Сиволап, В. Й. Кресюн, Г. І. Сліщук

ФАРМАКОГЕНЕТИЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ ДОСЛІДЖЕННЯ ПОЛІМОРФІЗМУ ЦИТОХРОМУ СYP3A4 З ВИКОРИСТАННЯМ БІОІНФОРМАЦІЙНИХ ПІДХОДІВ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 577.152.1:575.174.015.3:681.3

М. Ю. Сиволап, В. И. Кресюн, Г. И. Слищук

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ЦИТОХРОМА СYP3A4 С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БИОИНФОРМАЦИОННЫХ ПОДХОДОВ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Для индивидуализации фармакотерапии важно учитывать особенности генотипа человека. СYP3A4 является важным для фармакологии, так как биотрансформирует около 50 % лекарственных средств, поэтому изучение гена *cyp3a4* представляет значительный интерес. Разработка технологии определения генного полиморфизма экспериментальным путем требует немалого объема времени и ресурсов. Довольно часто работы проводятся по подобранным ранее параметрам, что значительно суживает возможности исследований. С развитием биоинформатики указанный выше процесс может быть более эффективным. Исследован полиморфизм гена *cyp3a4 in silico* и подобраны параметры для дальнейшего изучения аллелей этого гена. Данные результаты позволяют более эффективно решать задачи, поставленные перед фармакогенетикой.

Ключевые слова: фармакогенетика, цитохром P450, СYP3A4, полиморфизм, биоинформационные моделирующие программы.

UDC 577.152.1:575.174.015.3:681.3

M. Yu. Sivolap, V. Y. Kresyun, G. I. Slishchuk

THE PHARMACOGENETIC PROSPECTS OF CYP3A4 CYTOCHROME POLYMORPHISM INVESTIGATION WITH USING BIOINFORMATION APPROACHES

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Purpose: it is defined that gene polymorphisms influence on pharmacokinetics and pharmacodynamics of the majority of preparations. CYP3A4 is important for pharmacology, as it transforms about 50% of medical means. Thus, gene studying *cyp3a4* represents considerable interest. Working out technology of definition of gene polymorphism experimentally occupies considerable volume of time and resources. Often enough works are conducted using the parameters obtained earlier that considerably narrows possibilities of researchers. With bioinformatic development the process specified above can be much more effective.

Methods: used nucleotide sequences of gene *cyp3a4 Homo sapiens*, found in gene bank NCBI by means of algorithm BLAST: nucleotide sequences levelled by means of Nidman-Wunsh's algorithm in the ClustalW program. Design of primers and *in silico* PCR, restriction analysis of amplicons and electrophores was conducted by means of Vector NTI 11 program.

Results: qualitative global alignment nucleotide sequences for the purpose of the gene analysis *cyp3a4* was conducted, the marker technique is developed for the polymorphism and differentiation analysis allels this gene.

Conclusions: by means of bioinformation modelling programs polymorphism of the gene *cyp3a4 in silico* is investigated and parameters for the further studying allels gene are picked up. The presented results will allow to solve more effectively the problems put before pharmacogenetic.

Key words: pharmacogenetic, cytochrome P450, CYP3A4, polymorphism, bioinformation modelling programs.



Вступ

Підвищення ефективності ліків та індивідуалізація їх застосування залежать від ураховання особливостей генотипу людини. Визначено генні поліморфізми, які впливають на фармакокінетику й фармакодинаміку для низки лікарських препаратів, включаючи успадковані відмінності в мішенях (наприклад рецептори), метаболізуючі й транспортні функції організму. Виникнення полігенних детермінантів викликає численні комбінації метаболізму ксенобіотиків, зумовлює широкий спектр терапевтичних індексів (співвідношення ефективність/токсичність) для даного медикаменту [5].

Метаболічні процеси за участі ферментів, як правило, класифікуються як реакції I або II фази. Реакції I фази викликають структурні зміни введеної речовини лікарського засобу шляхом окиснення, відновлення або гідролізу для створення більш водостійких метаболітів. Ці реакції часто утворюють «місток» для подальших модифікацій реакцій наступної II фази або перетворення ксенобіотиків у неактивні метаболіти. Реакції I фази зумовлені, головним чином, суперсімейством ферментів, позначених терміном «Цитохром P450».

Реакції II фази характеризуються зв'язуванням водорозчинної ендогенної молекули з хімічною речовиною, утвореною в I фазі для полегшення екскреції. Суперсімейства ферментів, що каталізують реакції II фази, називають відповідно до ендогенних кон'югуючих половинок, наприклад: ацетилювання за участі N-ацетилтрансферази, сульфатування під впливом сульфотрансферази, кон'югація глутатіону під

впливом глутатіонтрансферази і глюкоронізація за участі Udp-глюкуронозилтрансферази [3].

Цитохром P450 є комплексом білка з ковалентно зв'язаним гемом (металопротеїном), що забезпечує приєднання кисню. Гем, у свою чергу, є комплексом протопорфірину IX і двовалентного атома заліза. Число 450 означає, що відновлений гем, зв'язаний з киснем, характеризується максимумом поглинання світла при довжині хвилі 450 нм.

Ізоформи цитохрому P450 об'єднані в сімейства CYP1, CYP2, CYP3. У сімействах виділені підсімейства A, B, C, D, E. У межах підсімейств ізоформи позначені порядковим номером. Наприклад, CYP2C19 — найменування 19-го за упорядкуванням цитохрому підсімейства «C», сімейства «2». Існує близько 250 різних видів цитохрому P450, з них приблизно 50 — в організмі людини, і тільки сім із них (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A5) мають відношення до метаболізму ліків [1].

Одним із найважливіших для фармакології є CYP3A4, тому що він біотрансформує близько 50 % лікарських препаратів [5]. Ген *сур3а4* становить значний інтерес і йому приділяється увага у вивченні деяких напрямів фармакогенетики, але одержані результати часто неоднозначні й суперечливі, що потребує подальших досліджень. Тому аналіз поліморфізму *сур3а4* у зіставленні з фармакокінетичними особливостями лікарських засобів є сучасним напрямом у розвитку персоналізованої медицини [4; 6–8].

Розробка технології визначення молекулярно-генетичного поліморфізму експери-

ментальним шляхом зазвичай потребує чималого часу й ресурсів. Цей процес складається з секвенування, дизайну праймерів, вибору рестриктаз, режимів реакцій, концентрації реагентів, умов полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) тощо. Досить часто роботи проводять за заздалегідь підібраними параметрами, що значно звужує можливості дослідження. З розвитком біоінформатики як науки увесь зазначений вище процес може бути ефективнішим. Зібрані в національних і міжнародних бібліотеках дані про нуклеотидні послідовності геномів і генів можна аналізувати за допомогою спеціальних комп'ютерних програм з наданням найбільш перспективних алгоритмів для подальшого дослідження поліморфізму гена, що зацікавив, у зіставленні з різними функціональними властивостями, наприклад, швидкістю метаболізму лікарських засобів [2].

Мета дослідження — за допомогою біоінформаційних і моделюючих програм дослідити поліморфізм гена *сур3а4 in silico* та підібрати параметри для визначення алелів, що корелюють з метаболічною активністю щодо ксенобіотиків.

Матеріали та методи дослідження

Використовували 24 нуклеотидні послідовності гена *сур3а4 Homo sapiens*, знайдені в генбанку NCBI [9] за допомогою алгоритму BLAST: AF182273, AJ563375, AJ563376, AJ563377, AK223008, BC033862, HUMCYPEN, NM_000777, AK313813, NM_057095, BC067436, BC069780, HUMXYPFLA, NM_000765, DQ924960, BC069352, X12387, HUMCYPNO, BC069418, AK312967, BC101631, AK298462, AK298451, NM_017460. Нуклеотидні послідовності ви-



рівнювали за алгоритмом Нідлмана — Вунша [10] у програмі ClustalW. Дизайн праймерів та *in silico* ПЛР, рестрикційний аналіз ампліконів й електрофорез здійснювали за допомогою програми Vector NTI 11.

Результати дослідження та їх обговорення

У результаті вирівнювання 24 нуклеотидних послідовностей побудовано філогенетичну дендрограму (рис. 1). На дендрограмі можна виділити 6 кластерів, які відрізнялися між собою, що може бути пов'язано з наявністю 6 відмітних алелів цього гена у популяції. Ген виявився відносно поліморфним: так, у середньому рівень гомології становив 75 %, рівень комплексності був високим, що дозволило провести якісне глобальне вирівнювання нуклеотидних послідовностей з метою аналізу поліморфізму гена *сур3а4* та створення маркерної системи для аналізу поліморфізму й диференціації алелів цього гена.

Найбільш варіабельною виявилася ділянка гена, близька до центральної частини. Характерними були однонуклеотидні заміни (SNP), а також інсерції/делеції (InDel), вставки були максимум 3 п. н.

До варіабельного регіону 1291–1406 п. н. була підібрана пара праймерів VSGI_{сур3а4} (SP gatccttacatatacacacc, ASP ttgaaggagaagttctgaag), що продукувала в усіх сиквенсах продукт молекулярною масою 116 п. н.

Продукти ПЛР були також вирівняні за допомогою алгоритму Нідлмана — Вунша в програмі ClustalW з метою виявлення поліморфізму ампліконів. Загальна будова дендрограми відповідала такій, що була побудована за результатами вирівнювання пов-

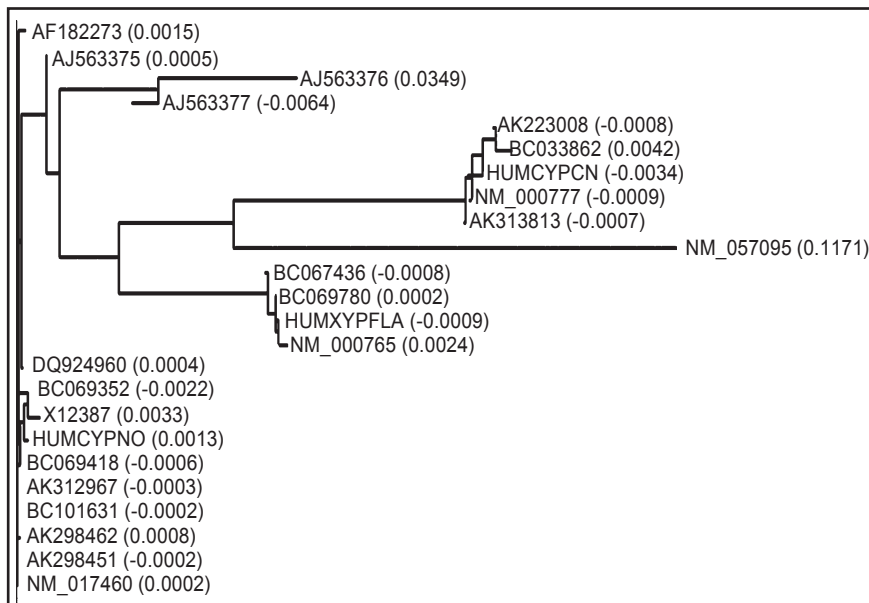


Рис. 1. Філогенетична дендрограма взаємовідношень алелів гена *сур3а4*

них сиквенсів, що свідчить про вдалий вибір сайтів праймування. Поліморфізм ампліконів, у цілому, відповідає поліморфізму повних послідовностей, тому що за результатами вирівнювання як цілих послідовностей, так і ампліконів було можливим відрізнити 6 кластерів (див. рис. 1, рис. 2). Проведений ПЛР-аналіз із використанням розробленого дизайну праймерів дозволяє ви-

являти майже весь спектр поліморфізму гена *сур3а4*.

Для розкриття потенціалу поліморфізму розробленого дизайну ПЛР-праймерів проведено рестрикційний аналіз ампліконів *in silico*. Рестриктазами, що давали поліморфні (тобто ті, які були відмітними у різних алелів) ділянки виявилися AclII, AluI, AlwN1, BfaI, BsiHKA, Bsp1286I, BspH1, BsrI, BssS1, CviAII, CviJ1, FatI,

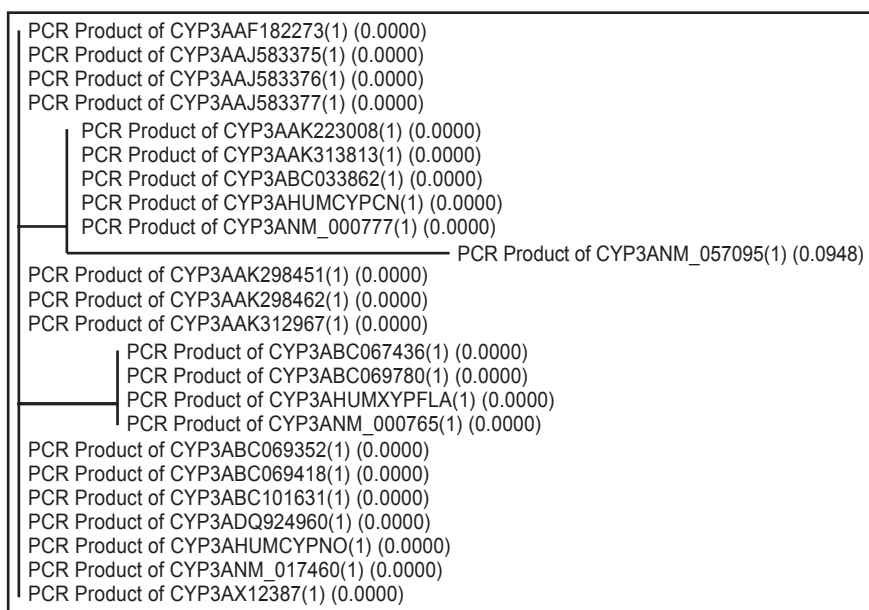


Рис. 2. Філогенетична дендрограма, побудована за результатами вирівнювання ампліконів



HinFI, Hpy188I, Hpy188III, HpyAV, HpyCH4I, MlyI, MslI, NlaIII, PleI, Sth132I, TspDTI, Tth111I.

Рестриктази AceIII, AluI, AlwN1, BsiHKA, Bsp1286I, CviJ1, HinFI, Hpy188I, Hpy188III, HpyAV, MlyI, PleI, Sth132I та Tth111I дозволили диференціювати тільки NM_057095 від інших алелів (рис. 3, а), сайт рестрикції лише у зразка 23, що помітно за різницею кількості та розмірів бендів, тимчасом як рестриктази BfaI, BspH1, BsrI, BssS1, CviAII, FatI, HpyCH4I, MslI, NlaIII та TspDTI дозволяли вивчати більш широкий спектр поліморфізму.

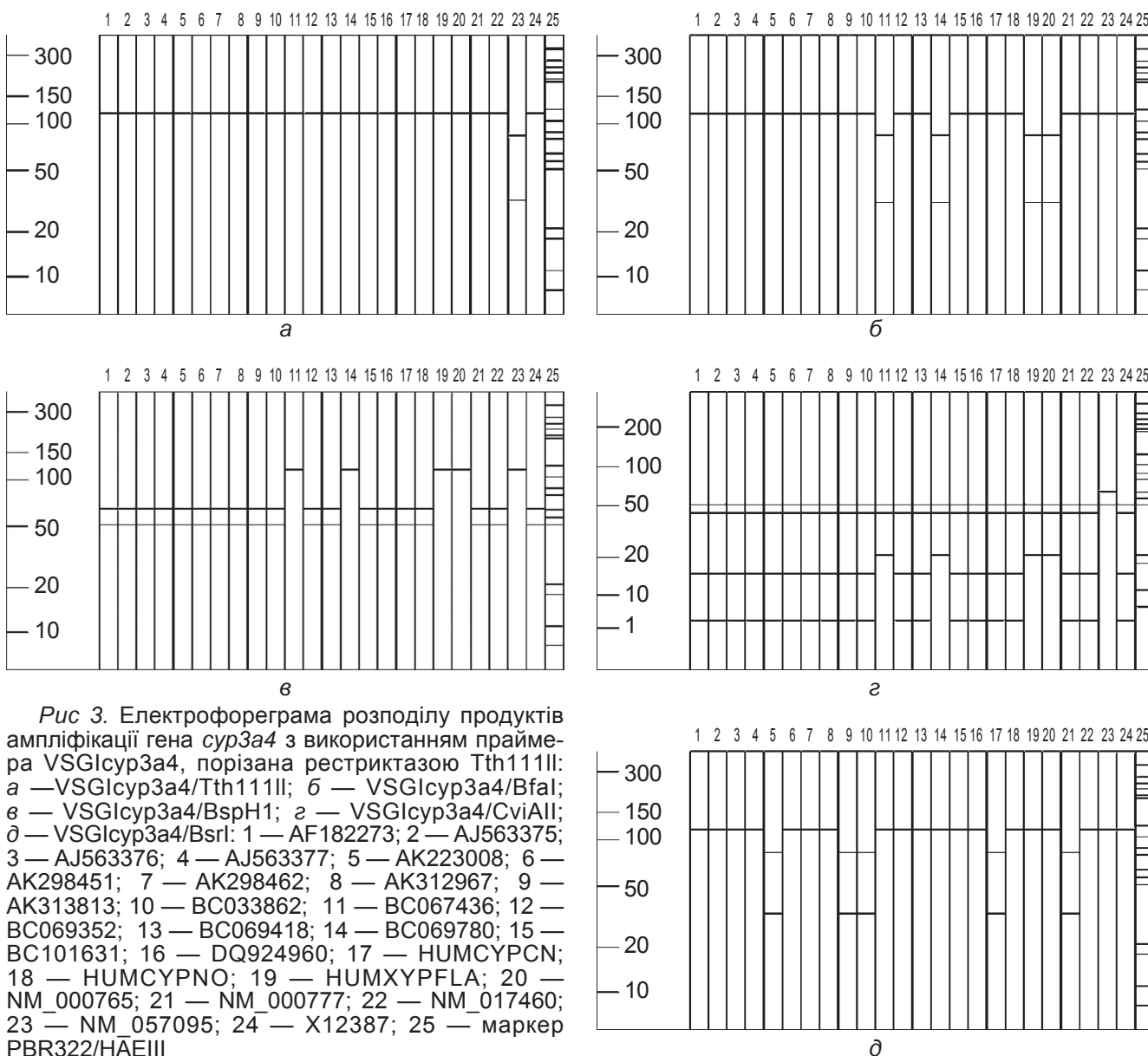
Так, рестриктази BfaI і BssS1 дозволяли диференціювати генотипи BC067436, BC069780, HUMXYPFLA та NM_000765, що свідчить про наявність у них сайту рестрикції цих ферментів (рис. 3, б).

За допомогою рестриктаз BspH1, CviAII, FatI, HpyCH4I, MslI, NlaIII та TspDTI, окрім генотипів BC067436, BC069780, HUMXYPFLA та NM_000765, була можливість диференціювати генотип NM_057095 (рис. 3, в), причому рестриктази CviAII, FatI, HpyCH4I, NlaIII та TspDTI здатні диференціювати генотип NM_057095 від ге-

нотипів BC067436, BC069780, HUMXYPFLA та NM_000765 (рис. 3, з), що свідчить про те, що у зразка 23 лише 1 сайт рестрикції, інші зразки відрізнялися за кількістю сайтів рестрикції. Рестриктаза BsrI здатна диференціювати генотипи AK223008, AK313813, BC033862, HUMCYPCN та NM_000777 (рис. 3, д).

Висновки

Таким чином, за допомогою біоінформаційних програм застосовано сучасний підхід до вивчення поліморфізму гена *сур3а4*. Показано високий рі-



вень поліморфізму гена, рівень його гомології сягає у середньому 75 %, переважно це одонуклеотидні заміни й інсерції/делеції. Така варіабельність гена може відобразити рівень поліморфізму людей за рівнем метаболізму ксенобіотиків. Створений дизайн праймера давав поліморфний продукт ампліфікації завдовжки 116 п. н., його поліморфізм був колінеарним варіабельності цілої послідовності. Використання ферментів рестрикції дозволило отримати продукти, що відрізнялися за розмірами на електрофореграмах. Найбільш перспективним є використання комбінації з рестриктаз BsrI та CviAI в *in vitro* рестриктазній реакції. Дані результати сприятимуть більш ефективному розв'язанню завдань, які ставляться перед фармакогенетикою.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Клиническая фармакогенетика* / Д. А. Сычев, Г. В. Раменская, И. В. Игнатъев, В. Г. Кукес ; под ред. В. Г. Кукеса, Н. П. Бочкова. – М. : Гэотар-Медиа, 2007. – 248 с.
2. *Лукашов В. В.* Молекулярная эволюция и филогенетический анализ / В. В. Лукашов. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009. – 256 с.
3. *Метаболизм лекарственных средств.* Научные основы персонализированной медицины : руководство / В. Г. Кукес, С. В. Грачев, Д. А. Сычев, Г. В. Раменская. – М. : Гэотар-Медиа, 2008. – 304 с.
4. *Chen X.* Influence of Various Polymorphic Variants of Cytochrome P450 Oxidoreductase (POR) on Drug Metabolic Activity of CYP3A4 and CYP2B6 / X. Chen, L. Pan, H. Naranmandura // *PLoS One*. – 2012. – N 7. – P. 121–127.
5. *Cohen N.* Pharmacogenomics and Personalized Medicine. Nadine / N. Cohen. – Humana Press, 2010. – 528 p.
6. *Lee C.* Effects of pravastatin on the pharmacokinetic parameters of nimodipine after oral and intravenous

administration in rats: Possible role of CYP3A4 inhibition by pravastatin / C. Lee, J. Choi, T. Choi // *Indian J. Pharmacol.* – 2012. – N 44 (5). – P. 624–628.

7. *Lee C.* Effects of Fluvastatin on the Pharmacokinetics of Repaglinide: Possible Role of CYP3A4 and P-glycoprotein Inhibition by Fluvastatin / C. Lee, J. Choi, J. Seok // *Korean J. Physiol. Pharmacol.*, 2013. – N 17 (3). – P. 245–251.

8. *Li D.* The Role of CYP3A4 mRNA Transcript with Shortened 3'-Untranslated Region in Hepatocyte Differentiation, Liver Development, and Response to Drug Induction (NCBI) [Electronic source] / D. Li, R. Gaedigk, S. N. Hart // *Mol. Pharmacol.* – 2012, Jan. – N 81 (1). – P. 86–96. PMID: PMC3250109 PMC3682086 – Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3250109/>

9. *National Center for Biotechnological Information (NCBI)* [Electronic source]. – Access mode : [ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov).

10. *Needleman S. B.* A general method applicable to the search for similarities in the amino acid sequence of two proteins / S. B. Needleman, C. D. Wunsch // *Journal of Molecular Biology*. – 1970. – Vol. 48. – P. 443–453.

6. *Lee C., Choi J., Choi T.* Effects of pravastatin on the pharmacokinetic parameters of nimodipine after oral and intravenous administration in rats: Possible role of CYP3A4 inhibition by pravastatin. *Indian J Pharmacol* 2012; 44(5): 624-628.

7. *Lee C., Choi J., Seok J.* Effects of Fluvastatin on the Pharmacokinetics of Repaglinide: Possible Role of CYP3A4 and P-glycoprotein Inhibition by Fluvastatin. *Korean J Physiol Pharmacol* 2013; 17(3): 245-251.

8. *Li D., Gaedigk R., Hart S.N.* The Role of CYP3A4 mRNA Transcript with Shortened 3'-Untranslated Region in Hepatocyte Differentiation, Liver Development, and Response to Drug Induction. [NCBI]. *Mol Pharmacol* 2012; 81(1): 86-96. Access mode : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3250109/>

9. *NCBI — National Center for Biotechnological Information* [NCBI]. — Access mode : [ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov).

10. *Needleman S. B., Wunsch C. D.* A general method applicable to the search for similarities in the amino acid sequence of two proteins. *Journal of Molecular Biology* 1970; 48: 443-453.

Надійшла 4.07.2013

REFERENCES

1. *Sichev D.A., Ramenskaya G.V., Ignatyev I.V., Kukes V.G.* Klinicheskaya farmakogegetika [The clinical pharmacogenetics]. Moscow, Geotar-Media, 2007. 248 p.
2. *Lukashov V.V.* Molekularnaya evolutsiya i filogeneticheskiy analiz [Molecular evolution and phylogenetic analysis]. Moscow, BINOM, 2009. 256 p.
3. *Kukes V.G., Grachev S.V., Sichev D.A., Ramenskaya G. V.* Metabolism lekarstvennikh sredstv. Nauchnie osnovi personificirovannoy mediciny. [Metabolism of medical products. Scientific bases of the personalized medicine]. Moscow, Geotar-Media, 2008. 304 p.
4. *Chen X., Pan L., Naranmandura H.* Influence of Various Polymorphic Variants of Cytochrome P450 Oxidoreductase (POR) on Drug Metabolic Activity of CYP3A4 and CYP2B6. *PLoS One* 2012; 7: 121-127.
5. *Cohen N.* Pharmacogenomics and Personalized Medicine. Nadine, Humana Press 2010. 528 p.



М. Я. Головенко, І. Ю. Борисюк

КОНЦЕПЦІЯ ФІЗІОЛОГІЧНОЇ ТРАНЗИТНО-РЕВЕРСІЙНО-МЕТАБОЛІЧНОЇ МОДЕЛІ ВСМОКТУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України,
Одеса, Україна

УДК 615.033.57.089

Н. Я. Головенко, І. Ю. Борисюк

КОНЦЕПЦИЯ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ТРАНЗИТНО-РЕВЕРСИВНО-МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ВСАСЫВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Фізико-хімічний інститут ім. А. В. Богатського НАН України, Одеса, Україна

Модель состоит из трех взаимосвязанных подмоделей для спирта (этанол), альдегида (ацетальдегид) и кислоты (уксусная кислота). Каждая подмодель имеет четыре отсека — для всасывания (ЖКТ), обмена (кровь), распределения (ткани) и метаболизма (печень). Предложенная модель может работать как в закрытых, так и в открытых камерах.

В дальнейшем для цепи метаболических превращений этанол → ацетальдегид мы предложили расширить нашу базовую модель.

При моделировании в такой системе были учтены скорость перфузии через каждый орган (ткань), физическая связь между органами и метаболическая активность этанола и ацетальдегида. Для такой физиологической модели нами приведены основные уравнения баланса масс.

Представленная физиологическая модель в большей степени соответствует процессам метаболизма и распределения этанола и его метаболита.

Ключевые слова: лекарственные средства, всасывание, физиологическая транзитно-реверсивно-метаболическая модель.

UDC 615.033.57.089

M. Ya. Golovenko, I. Yu. Borisyuk

CONCEPT OF PHYSIOLOGICAL TRANSIT-REVERSE-METABOLIC MODEL OF DRUG ABSORPTION

O. V. Bogatsky Physico-Chemical Institute NAS of Ukraine, Odessa, Ukraine

In this article we have tried to prove experimentally the views on this issue and on the basis of the data obtained to establish an appropriate concept of absorption of drugs, which we called physiological transit-reverse-metabolic model. In related studies we used the following compounds: ethanol, acetaldehyde and acetic acid. Their choice was dictated by the fact that they do not bind to plasma proteins, allowing the compounds involved in the absorption and reabsorption. Furthermore, these substances are interrelated metabolic processes. Ethyl alcohol is a substrate for alcohol dehydrogenase and acetaldehyde — aldehyde dehydrogenase. Finally, ethanol is absorbed in the digestive tract (stomach and intestine) paracellular mechanism by simple diffusion, and acetic acid — transcellular using carrier. It was also shown that ethanol is transit along the gastrointestinal tract, metabolism and reabsorption (reversion) of blood.

This model consists of three interlinked submodels for alcohol (ethanol), aldehydes (acetaldehyde), and acid (acetic acid). Each sub-model has four compartments — suction (GI) tract, metabolism (blood), distribution (tissue) and metabolism (liver). The proposed model can work in private or in open chambers.

In the future, for the chain of metabolic transformations of ethanol → acetaldehyde we proposed to extend our basic model by using some assumptions. For ethanol and acetaldehyde, we propose to use a limited perfusion model as their distribution is dependent on the speed of transport to the tissues and not the speed at which they are absorbed.

In the simulation of such a system was considered the perfusion rate through each organ (tissue), the physical connection between the authorities and the metabolic activity of ethanol and acetaldehyde. For a physiological model, we are the basic mass balance equation.

Presented physiological model to a greater extent corresponds to the process of metabolism and distribution of ethanol and its metabolite. In our opinion, one may adapt this scheme for other compounds as well, but it is necessary to take into account the chain of metabolic transformations and the constants characterizing the metabolism (constant primary metabolism, the affinity constant for the liver and the maximum rate of metabolism in the liver).

Key words: drugs, absorption, physiological transit-reverse-metabolic model.



Значна частина (близько 84 %) лікарських засобів (ЛЗ) фармацевтичного ринку США та Європи представлена твердими оральними формами. Одним з основних показників, що характеризує їх ефективність, є біодоступність, тобто ступінь, з яким вони всмоктуються (абсорбуються) з місця введення (шлунково-кишковий тракт, ШКТ) у системний кровообіг, і швидкість, з якою цей процес відбувається. Загалом всмоктування — це фізіологічний процес перенесення ЛЗ крізь біологічні мембрани чи міжклітинний простір, які є бар'єрами між ШКТ і кров'ю.

При пероральному введенні ЛЗ найбільш придатна ділянка ШКТ для всмоктування — тонка кишка, тому що вона має значну площу поверхні та довжину, що збільшує час транзиту в цій частині.

Для деяких ЛЗ не існує значної різниці у всмоктуванні в окремих ділянках ШКТ і його сегментах. Наприклад, у дослідженнях [1] показано, що всмоктування парацетамолу відбувається однаково у проксимальному і дистальному відділах тонкої кишки. При аналогічному підході J. C. Delchier et al. [2] знайшли подібні ділянки всмоктування нікардипіну в порожній і клубовій кишках. Шляхом місцевої інстиляції було продемонстровано [3] послідовне всмоктування гіперону на протязі усєї тонкої кишки. Однак у деяких дослідженнях наведено приклади відмінності всмоктування ЛЗ залежно від місця у ШКТ. Так, в експериментах на людях знайдено [4], що всмоктування 1-діаміно-8-D-аргінінвазопресину знижується у такому напрямку: шлунок, дванадцятипала кишка і порожня кишка > дистальна частина клубової кишки > проксимальна частина прямої кишки.

W. H. Barr et al. [5] повідомили про зниження всмоктування амоксициліну в клубовій кишці порівняно з порожньою. Водночас метапролол всмоктується однаково у порожній і прямій кишках, а у шлунку цей процес відсутній. Ранітидин однаково всмоктується у шлунку та клубовій кишці, але уповільнюється у сліпій при місцевій інстиляції [6]. Прикладами ЛЗ з різницею у місці всмоктування є також алопуринол, беназеприл, циклоспорин, ципрофлоксацин, глібенкламід, піретанід і суматриптан. У більшості зазначених випадків автори вважають, що наявність подвійних піків концентрації ЛЗ у крові зумовлена так званими вікнами всмоктування [7].

Наші попередні експериментальні дослідження [8; 9] дали підставу вважати, що така закономірність — наслідок ще деяких фізіологічних чинників, таких як кишково-печінкова циркуляція, метаболізм ЛЗ і його реабсорбція. У даній статті ми спробували експериментально довести свої погляди на цю проблему та на базі отриманих даних створити відповідну концепцію всмоктування ЛЗ, яку ми назвали фізіологічною транзитно-реверсійно-метаболічною моделлю (ФТРММ).

Матеріали та методи дослідження

Для відповідних досліджень нами використано етанол. Цей вибір було обгрунтовано тим, що етанол і його метаболіти (ацетальдегід й оцтова кислота) не зв'язуються з білками плазми крові, що дозволяє сполукам брати участь як в абсорбції, так і реабсорбції.

Дизайн експерименту такий. Спочатку ми визначили вміст ^{14}C -етанолу в окремих сегментах ШКТ після його інтрагаст-

рального або внутрішньовенного введення мишам. Теоретично розраховано і практично доведено, що повторне всмоктування (реабсорбція) може відбуватися в тому разі, якщо різниця концентраційного градієнта в плазмі крові значно перевищуватиме аналогічний показник у порожнині ШКТ, що відповідає закону Фіка для дифузійних процесів. Для створення такої штучної моделі на цілісному організмі у першій групі дослідів ми внутрішньовенно вводили ^{14}C -етанол, де було визначено кінетичні характеристики масоперенесення сполуки та її метаболітів у організмі експериментальних тварин. У наступних групах досліджень ми одночасно вводили інтрагастралью тваринам 5, 10, 20 ммоль/кг нерадіоактивного етанолу та 5 ммоль/кг внутрішньовенно ^{14}C -етанолу. Таким чином, ми досягали, принаймні теоретично, перевищення концентрації спирту в ШКТ, що не уможлиблює його транспорт шляхом кров → ШКТ.

Вміст радіоактивного матеріалу у відділах ШКТ (шлунок, тонка, товста і пряма кишки) визначали після попереднього розчинення 1 см³ мурашиною кислотою на водяній бані (об'єм аліквоти, що відбирається, становив 0,2 см³). Жовчний міхур відокремлювали від печінки накладенням лігатури, після чого поміщали у флакони і проколювали голкою для вивільнення жовчі.

Кількість радіоактивного матеріалу в пробах визначали на рідинному сцинтиляційному фотометрі Canberra PACKARD TRI CARB 2700. Отримані дані були оброблені за допомогою статистичного пакета програм MS Excel.

Використання білих мишей було відповідним до «Правил



проведення робіт з піддослідними тваринами».

Обробку отриманих результатів проводили відповідно до алгоритмів [10–12]. При порівняльному аналізі результатів досліджень використовували параметричний критерій Стьюдента [13]. Довірчий інтервал у всіх дослідках розраховували при рівні значущості $p \leq 0,05$, що гарантує вірогідність результатів з імовірністю 95 %.

Усі математичні розрахунки проводили за допомогою пакета програм Excel XP персональних ЕВМ (IBM Pentium 4).

Результати дослідження та їх обговорення

Надходження ^{14}C -етанолу при його пероральному введенні у відділи ШКТ представлено на рис. 1, а. Високий вміст ^{14}C -етанолу у шлунку відмічено на 5-ту хвилину дослідку, з часом концентрація знижується (швидка фаза протікає із константою швидкості 1,565, а повільна — 0,127). Було показано [14], що кількість етанолу, що всмоктався у шлунку і досяг кровеносного русла, безпосередньо залежить від його концентрації у шлунковій рідині. Крім того, відомо [15], що

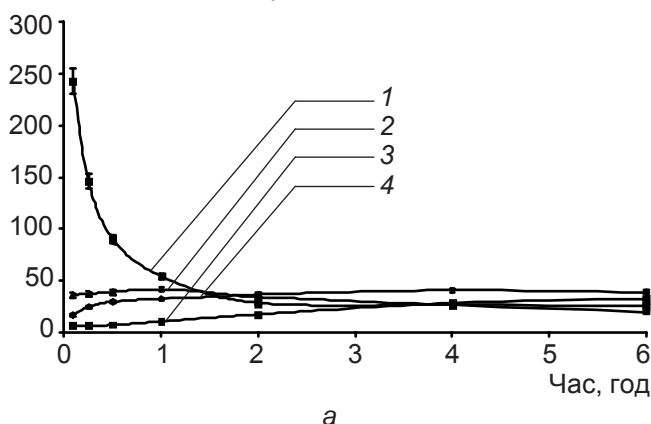
великі концентрації етанолу призводять до функціональних і структурних змін слизової оболонки шлунка та його гладкої мускулатури. Звідси можливість зміни кровопостачання органа, що, насамкінець, і впливає на процес всмоктування речовини у цій частині ШКТ і збільшує швидкість транзиту вздовж нього, і особливо до основного місця всмоктування — проксимальної ділянки тонкого кишечника. Про таку можливість у нашому випадку свідчить розрахована константа швидкості швидкої фази, яка триває 30 хв. У тонкій кишці спостерігається збільшення концентрації з максимумом через 1 год (константа швидкості надходження становить 0,165). Константа швидкості транспорту через цей відділ дорівнює 0,153, що свідчить про швидкий транзит сполуки до відділу товстого кишечника. Достовірне підвищення концентрації радіоактивного матеріалу спостерігається для відділів товстого кишечника і прямої кишки, що дозволяє припустити високу швидкість елімінації сполуки та продуктів метаболізму. Слід відмітити, що збільшення концентрації

етанолу у товстому кишечнику зумовлене не тільки транзитом, але, можливо, і нагромадженням його метаболітів, про що свідчить розрахована константа швидкості (дорівнює 0,308). Елімінація сполуки та її метаболітів з прямої кишки перебігає інтенсивно з константою швидкості 0,172.

У мишей, яким внутрішньовенно було введено 5 ммоль/кг етанолу, спостерігається значна його концентрація в прямій кишці та дещо нижча — відповідно у тонкій, товстій кишках і шлунку (рис. 1, б). Подальший розподіл спирту в окремих відділах ШКТ нагадує аналогічний процес, що відбувається при інтрагастральному введенні тваринам сполуки. У цьому разі основними місцями всмоктування етилового спирту є шлунок і тонка кишка.

Наявність відповідних концентрацій спирту та його метаболітів у окремих ділянках ШКТ в умовах внутрішньовенного введення вихідної сполуки дозволило нам припустити, що таке явище може спостерігатися, коли речовина спроможна до повторного всмоктування (реабсорбції) або для неї характерні пресистемна елімі-

Концентрація етанолу, мкмоль/г



Концентрація етанолу, мкмоль/г

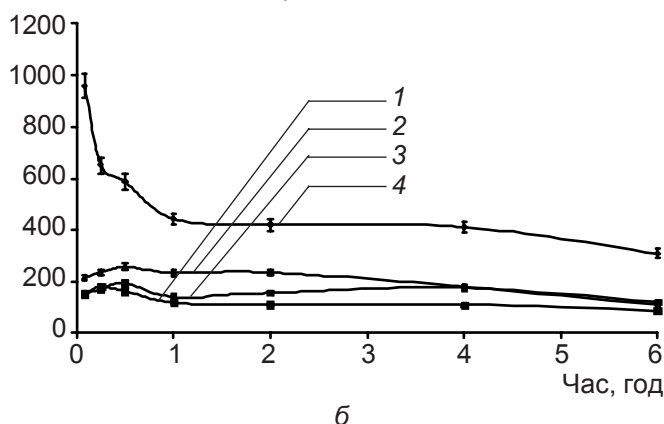


Рис. 1. Концентрація ^{14}C -етанолу у відділах шлунково-кишкового тракту при пероральному (а) та внутрішньовенному (б) введенні експериментальним тваринам дозою 5 ммоль/кг ($p \leq 0,05$): 1 — шлунок; 2 — тонкий кишечник; 3 — товстий кишечник; 4 — пряма кишка



нація та кишково-печінкова циркуляція. З метою експериментального доведення першого припущення нами на основі концепції дифузного проникнення ксенобіотиків у системі ШКТ ↔ кров створені штучні умови, у яких теоретично було досягнуто превалювання концентрації етанолу в ШКТ, що не уможливило його транспорт із крові.

Тільки при інтрагастральному введенні 10 або 20 ммоль/кг спирту на фоні внутрішньовенного введення 5 ммоль/кг етанолу спостерігається, порівняно з контролем, вірогідне зростання концентрації сполуки та її метаболітів у плазмі крові експериментальних тварин на 4-ту годину експозиції. Це дещо незвичне явище можна пояснити перерозподілом етанолу та його метаболітів у організмі.

Визначення деяких основних кінетичних параметрів транспорту етанолу та його метаболітів у контролі (5 ммоль/кг,

внутрішньовенно) і в умовах створення градієнта концентрацій (5, 10, 20 ммоль/кг, інтрагастрально) продемонструвало їхні деякі особливості. Так, зберігається порядок величин констант перенесення сполук із периферичної камери в центральну, тобто процес всмоктування у ШКТ залишається на попередньому рівні. Незмінність констант елімінації спирту в крові тварин підтверджує однотипність дифузійних процесів у різних експериментальних умовах. Навпаки, константи швидкості транспорту сполук із центральної камери в периферичну в інтервалі доз, що вводилися інтрагастрально (5 та 10 ммоль/кг), збільшується удвічі, що, у свою чергу, привело до системного зменшення величини об'єму розподілу, кліренсу, часу напівелімінації, але не MRT і біодоступності (AUC).

Значне збільшення концентрації етанолу в ШКТ (20 ммоль/кг) практично не впливає на від-

повідні показники. Отримані результати свідчать про те, що при низьких концентраціях спирту в порожнині кишечника величини констант перенесення будуть значно більшими, ніж концентрація, у зв'язку з чим швидкість зміни концентрації має перший порядок реакції. При збільшенні концентрації таке співвідношення змінюється, і швидкість транспорту сполук підпорядковується кінетиці нульового порядку.

З другого боку, наявність радіоактивного матеріалу в різних відділах ШКТ при внутрішньовенному введенні ^{14}C -етанолу мишам може бути опосередкована також і кишково-печінковою циркуляцією. Хоча більшість наукових публікацій наголошують на відсутності потрапляння етанолу та його метаболітів у жовч, тому що їх екскреція відбувається ренальним шляхом і з повітрям, що видихається, ми все ж перевірили таку можливість в організмі мишей. Незважаючи на

Таблиця 1

Кінетичні параметри транспорту ^{14}C -етанолу залежно від концентраційного градієнта в системі шлунково-кишковий тракт — кров

Фармакокінетичний параметр	Внутрішньовенно 5 ммоль/кг	Інтрагастрально 5 ммоль/кг і внутрішньовенно 5 ммоль/кг	Інтрагастрально 10 ммоль/кг і внутрішньовенно 5 ммоль/кг	Інтрагастрально 20 ммоль/кг і внутрішньовенно 5 ммоль/кг
Константа швидкості перенесення з периферичної камери в центральну k_{21} , год $^{-1}$	0,428±0,088	0,633±0,101	0,827±0,128	0,352±0,061
Константа швидкості перенесення з центральної камери в периферичну k_{12} , год $^{-1}$	1,880±0,667	2,280±0,629	2,980±0,798	1,360±0,408
Кінетичний об'єм розподілу, V_C , см 3 /кг	697±105	686±83	391±47	648±86
Стаціонарний об'єм розподілу, V_{dss} , см 3 /кг	3758±1728	3160±1132	1799±628	3144±1229
Загальний кліренс, $Cl_{3ар}$, см 3 /(год·кг)	178±85	151±55	202±71	180±72
Період напіврозподілу, $t_{\alpha 1/2}$, год	0,581±0,050	0,37±0,03	0,178±0,020	0,963±0,090
Період напівелімінації, $t_{\beta 1/2}$, год	7,57±0,91	9,30±0,72	6,32±0,34	5,10±0,41
Площа під кривою, $AUC_{3ар}$, ммоль/(см 3 ·год)	139 588±±19 193	170 387±±15 216	114 637±±8874	113 137±±15 603
Середній час утримання, MRT, год	10,20±1,97	12,87±1,62	7,56±0,75	5,83±1,16



деякі відмінності кривих, що характеризують кінетику масо-переносу сполук у жовчний міхур тварин, слід відмітити, що їх найбільша концентрація зареєстрована у контрольних тварин (5 ммоль/кг етанолу внутрішньовенно). Створення градієнта концентрації (5, 10 та 20 ммоль/кг етанолу інтрагастрально на фоні 5 ммоль/кг внутрішньовенно) призвело до зменшення проникнення сполук до жовчного міхура. Найбільш цікавим, на нашу думку, є той факт, що у всіх дослідних групах спостерігається падіння концентрацій сполук на 4-ту годину експозиції, що є симбатним для збільшення їх у відповідних сегментах ШКТ. Виходячи з отриманих результатів цієї серії дослідів, можна припустити, що кишково-печінкова циркуляція етанолу та його метаболітів якщо й існує в організмі мишей, проте вона не визначальна в процесі їх транспорту з крові у ШКТ. Більш того, такі концентрації сполук (на порядок, а то і на два) не спроможні забезпечити належну кількість речовин, що реєструються нами в кишечнику [16].

Щодо пресистемної елімінації етилового спирту, яка зумовлена відповідними метаболічними процесами, що каталізуються ферментами, то вона добре вивчена. Установлено, що системне окиснення етанолу відбувається в печінці паралельно трьома метаболічними шляхами: 1) з використанням алкогольдегідрогенази, яка відповідальна за метаболізм основної кількості сполуки (90 %), що надійшла в печінку; 2) мітросомальною етанолоокиснювальною системою (окиснення 8–10 % етанолу); 3) каталазами піроксисом (окиснення 0–2 % етанолу). Такі метаболічні шляхи приводять

до окиснення етанолу до високотоксичного ацетальдегіду.

Підбиваючи підсумок нашого експерименту і використовуючи літературні дані, ми можемо відзначити швидке всмоктування етанолу у шлунку та тонкому кишечнику, його транзит уздовж ШКТ, метаболізм і реабсорбцію (реверсію) з крові.

Враховуючи все вищесказане, нами запропоновано новий підхід, а саме ФТРММ усмоктування (рис. 2). Загальним для моделі є можливість прогнозування, тобто теоретичної оцінки ключових фізіологічних і фізичних процесів й обчислення їх за допомогою взаємопов'язаних рівнянь.

Ця модель складається з трьох взаємозв'язаних підмоделей для спирту (етанол), альдегіду (ацетальдегід) і кислоти (оцтова кислота). Кожна підмодель має чотири відсіки — для всмоктування (ШКТ), обміну (кров), розподілу (тканини) та метаболізму (печінка).

Ми припускаємо, що шлунок не має ніякого об'єму рідини, а містить лише той об'єм спирту, який вводиться в організм пероральним шляхом і в подальшому всмоктується в ШКТ — важливому відсіку моделі, тому що там відбувається всмоктування, насамперед етанолу. Запропонована модель може працювати як у закритих, так і у відкритих камерах. Метаболізм зі спирту до відповідної кислоти через проміжну ланку (альдегід) описується рівняннями Міхаеліса — Ментен першого порядку.

Деякі відомі дані (об'єм тканини, швидкість кровообігу, коефіцієнти розподілу та константи метаболізму) були запозичені нами з літературних джерел [17]. Дослідження при внутрішньовенному введенні були проведені з метою оцінки метаболічних констант (V_{max} та K_m) для алкогольдегідрогенази й альдегіддегідрогенази. Фізіологічні параметри для на-

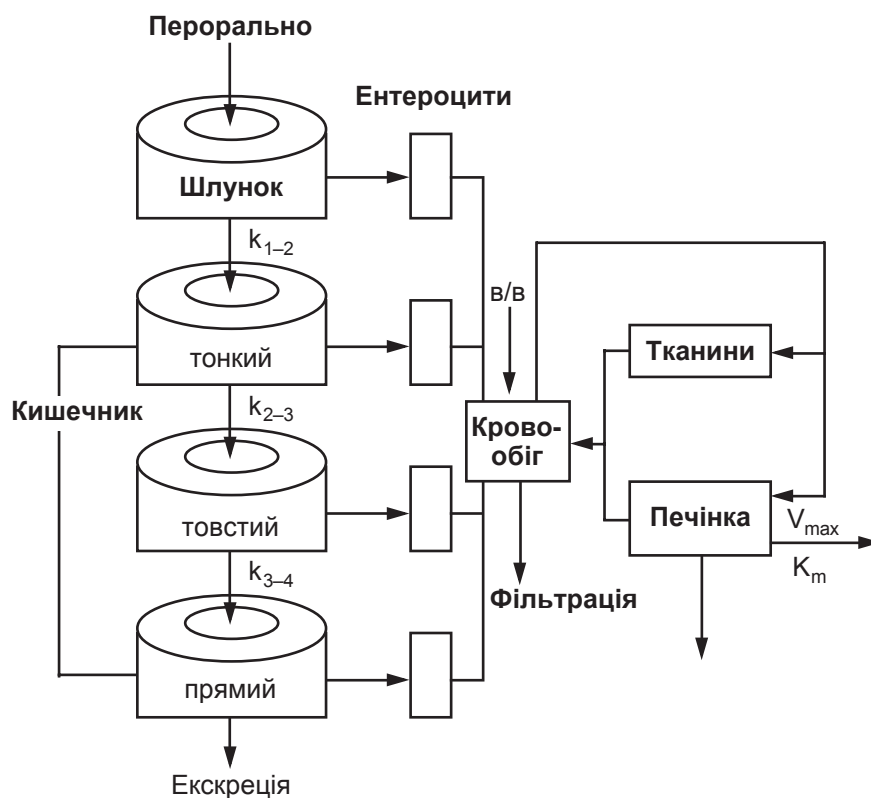


Рис. 2. Схематична ланка фізіологічної транзитно-реверсійно-метаболічної моделі



ших розрахунків були доповнені даними літератури [18].

У подальшому для ланцюга метаболічних перетворень етанол → ацетальдегід ми запропонували розширити нашу базову модель з використанням деяких припущень. Для етанолу й ацетальдегіду ми пропонуємо використовувати перфузійно обмежену модель, тому що їх розподіл залежить від швидкості транспортування до тканин, а не швидкості, з якою вони всмоктуються.

При моделюванні у такій системі було враховано: 1) швидкість перфузії через кожний орган (тканину); 2) фізичний зв'язок між органами; 3) метаболічну активність етанолу й ацетальдегіду. Швидкість перфузії визначається як швидкість потоку з органів на одиницю об'єму тканини, а оборотна швидкість перфузії — часом перебування. Печінка, у якій відбувається метаболізм етанолу й ацетальдегіду, є відкритою камерою.

Для такої фізіологічної моделі нами наведено основні показники, тобто рівняння балансу мас (рис. 3).

Описана фізіологічна модель переважно відповідає процесам метаболізму та розподілу етанолу й його метаболіту. На нашу думку, можна адаптувати цю схему і для інших сполук, але слід враховувати ланцюг метаболічних перетворень і константи, що характеризують метаболізм (константа первинного метаболізму, константа спорідненості в печінці та максимальна швидкість метаболізму в печінці).

ЛІТЕРАТУРА

1. Gramatte T. Paracetamol absorption from different sites in the human small intestine / T. Gramatte, K. Richter // Br. J. Clin. Pharmacol. — 1994. — Vol. 37 (6). — P. 608–611.

Етанол	Ацетальдегід
Камера шлунка	
$\left(\frac{dV_S}{dt}\right) = -k_S(V_S) \quad \left \begin{array}{l} k_S \text{ — константа швидкості} \\ \text{спорожнення шлунка} \\ V_S \text{ — об'єм рідини у шлунку} \end{array} \right.$	
Камера ШКТ	
$V_G \frac{dC_{GAI}}{dt} = \left(\frac{2}{3}V_L\right)(C_{CAI} - C_{GAI}) + k_S(V_S)(C_{SAI}) \quad \left \quad V_G \frac{dC_{GAC}}{dt} = \left(\frac{2}{3}V_L\right)(C_{CAC} - C_{GAC}) \right.$	
Камера печінки	
$\Delta V_L \frac{dC_{NAI}}{dt} = v_L(C_{(N-1)AI} - C_{NAI}) + r_{AI}(C_{NAI}, C_{NAC})\Delta V_L \quad \left \quad \Delta V_L \frac{dC_{NAC}}{dt} = v_L(C_{(N-1)Ac} - C_{NAC}) - r_{AI}(C_{NAI}, C_{NAC})\Delta V_L + r_{Ac}(C_{NAC})\Delta V_L \right.$	
Центральна камера	
$V_C \frac{dC_{CAI}}{dt} = -v_L(C_{CAI} - C_{LAI}) - v_M(C_{CAI} - C_{MAI}) \quad \left \quad V_C \left(\frac{dC_{CAC}}{dt}\right) = -v_L(C_{CAC} - C_{LAC}) - v_M(C_{CAC} - C_{MAC}) \right.$	
Камера тканин	
$V_M \frac{dC_{MAI}}{dt} = v_M(C_{CAI} - C_{MAI}) \quad \left \quad V_M \frac{dC_{MAC}}{dt} = v_M(C_{CAC} - C_{MAC}) \right.$	

Рис. 3. Рівняння балансу мас для фізіологічної моделі

2. Influence of digestive secretions and food on intestinal absorption of nicardipine / J. C. Delchier, M. Guerret, N. Vidon [et al.] // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 1988. — Vol. 34 (2). — P. 165–171.

3. The site of gastrointestinal absorption of gepirone in humans / L. K. Tay, F. Jr. Dixon, M. B. Sostrin [et al.] // J. Clin. Pharmacol. — 1992. — Vol. 32 (9). — P. 827–832.

4. Absolute bioavailability of an aqueous solution of 1-deamino-8-D-arginine vasopressin from different regions of the gastrointestinal tract in man / L. d'Agay-Abensour, A. Fjellestad-Paulsen, P. Hoglund [et al.] // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 1993. — Vol. 44 (5). — P. 473–476.

5. Differential absorption of amoxicillin from the human small and large intestine / W. H. Barr, E. M. Zola, E. L. Candler [et al.] // Clin. Pharmacol. Ther. — 1994. — Vol. 56 (3). — P. 279–285.

6. Influence of gastrointestinal site of drug delivery on the absorption characteristics of ranitidine / M. F. Williams, G. E. Dukes, W. Heizer [et al.] // Pharm. Res. — 1992. — Vol. 9 (9). — P. 1190–1194.

7. Головенко М. Я. Концепція «вікно всмоктування» в загальній фармацевтичній стратегії / М. Я. Головенко, І. Ю. Борисюк // Вісник фар-

макології та фармації. — 2008. — № 3. — С. 43–49.

8. Особливості фармакокінетики етанолу в організмі білих мишей / М. Я. Головенко, В. Б. Ларіонов, І. Ю. Борисюк, О. Б. Ліхота // Медична хімія. — 2007. — № 2. — С. 60–63.

9. Багатовекторність механізмів переносу ацетальдегіду в шлунково-кишковому тракті / М. Я. Головенко, І. Ю. Борисюк, О. Б. Ліхота, В. Б. Ларіонов // Современные проблемы токсикологии. — 2008. — № 4. — С. 11–15.

10. Плохинский Н. А. Алгоритмы биометрии / Н. А. Плохинский. — М.: Изд-во МГУ, 1980. — 150 с.

11. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. — М.: Практика, 1998. — 459 с.

12. Соловьев В. Н. Фармакокинетика / В. Н. Соловьев, А. А. Фирсов, В. А. Филлов. — М.: Медицина, 1980. — 424 с.

13. Bonate P. Pharmacokinetic — pharmacodynamic modeling and simulation / P. Bonate. — N. Y.: Springer Science-Business Media, Inc., 2006. — 394 p.

14. Davenport H. W. Ethanol damage to canine oxyntic glandular mucosa / H. W. Davenport // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. — 1967. — Vol. 126. — P. 657–662.



15. Gillespie R. J. Effect of single intoxicating doses of ethanol on the gastric and intestinal mucosa of rats / R. J. Gillespie, C. C. Lucas // *Can. J. Biochem. Physiol.* – 1961. – Vol. 39. – P. 237–241.

16. Головенко М. Я. Міжклітинна реабсорбція в загальній системі всмоктування етилового спирту в шлунково-кишковому тракті / М. Я. Головенко, І. Ю. Борисюк, В. Б. Лихота // *Фізіологічний журнал.* – 2009. – № 5 (55). – С. 56–63.

17. Family approach for estimating reference concentrations/doses for series of related organic chemicals / H. A. Barton, P. J. Deisinger, J. C. English [et al.] // *Toxicol. Sci.* – 2000. – Vol. 54 (1). – P. 251–261.

18. Physiological parameter values for physiologically based pharmacokinetic models / R. P. Brown, M. D. Delp, S. L. Lindstedt [et al.] // *Toxicol. Ind. Health.* – 1997. – Vol. 13 (4). – P. 407–484.

REFERENCES

1. Gramatte T., Richter K. Paracetamol absorption from different sites in the human small intestine. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1994; 37(6): 608-611.

2. Delchier J.C., Guerret M., Vidon N., Dubray C., Lavene D. Influence of digestive secretions and food on intestinal absorption of nifedipine. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1988; 34 (2): 165-171.

3. Tay L.K., Dixon F.Jr., Sostrin M.B., Barr W.H., Farnen R.H., Pittman K.A. The site of gastrointestinal absorp-

tion of gepirone in humans. *J. Clin. Pharmacol.* 1992; 32 (9): 827-832.

4. L. d'Agay-Abensour, Fjellestad-Paulsen A., Hoglund P., Ngo Y., Paulsen O., Rambaud J.C. Absolute bioavailability of an aqueous solution of 1-deamino-8-D-arginine vasopressin from different regions of the gastrointestinal tract in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1993; 44 (5): 473-476.

5. Barr W.H., Zola E.M., Candler E.L., Hwang S.M., Tendolkar A.V., Shamburek R., Parker B., Hilty M.D. Differential absorption of amoxicillin from the human small and large intestine. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1994; 56 (3): 279-285.

6. Williams M.F., Dukes G.E., Heizer W., Han Y.H., Hermann D.J., Lampkin T., Hak L.J. Influence of gastrointestinal site of drug delivery on the absorption characteristics of ranitidine. *Pharm. Res.* 1992; 9 (9): 1190-1194.

7. Golovenko M.Ya., Borisjuk I.Yu. The concept of "absorption window" in the common pharmaceutical strategy. *Visnik farmakologii ta farmatsii* 2008; 3: 43-49.

8. Golovenko M.Ya., Larionov V.B., Borisjuk I.Yu., Lihota O.B. Features of the pharmacokinetics of ethanol in the body of white mice. *Medichna khimiya* 2007; 2: 60-63.

9. Golovenko M.Ya., Borisjuk I.Yu., Lihota O.B., Larionov V.B. Multi-transfer mechanisms of acetaldehyde in the gastrointestinal tract. *Sovremennyye problemy toxicologii* 2008; 4: 11-15.

10. Plokhinsky N.A. Biometric algorithms. Moscow, Moscow State University Press, 1980, 150 p.

11. Glantz S. Biomedical Statistics. Moscow, Practice, 1998. 459 p.

12. Solovyev V.N., Firsov A.A., Filov V.A. Pharmacokinetics, Moscow, Medicine, 1980. 424 p.

13. Bonate P. Pharmacokinetic — pharmacodynamic modeling and simulation. N.Y., Springer Science-Business Media, Inc., 2006. 394 p.

14. Davenport H.W. Ethanol damage to canine oxyntic glandular mucosa. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1967; 126: 657-662.

15. Gillespie R.J., Lucas C.C. Effect of single intoxicating doses of ethanol on the gastric and intestinal mucosa of rats. *Can. J. Biochem. Physiol.* 1961; 39: 237-241.

16. Golovenko M.Ya., Borisjuk I.Yu., Likhota V.B. Intercellular reabsorption in the overall ethanol absorption in the gastrointestinal tract. *Fiziologichny zhurnal* 2009; 5 (55): 56-63.

17. Barton H.A., Deisinger P.J., English J.C., Gearhart J.N., Faber W.D., Tyler T.R., Banton M.I., Teeguarden J., Andersen M.E. Family approach for estimating reference concentrations/doses for series of related organic chemicals. *Toxicol. Sci* 2000; 54 (1): 251-261.

18. Brown R.P., Delp M.D., Lindstedt S.L., Rhomberg L.R., Beliles R.P. Physiological parameter values for physiologically based pharmacokinetic models. *Toxicol. Ind. Health* 1997; 13 (4): 407-484.

Надійшла 21.06.2013

Передплачуйте
і читайте



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Новітні технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії





UDC 616.8-009.832-079.4

M. J. Hilz

DIFFERENTIAL-DIAGNOSIS OF TRANSIENT LOSS OF CONSCIOUSNESS

University of Erlangen-Nuremberg, Erlangen, Germany,

New York University, New York, NY, USA

УДК 616.8-009.832-079.4

М. Хильц

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ТРАНЗИТОРНОЙ ПОТЕРИ СОЗНАНИЯ

Университет Эрлангена-Нюрнберга, Эрланген, Германия,

Нью-Йоркский университет, Нью-Йорк, США

Транзиторная потеря сознания (ТПС) определяется как внезапная, очевидная потеря сознания. После короткой длительности (от нескольких секунд до нескольких минут) отмечается спонтанное и полное выздоровление. Транзиторная потеря сознания может быть связана с травматическими причинами, такими как сотрясение мозга, или причинами нетравматической этиологии, такими как синкопа, генерализованные эпилептические припадки, функциональные (или «психогенные») «псевдоприпадки» и «псевдосинкопы», и редко с заболеваниями, которые могут включать в себя вертебробазиллярные транзиторные ишемические атаки, подключичный синдром обкрадывания, катаплексии и чрезмерную дневную сонливость, нарушение обмена веществ (например гипогликемии) или «дроп-атаки». Характеризуется ТПС: 1) потерей нормального контроля движений, которая сопровождается вялостью или ригидностью; 2) потерей пострурального контроля с падениями; 3) отсутствием реакции и амнезии на событие. Хотя симптомы ТПС хорошо известны, есть потребность в повышении уровня дифференциального диагноза данной патологии.

Ключевые слова: транзиторная потеря сознания, сотрясение мозга, синкопия, эпилептические припадки.

UDC 616.8-009.832-079.4

M. J. Hilz

DIFFERENTIAL-DIAGNOSIS OF TRANSIENT LOSS OF CONSCIOUSNESS

University of Erlangen-Nuremberg, Erlangen, Germany,

New York University, New York, NY, USA

Transient loss of consciousness (TLOC) is defined as abrupt onset of apparent loss of consciousness. After a short duration (of a few seconds to minutes), there is spontaneous and complete recovery. TLOC can be due to a traumatic cause, such as a concussion, or to nontraumatic etiologies, such as syncope, generalized epileptic seizures, functional (or “psychogenic”) “pseudoseizures” and “pseudosynapses”, and rare miscellaneous disorders that may include vertebrobasilar transient ischemic attacks, the subclavian steal syndrome, cataplexy and excessive daytime sleepiness, metabolic disorders (e.g. hypoglycemia) or “drop attacks”. TLOCs are characterized by 1) loss of normal motor control with either flaccidity or stiffness, 2) loss of postural control with falls, and 3) unresponsiveness and amnesia for the event. Although symptoms of TLOC are well known, there is still a need in improving the level of differential-diagnosis of this pathology.

Key words: transient loss of consciousness, concussion, syncope, epileptic seizures.

Transient loss of consciousness (TLOC) is defined as abrupt onset of apparent loss of consciousness. After a short duration (of a few seconds to minutes), there is spontaneous and complete recovery [1–4].

TLOC can be due to a traumatic cause, such as a concus-

sion, or to non-traumatic etiologies [2]. Non-Traumatic TLOC is most frequently caused by syncope: Syncope may be neurally mediated (such as so-called reflex-syncope), due to orthostatic hypotension, or due to cardiac arrhythmias or structural heart diseases [3]. Other causes of

(non-traumatic) TLOC are primary or secondary generalized epileptic seizures, functional (or “psychogenic”) “pseudoseizures” and “pseudosynapses”, and rare miscellaneous disorders that may include vertebrobasilar transient ischemic attacks, the subclavian steal syndrome, cataplexy and



excessive daytime sleepiness, metabolic disorders (e.g. hypoglycemia) or “drop attacks” [3].

TLOCs are characterized by 1) loss of normal motor control with either flaccidity or stiffness that may be accompanied by jerking movements, 2) loss of postural control with falls, and 3) unresponsiveness and amnesia for the event [3].

In a multi-centric, prospective study, the so-called Group for Syncope Study in the Emergency Room (GESINUR) study, Baron-Esquivias et al. have prospectively analyzed the admissions of patients (14 years and older) to 19 Spanish emergency departments over a 1 month period: 1419 patients were admitted because of TLOC (prevalence, 1.14%). 37.3% of these patients had electrocardiogram abnormalities, 12% had abnormal orthostatic test results, 76% were diagnosed with syncope, 24% had a diagnosis of non-syncopal TLOC, and 25% of the TLOC patients were admitted to hospitals [5].

Syncope is the major cause of TLOC (33–88% of TLOCs) [3; 6–9]. Syncope is defined as a temporary interruption of cerebral perfusion with a sudden and transient loss of consciousness and spontaneous recovery.

Typically, syncopal episodes are brief. They can be as short as only seven seconds [4], and mostly last only up to 20 seconds [10]. The differential diagnosis may be difficult in the rare cases of longer syncope duration, lasting even up to several minutes [10].

Approximately one third of the population experiences syncope at least once during lifetime. Pre-syncope signs and symptoms, including weakness, headache, blurred vision, diaphoresis, nausea, and vomiting are sometimes present for seconds or minutes

prior to loss of consciousness. After syncope, there is rapid re-orientation: while patients may present with persisting drowsiness, headache, dizziness, nausea, there is usually no prolonged confusion or disorientation.

Causes of syncope have been categorized as cardiovascular, non-cardiovascular, and unexplained. Cardiovascular causes can be subdivided into structural heart disease, coronary heart disease, and arrhythmia. Non-cardiovascular causes include neurological, metabolic, psychiatric and other disorders. Orthostatic hypotension — one of the most frequent causes of syncope — has manifold etiologies comprising various neurological and internal diseases. Orthostatic hypotension usually can be attributed to an impairment of peripheral vasoconstriction or to a reduction of the intravascular volume. Signs and symptoms, including the above prodromi are often present upon rising from supine or sitting to the standing position. Frequently, blood pressure decreases significantly without an increase in heart rate as autonomic cardiovascular modulation is often reduced. Many of the patients with “unexplained” syncope experience neurally mediated (i.e. neurocardiogenic or vasovagal) syncope. In contrast to orthostatic hypotension that shows a rather rapid onset of drop in blood pressure, patients with neurally mediated syncope usually have stable heart rate and blood pressure for an extended period of orthostatic challenge; then, after prolonged standing, patients with neurally mediated syncope manifest a sudden decrease in blood pressure and heart rate due to withdrawal of sympathetic activity [11].

Neurocardiogenic or neurally mediated syncope can be induced by painful or emotionally

stressful situations, such as anxiety or fear, but also by prolonged standing or by specific situational triggers that induce a so-called reflex syncope. Such triggers of reflex syncope include micturition, defecation, coughing or sneezing, visceral stimulation, or pain in areas with trigeminal or glossopharyngeal innervation [11].

Epileptic seizures may be tonic, clonic, tonic-clonic or atonic in nature [2; 3]. In contrast to syncope, seizures are rarely trigger-induced [3]. However, reflex epilepsies can be triggered e.g. by flashing, stroboscopic lights or startling [3; 12; 13]. Seizures may be accompanied by auras such as a rising sensation in the abdomen [3; 14]. Seizures usually last longer than syncope, i.e. mostly at least 1 minute or longer. In contrast to syncope, epileptic seizures may be accompanied by muscle jerks that can occur already prior to the fall. In epileptic seizures, jerks are usually symmetrical and rhythmic. In contrast, syncope may be associated with jerks that are irregular, not symmetrical and not synchronous, and usually last for only a few seconds [3].

During epileptic seizures, the patient’s eyes are usually open with the gaze directed to one side [3]. However, in syncope, eyes are also open even if they were closed prior to loss of consciousness; moreover, eyes may be turned upwards (or straight ahead) during syncope [2; 3].

Other important features of epileptic seizures are a lateral tongue bite [15], head deviation [16], and emission of a cry at the onset of the seizure [3]. Patients recover slowly and may show prolonged disorientation and confusion [3; 17].

Increased levels of serum prolactin cannot definitely distinguish between epileptic seizure



and syncope because serum prolactin but may be increased not only after a seizure but also after syncope [18]. In contrast, increased serum levels of creatine phosphokinase (CPK) are typically seen after a seizure [18].

Functional or “psychogenic” TLOC occur in somatisation or conversion disorders and may present as “pseudo-epilepsy” (“pseudo-seizure”) or as “pseudo-syncope”.

“Pseudo-seizures” are functional or psychogenic TLOCs resembling epileptic seizures [3]. According to Dijk et al. [3], up to 20% of patients in tertiary epilepsy clinics might have “pseudo-seizures” [3]. There may be a history of preceding psychological problems, physical or sexual abuse [3; 19]. According to Dijk et al., “pseudo-seizures” occur more frequently in women than men and in younger than older individuals [3]. Functional attacks may be induced by verbal suggestion or various provocations [20; 21], and may be distinguished from epileptic seizures by simultaneous video-monitoring of the electroencephalogram and the patient [21; 22].

Although tongue-biting and incontinence are rare in pseudo-seizures [23], trauma is more common than usually assumed and may occur in 50% of pseudo-seizure cases [3; 19; 22]. Bizarre body movements, including the “arc de cercle”, or pelvic thrusting [22], alternating or waxing and waning limb movements can be seen during a “pseudo-seizure” [3].

In contrast to syncope or epileptic seizures, the patient almost always keeps his or her eyes always closed during the “pseudo-seizure” attack [3].

In “pseudo-syncope”, patients seem to be unconscious although they are not unconscious [2]. Often, the muscle tone dif-

fers from the muscle tone in patients who are actually unconscious [2]. As an example, a passively raised arm or leg will not drop immediately as in an unconscious patients but might be shortly held in the elevated position before it starts falling [2].

Patients may close their eyes suddenly and actively when they are passively opened [2]. “Pseudo-syncope” may be accompanied by reflexive gaze movements, and the eyes may show strange movements, upwards, downwards or away from the observer [2]. While caloric stimulation with ice water irrigation of the ears induces a tonic eye deviation in a comatose patient, awake patients presenting with pseudo-unconsciousness show a prominent and vivid nystagmus [2]. During tilt-table testing, unresponsiveness that is associated with stable blood pressure and heart rate also strongly suggests pseudo-unconsciousness. A normal electroencephalogram during an event rules out syncope. Moreover, the neurological examination of a patient presenting with “pseudo-unconsciousness” usually shows signs that are not compatible with real unconsciousness [2].

“Pseudosyncope” may account for 6% of presumed syncope events [24; 25]. They can last longer than regular syncope, often many minutes, and may recur many times during one day. Frequently, recovery is slow and can be accompanied by weeping [3].

During **vertebrobasilar transient ischemic attacks (TIAs)**, perfusion of the brainstem is temporarily reduced [2; 3]. As a rule of thumb one can assume that TIAs usually cause a neurological deficit without unconsciousness while syncope causes unconsciousness without neurological deficit [2]. Theoretical-

ly, vertebrobasilar TIA may induce loss of consciousness if the reduced perfusion involves the ascending reticular activating system (ARAS) [2]. However, signs and symptoms of brainstem dysfunction such as vertigo, diplopia, dysarthria, alternating hemiparesis or ataxia, facilitate the diagnosis of TIA because syncope does not cause these neurological deficits [2]. Moreover, most TIAs last more than five minutes (but less than 24 hours), i.e. the TIAs last significantly longer than syncope [2].

Loss of consciousness in patients with **subclavian-steal syndrome** also only occurs in the presence of neurological symptoms [2]. Depending on the degree of the stenosis of the proximal subclavian artery, physical activity and effort of the ipsilateral arm causes a redirection of ipsilateral vertebral artery blood flow and induces hypoperfusion of the vertebrobasilar territory which in turn causes neurological symptoms, such as dizziness, vertigo, pain or pallor in the arm and hand. The stenosis or occlusion of the proximal subclavian artery causes post-stenotic low blood pressure in the arm and results in a difference in blood pressures between the left and right arm [2].

Loss of consciousness due to **metabolic disorders**, is related to a loss or critical reduction in cerebral energy supply, for example during hypoglycemia, hypoxia or prominent hypercapnia, and mostly lasts longer than syncope [2; 11].

Cataplexy is often misdiagnosed as reflex syncope or as complex partial or even tonic-clonic seizure as it may mimic transient loss of consciousness [26; 27]. However, patients do not lose consciousness but are awake and aware of the event, i.e. they have no amnesia for the



cataplectic event [2]. Triggered by an emotional stimulus, such as laughter, or unexpected emotional events, such as suddenly meeting a friend, patients partially or fully lose muscle tone and therefore fall (or are still able to prevent a complete fall if there is partial preservation of muscle tone) [2; 3; 28]. When cataplexy progresses into sleep, patients may however not remember the end of the cataplexy. If cataplexy is combined with prominent daytime sleepiness, the diagnosis of narcolepsy is quite certain [3].

“Drop attacks” are also not associated with a transient loss of consciousness. These rare events mainly affect middle-aged individuals and consist of a sudden fall, patients usually land on their knees and hands, usually without any loss of consciousness. The pathophysiology of “drop attacks” is unknown [3; 29].

The diagnostic workup of TLOC should be initiated with a detailed history including the patients’ age, the frequency of attacks, possible causes or triggers, precipitating events, the time course of attacks (prodromal phase, duration, reorientation), witnesses, other symptoms or injuries (autonomic or motor symptoms, tongue bite), awareness or amnesia for the event, the history of other diseases, drug and family history (particularly sudden cardiac death among relatives) [2; 3; 11]. During the physical examination, the state of hydration should be assessed and blood pressure measurements should be performed at both arms in supine and standing position. A simple test that is widespread in German speaking countries is the Schellong test: The patient is at rest, in lying position, supine heart rate and blood pressure values are taken every minute and averaged as values at rest. After 5–10 minutes, the patient

is asked to stand up and to remain standing for 10 minutes. Again, heart rate and blood pressure are measured every minute and compared to values in the supine position [11; 30].

Up to 50% of patients with syncope may show some electrocardiographic abnormalities which are however non-specific and poorly correlated with symptoms. In patients with arrhythmias or any suspected cardiogenic etiology, a detailed cardiologic work-up is essential, continuous ambulatory (Holter) monitoring of the electrocardiogram for up to 72 hours or longer is recommended (11).

Finally, the 2010 guidelines of the British National Clinical Guideline Centre, NICE [31], emphasize that patients should undergo a special examination by a cardiologist within 24 hours of the TLOC if there was any of the following “red flag” signs or symptoms:

- transient loss of consciousness during exertion;
- new or unexplained breathlessness;
- heart failure;
- family history of sudden cardiac death in people younger than 40 years and/or an inherited cardiac condition;
- a heart murmur;
- any of the following abnormalities in a 12 lead electrocardiogram:
 - atrial arrhythmia (sustained),
 - inappropriate persistent bradycardia,
 - conduction abnormality (for example, complete right or left bundle branch block or any degree of heart block),
 - left or right ventricular hypertrophy,
 - long QT interval (corrected > 450 ms) and short QT interval (corrected < 350 ms),
 - pathological Q waves,
 - ventricular pre-excitation,

— any ventricular arrhythmia (including ventricular extrasystoles),

- Brugada syndrome,
- paced rhythm,

— any abnormalities in ST segment or T wave, especially abnormal T wave inversion [31].

REFERENCES

1. Soteriades E.S., Evans J.C., Larson M.G., Chen M.H., Chen L., Benjamin E.J., et al. Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med.* 2002; 347 (12): 878-885.
2. Thijs R.D., Wieling W., Kaufmann H., van Dijk G. Defining and classifying syncope. *Clin Auton Res.* 2004; 14 Suppl 1: 4-8.
3. Van Dijk J.G., Thijs R.D., Benditt D.G., Wieling W. A guide to disorders causing transient loss of consciousness: focus on syncope. *Nat. Rev. Neurol.* 2009; 5 (8): 438-448.
4. Wieling W., Thijs R.D., van Dijk N., Wilde A.A., Benditt D.G., van Dijk J.G. Symptoms and signs of syncope: a review of the link between physiology and clinical clues. *Brain: a Journal of Neurology* 2009; 132 (Pt 10): 2630-2642. Epub 2009/07/10.
5. Baron-Esquivias G., Martinez-Alday J., Martin A., Moya A., Garcia-Civera R., Paz Lopez-Chicharro M., et al. Epidemiological characteristics and diagnostic approach in patients admitted to the emergency room for transient loss of consciousness: Group for Syncope Study in the Emergency Room (GESINUR) study. *Europace.* 12 (6): 869-876.
6. Bartoletti A., Fabiani P., Bagnoli L., Cappelletti C., Cappellini M., Nappini G., et al. Physical injuries caused by a transient loss of consciousness: main clinical characteristics of patients and diagnostic contribution of carotid sinus massage. *Eur Heart J.* 2008; 29 (5): 618-624.
7. Martikainen K., Seppa K., Viita P., Rajala S., Laippala P., Keranen T. Transient loss of consciousness with and without injuries: where to treat these patients? *Eur. J. Gen. Pract.* 2003; 9 (3): 91-95.
8. Martikainen K., Seppa K., Viita P., Rajala S., Laippala P., Keranen T. Transient loss of consciousness as reason for admission to primary health care emergency room. *Scand. J. Prim. Health Care.* 2003; 21 (1): 61-64.
9. Thijs R.D., Granneman E., Wieling W., van Dijk J.G. [Terms in use for



transient loss of consciousness in the emergency ward; an inventory]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2005; 149 (29): 1625-1630. Gebruikte termen voor Voorbijaande bewusteloosheid' op de Eerste Hulp; een inventarisatie.

10. Brignole M., Alboni P., Benditt D., Bergfeldt L., Blanc J.J., Bloch Thomsen P.E., et al. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope. *Eur. Heart. J.* 2001; 22 (15): 1256-1306. Epub 2001/07/24.

11. Hilz M.J., Marthol H., Neundorfer B. [Syncope — a systematic overview of classification, pathogenesis, diagnosis and management]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2002; 70 (2): 95-107. Synkopen — eine systematische Übersicht zur Klassifikation, Pathogenese, Diagnostik und Therapie.

12. Bakker M.J., van Dijk J.G., van den Maagdenberg A.M., Tijssen M.A. Startle syndromes. *Lancet Neurol.* 2006; 5 (6): 513-524.

13. Trenite D.G. Photosensitivity, visually sensitive seizures and epilepsies. *Epilepsy Res.* 2006; 70 Suppl 1: 5269-5279.

14. Van Donselaar C.A., Geerts A.T., Schimsheimer R.J. Usefulness of an aura for classification of a first generalized seizure. *Epilepsia* 1990; 31 (5): 529-535.

15. Sheldon R., Rose S., Connolly S., Ritchie D., Koshman M.L., Frenneaux M. Diagnostic criteria for vasovagal syncope based on a quantitative history. *Eur Heart J.* 2006; 27 (3): 344-350.

16. Sheldon R., Rose S., Ritchie D., Connolly S.J., Koshman M.L., Lee

M.A., et al. Historical criteria that distinguish syncope from seizures. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40 (1): 142-148.

17. Hoefnagels W.A., Padberg G.W., Overweg J., van der Velde E.A., Roos R.A. Transient loss of consciousness: the value of the history for distinguishing seizure from syncope. *J. Neurol.* 1991; 238 (1): 39-43.

18. Kowalik A., Bauer J., Elger C.E. [Asystolic seizures]. *Nervenarzt* 1998; 69 (2): 151-157. Asystolische Anfälle.

19. Reuber M., Howlett S., Khan A., Grunewald R.A. Non-epileptic seizures and other functional neurological symptoms: predisposing, precipitating, and perpetuating factors. *Psychosomatics* 2007; 48 (3): 230-238.

20. Ribai P., Tugendhaft P., Legros B. Usefulness of prolonged video-EEG monitoring and provocative procedure with saline injection for the diagnosis of non epileptic seizures of psychogenic origin. *J. Neurol.* 2006; 253 (3): 328-332.

21. Zaidi A., Crampton S., Clough P., Fitzpatrick A., Scheepers B. Head-up tilting is a useful provocative test for psychogenic non-epileptic seizures. *Seizure* 1999; 8 (6): 353-355.

22. LaFrance W.C., Jr. Psychogenic nonepileptic seizures. *Curr. Opin. Neurol.* 2008; 21 (2): 195-201.

23. Oliva M., Pattison C., Carino J., Roten A., Matkovic Z., O'Brien T.J. The diagnostic value of oral lacerations and incontinence during convulsive "seizures". *Epilepsia* 2008; 49 (6): 962-967.

24. Van Dijk N., Boer K.R., Colman N., Bakker A., Stam J., van Grieken

J.J., et al. High diagnostic yield and accuracy of history, physical examination, and ECG in patients with transient loss of consciousness in FAST: the Fainting Assessment study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008; 19 (1): 48-55.

25. Petersen M.E., Williams T.R., Sutton R. Psychogenic syncope diagnosed by prolonged head-up tilt testing. *Qjm.* 1995; 88 (3): 209-213.

26. Zeman A., Douglas N., Aylward R. Lesson of the week: Narcolepsy mistaken for epilepsy. *Bmj.* 2001; 322 (7280): 216-218.

27. Macleod S., Ferrie C., Zuberi S.M. Symptoms of narcolepsy in children misinterpreted as epilepsy. *Epileptic Disord.* 2005; 7 (1): 13-17.

28. Overeem S., Mignot E., van Dijk J.G., Lammers G.J. Narcolepsy: clinical features, new pathophysiologic insights, and future perspectives. *J. Clin. Neurophysiol.* 2001; 18 (2): 78-105.

29. Stevens D.L., Matthews W.B. Cryptogenic drop attacks: an affliction of women. *Br. Med. J.* 1973; 1 (5851): 439-442.

30. Diener H.C., Weimar C. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart, Thieme Verlag; 2012.

31. Westby M., Bullock I., Cooper P.N., Davis S. Transient loss of consciousness-initial assessment, diagnosis, and specialist referral: summary of NICE guidance. *Bmj.* 2010; 341: c4457. Epub 2010/09/04.

Submitted 6.06.2013

UDC 613.84:614.23:616-053.2(477.74)

J. B. Lowe¹, N. L. Aryayev², T. V. Kuzmenko²

PREVALENCE AND ATTITUDES TO TOBACCO USE AND CONTROL AMONG PEDIATRICIANS IN THE ODESA REGION

¹ University of Sunshine Coast, Sippy Downs, Queensland, Australia,

² The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

УДК 613.84:614.23:616-053.2(477.74)

Дж. Б. Лоу¹, Н. Л. Аряев², Т. В. Кузьменко²

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ОТНОШЕНИЕ К ТАБАКОКУРЕНИЮ И ЕГО КОНТРОЛЬ СРЕДИ
ВРАЧЕЙ-ПЕДИАТРОВ ОДЕССКОГО РЕГИОНА

¹ Университет Саншайн-Коста, Квинслэнд, Австралия,

² Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Целью исследования было изучение распространенности табакокурения среди врачей Одесского региона (Украина) с различным стажем и содержанием профессиональной деятельности, а также оценка их профилактической работы по прекращению табакокурения. Врачи, особенно педиатры, в значительной степени могут способствовать борьбе против табакокурения.



Для анонимного анкетирования со стандартными вопросами, рекомендованными ВОЗ, из общего числа врачей Одесского региона были отобраны 150 врачей — 40 педиатров, 40 семейных врачей и 70 врачей-интернов.

Распространенность табакокурения среди опрошенных респондентов недопустимо высокая для представителей медицинской профессии: 32,5 % педиатров, 37,5 % семейных врачей и 50,0% врачей-интернов, преимущественно мужчин. Только менее половины респондентов задумывались о преимуществах прекращения курения и серьезно пытались отказаться от этой вредной привычки. Число курильщиков, которые считают, что врач не должен курить в силу своей профессиональной деятельности довольно низкий (58,6 % педиатров, 57,5 % семейных врачей и 27,1 % врачей-интернов). Врачи-интерны менее часто спрашивают своих пациентов о табакокурении (52,5 % врачей-интернов по сравнению с 80,0 % педиатров и 72,5 % семейных врачей) и записывают эту информацию в медицинскую документацию (45,0 % врачей-интернов по сравнению с 65,0 % педиатров и 70,0 % семейных врачей). Педиатры чаще всего дают совет бросить курить каждому, кто курит, тратят более 5 мин на рекомендации по прекращению табакокурения (37,5 %) и объясняют подробно риск, связанный с табакокурением (67,5 %).

Согласно интегративной балльной шкале, наиболее активными в противодействии табакокурению среди опрошенных респондентов, были педиатры. Неотложным шагом в профилактике и борьбе с табакокурением является доработка учебных программ дипломного и последипломного обучения в высших медицинских учебных заведениях Украины и совершенствование алгоритма консультаций врачей различных специальностей по проблеме никотиновой зависимости.

Ключевые слова: распространение табакокурения, борьба против табакокурения.

UDC 613.84:614.23:616-053.2(477.74)

J. B. Lowe¹, M. L. Aryayev², T. V. Kuzmenko²

PREVALENCE AND ATTITUDES TO TOBACCO USE AND CONTROL AMONG PEDIATRICIANS IN THE ODESSA REGION

¹ *University of Sunshine Coast, Sippy Downs, Queensland, Australia,*

² *The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

The **aim** of the study is to determine differences among physicians of various specialities in prevalence of tobacco use and recommendation to their patients in Odessa region (Ukraine). Physicians, especially pediatricians can greatly contribute to tobacco control.

Materials and methods. A sample of represents (40 pediatricians, 40 family doctors and 70 interns), n=150 were selected from the entire number of doctors of the Odessa region. Physicians were asked to respond to standard questions recommended by WHO regarding their own tobacco use and recommendation made to their patients.

The percentage of smokers among the surveyed respondents is unacceptably high for healthcare professionals: 32.5% among pediatricians, 37.5% among family doctors and 50.0% among interns. The majority of smokers were males. Only less than half of smokers had thought about benefits of quitting smoking and seriously attempted to give up smoking. The percentage of smokers who believe that the physician should not smoke due to their professional status is low (58.6% pediatricians, 57.5% family doctors and 27.1% interns). Interns least frequently ask their patients about smoking (52.5% vs 80.0% of pediatricians and 72.5% of family doctors) and write this information in patient records (45.0% vs 65.0% of pediatricians and 70.0% of family doctors). Pediatricians more frequently advise every smoker to quit smoking, spend more than 5 minutes on recommendations (37.5%) and explain in detail the smoking-related risks (67.5%).

Results. Overall, all groups of physicians do a poor job of providing help for their patients to quit smoking. According to the integrated point-based scale, the most active opponents of tobacco use among the respondents were pediatricians. Tobacco control measures need to be promoted in Medical Universities. Smoking of cigarettes by physicians is still higher than what is should be for Health care professionals. Professional physician groups need to encourage their member to quit smoking.

Key words: spread of tobacco smoking, tobacco control.

Nicotine is one of the most potent poisons of plant origin capable of causing psychological and physical addiction in all humans especially children. Tobacco use is directly responsible for development of many diseases, in particular, cancer, cardiovascular diseases, sudden infant death syndrome in children [1; 2; 4]. The studies by Henningfield and Benowitz [3; 5] showed that nicotine develops physical addiction of a greater degree than caffeine

and marijuana, although lesser than alcohol, cocaine, and heroin. Despite the information that proves how harmful this habit is, tobacco use is rapidly penetrating into the child and adolescent population [9].

The acuteness and high medico-social importance of this problem necessitated adoption of national programs aimed at improvement of public health and intensification of tobacco control [7].

Physicians, especially pediatricians can greatly contribute to tobacco control among children and the youth thanks to their special knowledge, regular contacts and authority among the public.

Healthcare professionals' tobacco control efforts must include detection of tobacco usage by motivating and encouraging smokers to quit and youth not to start smoking.

In this respect, the study of tobacco use prevalence among



physicians becomes of special interest, because they are traditionally viewed as a "model group" for the rest of people in terms of formation of healthy lifestyle [10]. In many developed countries of the world, active quitting of smoking among physicians preceded the reduction of tobacco use among the general population [5; 9]. This is no different for the Ukraine.

According to data by A. Robert et al. (2006), deficiencies in tobacco control efforts among healthcare providers in the course of their professional activities were discovered in Russia [12]. It was shown that although between 64% and 87% of physicians have always or often asked patients about their smoking status and want them to quit smoking, less than 2% of practitioners were advising on the period needed to quit smoking or suggesting nicotine-replacement therapy. 60.6% of physicians offered patients their support, but only 23.9% of them have knowledge of quitting methods and 18.9% of physicians are aware of the signs of abstinence syndrome. In Finland, only 49% of respondents believe that physicians must serve as an example of non-smoking [13].

According to statistical data (2003), smoking in Ukraine is prevalent among 38% to 45% of men and among 8.5% to 15% of women. A study (2004) has revealed the particularities of primary care physicians' attitude to smoking in several region administrative centers of central and eastern Ukraine, and showed high prevalence of smoking among physicians (57.4% of male physicians and 15.3% of female physicians are smokers). It was established that a physician's status as smoker with nicotine addiction represents the decisive factor in his attitude to

smoking and personal influence on smoking patients. Smoking physicians are far less interested whether their patients smoke and do not often recommend them to quit smoking [8].

This study expands on the previous study [8] to investigate the prevalence of smoking among physicians in the Odessa region investigating various length of work experience and areas of professional activity, and to evaluate their efforts in cessation of tobacco use. Our hypothesis is that physicians of different specialties may differently ask their patients about tobacco use and make different efforts to help them quit smoking cigarettes.

Study Objectives

1. Determining the prevalence of tobacco use and smoking status among pediatricians, family doctors and interns.

2. Detecting differences among these physicians of various specialties, their knowledge of tobacco use problem.

3. Determining differences among physicians of various specialties in how they counsel their patients on tobacco use and the meaning of their professional recommendations.

Materials and methods

150 doctors were chosen from entire number of doctors of the Odessa region for anonymous questioning: 40 pediatricians, 40 family doctors, 70 interns were conducted through personal interviews. These specialties were selected as they represented a diverse group of physicians treating different groups in the community.

The questionnaire form was based on the standard questions recommended by WHO and the Center for Disease Control [11]. The questionnaire included 66 questions covering the following

areas: personal information (age, education, place of residence, site of practice, income, health); tobacco use by respondents (frequency and duration of smoking, attempts to quit); physician's knowledge about tobacco-related diseases; physician's efforts at reduction or cessation of tobacco use among patients; physician's attitude to prevention of tobacco use in general; physician's beliefs about prevention of smoking habit among children and the youth. In 33 questionnaires respondents didn't provide information on their personal income, the income of their family, the physical data, religious beliefs.

The data was processed using Statistica software and Excel's statistical component. The standard methods of descriptive statistics (calculations of average and standard deviations, rank statistics) and value criteria (Student's t-criterion, chi-square) were used.

Survey Results

The general characteristics of survey respondents are presented in table 1. The age of pediatricians and family doctors was comparable in the young age interval, with physicians under 35 accounting for slightly over one-third. Physicians aged over 60 were more often registered among pediatricians than family doctors. All interns were from the young group (under 35). Breakdown of respondents by sex was different in different groups: female practitioners accounted for 77.5% of pediatricians, 50.0% of family doctors, and 74.3% of interns. The majority of pediatricians and family doctors had work experience exceeding 10 years. 70.0% of respondent pediatricians and 64.2% of interns worked at inpatient institutions; 69.5% of family doctors practiced at polyclin-



Table 1

General Characteristics of Survey Respondents, %

Sign	Speciality		
	Pediatricians	Family doctors	Interns
Age			
< 35	35.0	37.5	100.0
35–60	37.5	47.5	0.0
> 60	27.5	15.0	0.0
Sex			
Males	22.5	50.0	25.7
Females	77.5	50.0	74.3
Length of work experience			
< 2 years	0.0	0.0	100.0
2–10 years	41.5	42.5	0.0
> 10 years	58.5	57.5	0.0
Site of practice			
Inpatient institution	70.0	30.5	64.2
Polyclinic	30.0	69.5	35.8
Qualification			
II category	19.0	20.0	0.0
I category	21.0	23.0	0.0
Higher category	60.0	57.0	0.0

ics. The majority of pediatricians (60.0%) and family doctors (57.0%) had the higher qualification category.

Particularities of survey respondents' smoking status are shown in table 2. High prevalence of smoking among physicians with predominantly physical addiction is worth noting.

The majority of smoking respondents were interns (50.0%) comparing to family doctors (37.5%) and pediatricians (32.5%) ($p < 0.05$). Males account for the substantial majority of family doctors (72.9%) and pediatricians (70.0%) compared to females. Among interns there were no significant difference between men (52.9%) and women (47.1%). Less than a third of all smoking physicians thought about the benefits of quitting this habit or seriously tried to quit smoking. The

Table 2

Smoking Status of Survey Respondents, % (95% CI)

Respondents	Pediatricians	Family doctors	Interns
Percentage of smokers	32.5 (17.98–47.01)	37.5 (22.49–52.50)	50.0* (34.5–65.49)
— males only	70.0* (55.79–84.20)	72.9* (62.59–83.40)	52.9 (42.17–65.52)
— females only	30.0 (15.79–44.20)	27.2 (16.59–37.40)	47.1 (35.30–58.69)
Psychological tobacco addiction	27.2 (16.59–37.40)	34.3 (23.08–45.31)	42.5* (27.18–57.81)
Physical tobacco addiction	72.9 (62.59–83.40)	65.7 (54.57–76.82)	57.5 (42.18–72.81)
Thought about the benefits of quitting smoking	40.0* (24.81–55.18)	37.5* (22.49–52.50)	22.5 (9.55–35.44)
Seriously tried to quit smoking	42.5* (27.18–57.81)	35.0* (20.21–49.78)	20.0 (10.62–29.37)
Believe that the physician should not smoke	58.6* (47.03–70.10)	57.5* (42.18–72.81)	27.1 (16.5–37.4)

Note. In table 2–6: * — variables $p < 0.05$.

belief that the physician should not smoke in principle was not sufficiently expressed, especially among interns (27.1%).

Analysis of the physicians' knowledge about tobacco-related diseases (table 3) has shown that pediatricians (72.9%) and family doctors (82.9%) have the highest. It sometimes wrong knowledge of information about smoking-related risks: 8.6% of family doctors and 10.0% of pediatricians could not answer this question. At the same time, full knowledge of risks to which smokers are exposed was not often found in interns (52.9%). In

addition, 20.0% of interns could not answer the question about smoking-related risks. Full knowledge assumed full the respondent's answer to the question on the risk for a smoker, with the indication of the development of possible cardiovascular, lung disease and cancer, the threat of increased mortality and disturbance of reproductive function in women smokers, pathology of pregnancy and childbirth, increase of perinatal mortality.

The differences among physicians of various specialties in counseling their patients are shown in table 4.

Table 3

Awareness of Physicians of Various Specialties about Smoking-related Risks, % (95% CI)

Group	Full knowledge	Partial knowledge	Could not answer
Pediatricians	72.9* (62.59–83.40)	15.7 (7.41–24.58)	10.0 (0.70–19.29)
Family doctors	82.9* (74.01–91.68)	12.5 (2.25–22.74)	8.6 (1.96–15.03)
Interns	52.9* (42.17–65.52)	27.5 (13.66–41.33)	20.0 (10.62–29.37)



Table 4

**Differences among Physicians of Various Specialties
in Counseling Their Patients, % (95% CI)**

Respondents	Pediatricians	Family doctors	Interns
Ask about smoking	80.0* (67.60–92.39)	72.5* (58.76–86.33)	52.5 (37.02–67.97)
Record smoking information in patient records	65.0* (50.29–79.78)	70.0* (59.26–80.73)	45.0 (29.58–60.41)
Advise every smoker to quit smoking	47.1* (35.30–58.69)	45.7* (34.04–57.37)	20.0 (10.62–29.37)
Spend 1–2 minutes on promoting the benefits of nonsmoking	22.5 (9.55–35.44)	57.5* (42.18–72.81)	58.6* (47.03–70.10)
Spend 3–5 minutes on promoting the benefits of nonsmoking	40.0 (24.81–55.18)	30.0 (15.79–44.20)	27.1 (16.59–37.40)
Spend > 5 minutes on promoting the benefits of nonsmoking	37.5* (22.49–52.50)	12.5 (2.25–22.74)	14.3 (5.87–22.12)

Interns least frequently ask their patients about smoking (52.5% vs 80.0% of pediatricians and 72.5% of family doctors) and write down this information in patient records (45.0% vs 65.0% of pediatricians and 70.0% of family doctors). Pediatricians more frequently advise every smoker to quit smoking and spend more than 5 minutes on recommendations than family doctors and interns.

Respondents' recommendations concerning methods of ceasing tobacco use are shown in table 5.

Pediatricians are most likely to explain in detail the smoking-related risks (67.5%); a sole advice to quit smoking is heard most often from interns (40.0%); family doctors are the ones who provide their patients with materials on smoking hazards the most often (27.5%). Respondents of various specialties seldom (without statistical variations) set the date when a patient should quit smoking; send the patient to see a specialist; prescribe nicotine-substituting medications, and set special days for controlling tobacco cessation.

Respondents' attitude towards effectiveness and limitations of tobacco control is shown in table 6.

Far from all physicians, especially interns, consider counseling a sufficiently efficient instrument. At the same time, the majority of physicians (58.6% of pediatricians, 57.1% of family doctors, and 55.0% of interns) believe that all patients are honest and open with them as far as their smoking habit is concerned. A large number of healthcare professionals, especially pediatricians, believe that patients are insufficiently aware of smoking-related hazards. According to family doctors, providing counseling represents a sub-

stantial obstacle in tobacco control sphere. Interns believe that counseling takes too much time.

Activity of physicians of various specialties in tobacco control sphere was evaluated on ag-

gregate according to our own-developed scale (table 7). Activity was considered high if the score was 7–8 points, low if the score was 5–6 points, and unsatisfactory for the score of 1–4 points. The activity scale includ-

Table 5

**Respondents' Recommendations
Concerning Methods of Ceasing Tobacco Use, % (95% CI)**

Respondents	Pediatricians	Family doctors	Interns
Explain in detail the smoking-related risks	67.5* (52.98–82.01)	40.0 (24.81–55.18)	35.7 (24.47–46.92)
Give a sole advice to quit smoking	35.7 (24.47–46.92)	27.5 (13.66–41.33)	40.0* (24.81–55.18)
Set the date when a patient should quit smoking	5.0 (1.75–11.75)	1.4 (1.35–4.15)	0.0 (0–0)
Provide the patient with relevant materials	12.5 (2.25–22.74)	27.5* (13.66–41.33)	11.4 (3.95–18.84)
Send the patient to see a specialist	2.5 (2.33–7.33)	4.3 (0.46–9.02)	2.5 (2.33–7.33)
Prescribe nicotine-substituting medications	7.5 (0.4–16.4)	10.0 (0.70–19.29)	7.1 (1.01–12.97)
Set special days for controlling tobacco cessation	5.0 (1.75–11.75)	2.9 (0.99–6.99)	1.4 (1.35–4.15)



Respondents' Attitude Towards Effectiveness and Limitations of Tobacco Control, % (95% CI)

Respondents	Pediatricians	Family doctors	Interns
Consider counseling an efficient instrument	45.0* (29.58–60.41)	45.7* (34.04–57.37)	22.5 (9.55–35.44)
Regard conversations as open and trusting	58.6 (47.03–70.10)	57.1 (39.21–62.71)	55.0 (39.58–70.41)
Believe that patients are insufficiently aware of smoking-related hazards	70.0* (59.26–80.73)	65.0* (50.21–79.78)	47.1 (35.30–58.69)
Believe that counseling takes too much time	25.0 (11.58–38.41)	31.4 (20.54–42.29)	52.5* (37.02–67.97)
See the problem in giving up counseling	27.5 (13.66–41.33)	65.7* (54.57–76.82)	44.3 (32.37–55.62)

Table 6

icians, 57.5% of family doctors, and 72.8% of interns) practice in clinics where on-premise smoking is prohibited.

Discussion of Survey Results

For the first time, this study provides the analysis of tobacco use prevalence among pediatricians and other speciality groups of physicians in the Odessa region and their counseling efforts aimed at prevention and control of tobacco use among adult patients, children and the youth.

The survey has revealed an unexpectedly high prevalence of smoking among healthcare practitioners: almost one-third of surveyed pediatricians and family doctors and half of interns were smokers, with the majority of them being males. Unfortunately, only less than half of the pediatricians, family doctors, and interns have thought about the benefits of quitting smoking and seriously attempted to give up this bad habit. The percentage of smokers who believe that the physician should not smoke due to his professional status is unacceptably low (especially among interns).

The survey data proves the unacceptably frequent disregard of bioethical principles of healthy lifestyle, professional deontological norms and cultural standards, which to a certain degree can be explained by respondents' (especially interns') incomplete awareness of smoking-related risks.

The differences between physician groups in terms of the counseling efforts were established. As a rule, pediatricians more frequently ask their patients about tobacco use, give advice to quit smoking, and spend the most time on promoting the benefits of nonsmoking. Comparing to other physicians,

Tobacco Control Activity, %

Activity criteria	Physicians	0	1	2
1. Own nicotine addiction: physical (0), psychological (1), none (2)	Pediatricians	20.0	12.5	67.5
	Family doctors	28.0	9.5	62.5
	Interns	27.0	23.0	50.0
2. Knowledge about tobacco use problem: insufficient (0), average (1), full (2)	Pediatricians	7.5	20.0	72.5
	Family doctors	14.0	57.0	29.0
	Interns	52.0	11.0	37.0
3. Length of counseling: none or incomplete (0), 3–5 minutes (1), more than 5 minutes (2)	Pediatricians	22.5	40.0	37.5
	Family doctors	12.5	30.0	57.5
	Interns	58.6	27.1	14.3
4. Supportiveness of tobacco control measures: unsupportive (0), partially supportive (1), fully supportive (2)	Pediatricians	16.0	37.5	46.5
	Family doctors	14.2	51.2	34.6
	Interns	24.7	62.8	12.5

Table 7

ed information about knowledge of tobacco use problem, quality of counseling, supportiveness of legislative tobacco control measures, own nicotine addiction (physical and psychological). Physical addiction — neurotransmitting addiction, based on the action of nicotine on the nerve cells like acetylcholine and bringing them into the excited state. Psychological addiction — hunting for an exciting action of nicotine; smoking as a way to fill the semantic pause in communication; the desire of the adolescent to be an adult.

According to the integrated point-based scale, the most active among the comparison groups were pediatricians with (7.2±0.3) points compared to (5.6±0.3) point activity in family doctors and (3.2±0.6) points scored by interns. The greater score achieved by pediatricians appears to stem — from the least frequently-occurring own nicotine addiction, the greatest knowledge about tobacco use problem, and the greatest supportiveness of tobacco control measures. The majority of respondents (80.0% of pediatri-



family doctors most frequently record tobacco use information in patient's records. Overall, the quantitative characteristics of the patient counseling on tobacco use, especially by interns, prove the existence of flaws in this area. Perhaps for many physicians, these flaws stem from own nicotine addiction, insufficient professional experience, or gaps in graduate and postgraduate training on this problem. The survey results agree with the data by certain foreign studies showing that only between 43% and 50% of physicians give advice to quit smoking [9; 10]. The survey conducted at 122 medical colleges and universities in the United States has revealed that the number of academic hours allocated to train students on prevention of tobacco use is insufficient, and the students' awareness of this important problem is unsatisfactory [6]. In the meantime, in order to convince a patient to quit smoking one short (3–5 minutes) counseling session should be sufficient if the physician is quite clear in his advices and recommendations. If the physician will ask a teenager about his smoking in a rational, friendly and professional manner, there is a higher probability that he will get a truthful answer [14].

Our survey has revealed the insufficiency of efforts aimed at implementation of tobacco control methods. Pediatricians (67.5% of respondents) are the ones who explain the smoking-related risk in the greatest detail, because their job involves perinatal aspects and is aimed at explaining the use of tobacco on the health of the fetus and mother. The insufficiency of knowledge in this area is proved by the more than threefold increase of the smoking prevalence among Ukrainian women during the past 10 years.

Only a small number of respondents (12.5% of pediatricians, 27.5% of family doctors, and 11.4% of interns) provide their patients with materials demonstrating smoking-related hazards. For comparison: 57% of British physicians provide anti-smoking materials as leaflets, and 4% of them even provide video materials [12].

The majority of respondents practice at medical institutions where on-premise smoking is prohibited. The surveyed respondents' support the ban on smoking in public places and especially in medical institutions, although sometimes partial only. This is an important step toward improvement of public health and smoke free faculties.

When making comparative evaluations of physicians' activity in tobacco control, we considered it important to use a point-based scale which incorporated data on the physicians' personal smoking behavior, their knowledge about the risks of tobacco use, the quality of counseling and supportiveness of legislative tobacco control measures. According to the integrated point-based scale, the most active opponents of tobacco use among the respondents were pediatricians.

A conclusion may be drawn that active stance of a physician free from smoking and possessing the entire sum of the necessary knowledge, skills, and training in tobacco control and prevention of smoking plays a substantial role in the formation of bioethical model of health in Ukraine [15].

Conclusions

1. The prevalence of tobacco use among the surveyed respondents in the Odessa region must be considered unacceptably high for healthcare profes-

sionals. The majority of smoking respondents are men.

2. The level of knowledge of the problems of epidemiology, tobacco control and prevention of smoking among physicians of various specialties in the Odessa region cannot be considered sufficient for implementation of the healthy lifestyle concept.

3. The counseling of patients on tobacco use and the methods of assistance in stop smoking must continuously improve taking into account specifics of physician's professional activities and the latest achievements of medical and bioethical science and practice.

4. Revision of graduate and postgraduate education programs at Ukrainian medical universities needs to be improved. The algorithm used by physicians of various specialties when counseling patients on nicotine addiction problem represents an indispensable measure of tobacco control and prevention of smoking that need to be promoted in Medical Universities.

REFERENCES

1. Aryayev N., Bredeleva N., Tyutyunovich A. Age, Sex and Season Distribution in SIDS Cases in Odessa (Ukraine) 1991, 1992, 1993. *Europ. J. of Ped.* 1995; 154, Suppl. 1 (5): 7.
2. Aryayev N., Zaporozhan V., Bredeleva N. Prenatal Risk Factors, Associated with SIDS in Odessa (Ukraine). *Pren. and Neon. Med.* 1996; 1, Suppl. 1: 293.
3. Benowitz N.L. Pharmacology of nicotine: addiction, smoking-induced disease, and therapeutics. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2009; 49: 57-71.
4. Einspeiler C., Kahn A., Aryayev N. et al. ECAS. Report on Coordinated Case-Control Studies to Determine Ways of Reducing SIDS Rates in Europe. Norway, Bergen, 1996. 82 p.
5. Henningfield J.E. Tobacco dependence treatment: scientific challenges; public health opportunities. *Tob. Control.* 2000; 9, Suppl. 1: 3-10.
6. Hyder Ferry L., Grissino L.M., Sieler Runfola P. Research of Medical



School students knowledge level about smoke. *Brown Univ. Dig. Addict. Theory and Appl.* 2000; 19 (4): 4-5.

7. On the Measures of Controlling and Reducing Tobacco Use and its Harmful Effect on Public Health : Law of Ukraine of 22.09.2005 N 2899-IV [Pro zakhody shchodo poperedzhennya ta zmeshennya vzhyvannya tyutyunovykh vyrobiv i ikh shkidlyvogo vplyvu na zdorov'a naselennya : Zakon Ukrainy vid 22.09.2005 N 2899-IV]. <http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/2899-iv>

8. Lowe J., Squier C., Hesli V. et al. Tobacco use, cessation advice to patients and attitudes to tobacco control among physicians in Ukraine. *European Journal of Cancer Prevention* 2006; 15: 458-463.

9. McEven A., Akotia N., West R. General practitioners' views on the English national smoking cessation guidelines. *Addiction* 2001; 96 (7): 997-1000.

10. McEven A., West R. Smoking cessation activities by general practitioners and practice nurses. *Tobacco Control* 2001; 10 (1): 27-32.

11. Pirs J. <http://factsheets.org/en/prevalence.shtml>, 2005.

12. Schnoll Robert A., Engstrom Paul F., Somasundaram Subramanian Smoking Cessation Counseling by Russian Oncologists: Opportunities for Intervention in the Russian Federation. *International Journal of Behavioral Medicine* 2006; 13 (1): 8-15.

13. Sandstrom P., Korhonen T., Mannonen P. et al. On behalf of the Working Group of International Quit and Win 1998. Helsinki National Public Health Institute (KTL) B5/2001. 3 p.

14. Ward M.M., Doebbeling B.N., Vaughn T.E. et al. Effectiveness of a nationally implemented smoking cessation guideline on provider and patient practices. *Preventive Medicine* 2003; 36: 265-271.

15. Zaporozhan V.M., Aryayev M.L. Bioethics : textbook. Odesa : The Odesa State Medical University, 2008. 288 p. (Series "Medical Student's Library").

Submitted 28.05.2013

УДК 616.61-0.53.2-08

О. В. Зубаренко, Т. В. Стоєва

КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНІ ПРЕДИКТОРИ ПРОГРЕСУВАННЯ ПРИ ДИСМЕТАБОЛІЧНИХ НЕФРОПАТІЯХ У ДІТЕЙ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.61-0.53.2-08

А. В. Зубаренко, Т. В. Стоєва

КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПРИ ДИСМЕТАБОЛИЧЕСКИХ НЕФРОПАТИЯХ У ДЕТЕЙ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

В структуре заболеваний мочевой системы у детей наблюдается рост обменных нефропатий с активным камнеобразованием. Особенно остро встает проблема у детей подросткового и раннего возраста. Выявляются неблагоприятные тенденции рецидивного нефролитиаза и высокая частота осложнений.

В работе проведена оценка значимости отдельных предикторов развития и прогрессирования обменной нефропатии у детей. На основании комплексного математического анализа доказана сопряженность патогенетических механизмов при дисметаболической нефропатии и мочекаменной болезни, выявлены предикторы развития, созданы модели прогноза течения обменных нефропатий, что позволяет оптимизировать тактику ведения пациентов для предотвращения эволюции метаболических расстройств.

Ключевые слова: дети, дисметаболическая нефропатия, мочекаменная болезнь, предикторы.

UDC 616.61-0.53.2-08

O. V. Zubarenko, T. V. Stoyeva

CLINICAL AND ANAMNESIS PROGRESSION PREDICTORS AT DYSMETABOLIC NEPHROPATHY IN CHILDREN

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Introduction. Increase of dysmetabolic nephropathy rate with active stone formation is in structure of the urinary system diseases in children. As a result of metabolic processes imbalance under the influence of endogenous complex and exogenous factors, there is a progression of renal metabolic disturbances from crystalluria till nephrolithiasis.

Aim of the research was identifying the importance of the most typical and common for nephrolithiasis and dysmetabolic nephropathy clinical and anamnesis predictors with analysis of their role in the progression of metabolic disturbances and the development of predictive models.

Methods and subjects. The research was carried out with participation of 300 patients with diagnosed nephrolithiasis and dysmetabolic nephropathy at the age 3–25 years.

Results. There had been analyzed 78 factors. After mathematical analysis it was marked out 15 key predictors, including the availability of associated disease (respiratory, digestive and urinary systems, allergic disease), history data about repeated antibiotic therapy courses, burden heredity in diseases of the urinary pathology and metabolic disorders, disorders of intestinal biocenosis, peculiarity of diet and drinking regime.



The result of multinomial analysis confirms the unity of the pathogenic mechanisms in various stages of dysmetabolic nephropathy progression: from dysmetabolic nephropathy to nephrolithiasis.

Selfdescriptiveness combinations of symptoms, which are important for the progression of renal dysmetabolic processes, had been found with logistic regression method.

Conclusion. The predictive models of metabolic nephropathy were modelled. The presence of certain predictors' combinations allows formulating conclusions about the evolution of dysmetabolic nephropathy.

Key words: children, dysmetabolic nephropathy, nephrolithiasis, predictors.

Вступ

Сучасний спектр нефрологічної патології у дитячому віці вирізняється збільшенням захворювань, в основі яких лежать обмінні розлади. Провідне місце серед цих станів посідають дисметаболическі нефропатії (ДМН), що сьогодні характеризуються неухильним зростанням рівня захворюваності у дитячій популяції [1; 3]. У результаті розбалансування метаболічних процесів, під впливом комплексу ендогенних та екзогенних факторів, відбувається прогресування ренальних обмінних порушень від кристалурій до сечокам'яної хвороби (СКХ).

За даними вітчизняних і закордонних авторів, нині визнається несприятлива тенденція до зростання частоти нефролітіазу у дітей, частішають випадки захворювання навіть у ранньому віці [2–4]. Втім, необхідно констатувати, що об'єктами досліджень переважно є питання лікувальної тактики СКХ, тобто крайньої фази обмінної нефропатії, натомість проблемам профілактики прогресування на основі аналізу та моделювання прогнозу приділяється недостатньо уваги [5]. Тому вивчення ДМН в аспекті ранньої доклінічної діагностики СКХ доцільне щодо розробки відповідних вчасних лікувально-профілактичних заходів.

З урахуванням означеного, **метою** роботи було визначено вивчення значущості найбільш типових загальних для СКХ і

ДМН клініко-анамнестичних предикторів з аналізом їхньої ролі у прогресуванні дисметаболических процесів і розробку прогностичних моделей перебігу задля оптимізації стратегії ведення пацієнтів.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено за участі 300 пацієнтів, серед яких з діагнозом ДМН було обстежено 200 хворих віком від 3 до 18 років, з діагнозом СКХ — 100 хворих віком від 11 до 25 років.

Вивчали клініко-анамнестичні та лабораторно-інструментальні дані (у тому числі особливості способу життя та харчування, результати біохімічного дослідження крові та сечі, визначення рівня загального IgE крові, бактеріологічне дослідження, параметри УЗД сечової системи і травного тракту) — усього 78 пунктів. Результати клініко-анамнестичних даних підлягали попередньому факторному аналізу для вирішення найбільш значущих ознак, що характеризують ДМН.

Для оцінки вагомості кожної з обраних ознак застосовували методи кореляційного та регресійного аналізу. Парціальний вклад окремих предикторів у загальну прогностичну модель визначався величиною коефіцієнта Вальда, а також значенням стандартизованих бета-коефіцієнтів. За допомогою поліноміальної регресії проводили порівняння значущих ознак для виявлення спряженості патофізіологіч-

них процесів при ДМН і СКХ. Методом логістичної регресії вивчали інформативність комбінацій ознак, що визначені як найбільш вагомими у прогресуванні ренальних дисметаболических процесів.

Для математичної обробки отриманих результатів використовували пакети програм статистичного аналізу.

Результати дослідження та їх обговорення

Потенційні предиктори ДМН склалися з ознак, які представлені у табл. 1. Результати регресійного аналізу, проведеного окремо при ДМН і СКХ, демонстрували інформативність даних ознак. При ДМН вагомими виявлялися такі: повторні курси антибіотикотерапії в анамнезі (Wald=8,63), обтяжена спадковість (Wald=5,23), порушення кишкового біоценозу (Wald=5,03); при СКХ поряд із мікроекологічними кишковими розладами (Wald=13,80) та спадковою обтяженістю (Wald=8,37) важливими ознаками були супровідна патологія сечової системи (Wald=11,47), а також зниження добового діурезу (Wald=8,51).

Незважаючи на певний інтерес, отримані дані щодо значущості факторних ознак окремо при ДМН і СКХ не дозволяють остаточно визначитися з їхньою роллю у процесах еволюції обмінних ренальних розладів, тобто оцінити їх внесок у прогресування літогенного метаболізму. Тому для з'ясування вагомості обраних ознак в аспекті послідовних фаз об-



Таблиця 1

**Результати поліноміального регресійного аналізу
з визначення предикторів розвитку
при дисметаболичній нефропатії та сечокам'яній хворобі**

Ознака		Spearman's Correlation Coefficient Sig. (2-tailed)	
		ДМН	СКХ
Вік	coef	-0,022	0,488**
	sig	0,734	0,000
Стать	coef	-0,101	0,142
	sig	0,117	0,240
Респіраторна патологія в анамнезі	coef	0,115	-0,130
	sig	0,073	0,285
Повторні курси антибактеріальної терапії	coef	0,198**	0,271*
	sig	0,002	0,023
Супровідна алергопатологія	coef	0,158*	0,012
	sig	0,014	0,919
Супровідна патологія травної системи	coef	0,234**	0,441**
	sig	0,000	0,000
Ознаки недиференційованої дисплазії сполучної тканини	coef	0,184**	0,181
	sig	0,004	0,134
Супровідна патологія органів сечовивідної системи	coef	0,226**	0,575**
	sig	0,000	0,000
Обтяжена спадковість за захворюваннями сечової системи	coef	0,248**	0,533**
	sig	0,000	0,000
Обтяжена спадковість за захворюваннями обміну	coef	0,226**	0,547**
	sig	0,000	0,000
Патологія вагітності у матері	coef	0,155*	0,143
	sig	0,016	0,239
Нераціональне харчування	coef	0,188**	0,654**
	sig	0,003	0,000
Неадекватний питний режим	coef	0,394**	0,767**
	sig	0,000	0,000
Зниження добового діурезу	coef	0,180**	0,577**
	sig	0,005	0,000
Порушення кишкового біоценозу	coef	0,462**	0,825**
	sig	0,000	0,000

Примітка. * — кореляція значуща на рівні $p < 0,05$; ** — кореляція значуща на рівні $p < 0,01$.

мінної нефропатії було проведено аналіз значущості та взаємозв'язків факторів у розвитку ДМН і СКХ за допомогою поліноміального регресії (див. табл. 1).

Як видно з наведених у табл. 1 даних, ознаки, що підлягали аналізу, виявили істотну значущість у різних фазах дисметаболических процесів. При цьому важливим є визначення їхньої цінності у межах

конкретного предиктора. Так, одним із факторів, який мав істотну різницю в групі ДМН і СКХ, був вік дітей. Отриманий коефіцієнт кореляції значно збільшувався при СКХ. Цілоком зрозуміло, що для утворення конкремента в умовах літогенного метаболізму потрібний певний час. У дітей з довготривалим перебігом обмінних нефропатій ризик каменеутворення зростає, а коефіці-

єнт сягає 0,488 ($p < 0,01$). Слід зазначити, що вікові особливості тісно пов'язані не лише з тривалістю дисметаболических зрушень, але й суттєво впливають на інші предиктори.

Гендерні особливості не продемонстрували сильного кореляційного зв'язку, втім, показник «стать пацієнта» мав більш високе значення при СКХ. Означене збігається із клінічними спостереженнями: при ДМН суттєвої різниці між пацієнтами за гендерним складом не спостерігається, а при СКХ виявляється збільшення питомої ваги пацієнтів чоловічої статі ($p < 0,01$).

Аналіз наступних ознак показав, що анамнестичні дані щодо повторних респіраторних захворювань є значущими, але не мають істотних відмінностей при порівнянні в групах хворих на СКХ і ДМН. Роль повторних курсів антибіотикотерапії, яку отримували пацієнти, виявилася значною для різних фаз дисметаболізму. Напевно, у даному випадку йдеться не про вплив антибіотиків на розвиток літогенних процесів, а про зв'язок метаболічних зрушень із певними коморбідними станами, що потребують призначення такої терапії, або про її наслідки, наприклад, виникнення мікроекологічних порушень у вивідних системах організму.

Серед факторів, що мали значну асоціацію ($p < 0,05$) з обмінними порушеннями при ДМН, певне місце посідають алергічні стани, прояви яких характеризувалися ранньою маніфестацією у вигляді бронхообструктивного синдрому, малюкової форми atopічного дерматиту, конституційних ознак atopії, що реєструвалися на фоні кристалурії.

Високий прямиий кореляційний зв'язок ($p < 0,01$) при ДМН



встановлено із захворюваннями травної системи. При цьому коефіцієнт кореляції зростає із прогресуванням обмінних порушень. Вочевидь, у фазі ДМН особливу роль відіграють переважно функціональні розлади травлення та дисбіотичні процеси; поступово з віком зростає частота хронічної гастродуоденальної патології, яка більш суттєво впливає на процеси інтестинального метаболізму літогенних речовин, наприклад, щавлевої кислоти, і виявляється більш характерною для СКХ.

Взаємозв'язок ренальних дисметаболических процесів з ознаками недиференційованої сполучнотканинної дисплазії ($p < 0,01$), можливо, пояснюється роллю структур сполучної тканини у процесах клітинної енергетики, метаболізму щавлевої кислоти, підтримці кальцій-магнієвого балансу. Ймовірно, на стадії ДМН спільні механізми енергетичного й елементарного гомеостазу зумовлюють високий рівень асоціації з диспластикозалежністю.

Синдропна патологія органів сечової системи є високо значущою як для ДМН (0,226; $p < 0,01$), так і для СКХ (0,575; $p < 0,01$). Посилення кореляційного зв'язку відбувається паралельно з прогресуванням обмінних порушень. Можна припустити, що дисметаболичесні зрушення у фазі СКХ за рахунок тривалості патологічного процесу мають вагомий вплив на поступове формування хронічної хвороби нирок.

Майже на однаковому рівні визначається значущість спадкових механізмів у розвитку дисметаболізму при ДМН і СКХ, причому при прогресуванні обмінних порушень ступінь кореляційного зв'язку зростає.

Важливою виявилася роль нераціонального харчування та неадекватного питного режиму. При СКХ рівень коефіцієнта кореляції за харчуванням збільшується у 3,5 рази (від 0,188 при ДМН, $p < 0,01$, до 0,654 — при СКХ, $p < 0,01$). На нашу думку, це пояснюється віковими особливостями харчування. Саме у підлітковому віці, коли частота СКХ підвищується, спостерігаються найбільш суттєві дієтичні порушення, як-от: недотримання режиму, розбалансованість раціону за основними нутритивними інгредієнтами, харчування "out of home", вживання їжі типу "fast-food", споживання у значній кількості рафінованих вуглеводів, синтетичних продуктів, надмірне споживання їжі хлориду натрію. Неадекватний питний режим (за кількісними та якісними параметрами) мав кореляційний коефіцієнт 0,394 ($p < 0,01$) при ДМН і сягав 0,767 ($p < 0,01$) при СКХ, тобто був вищим у 1,94 рази.

Отже, результати проведеного мультиномінального аналізу підтверджують єдність патогенетичних механізмів на різних етапах прогресування обмінних нефропатій від ДМН до СКХ.

Наступний крок дослідження передбачав розробку прогностичних моделей перебігу та прогресування обмінних нефропатій задля вчасної діагностики та можливості розробки відповідних коригувальних заходів. У ході регресійного аналізу було опрацьовано сім основних моделей прогнозування ДМН. Значущість певних предикторів у межах окремих моделей подано у табл. 2.

Модель I демонструвала значущість гендерно-вікових показників, респіраторної патології у поєднанні з ознаками

алергії й отриманням повторних курсів антибіотикотерапії. Серед факторів даної моделі найбільшу значущість має антибактеріальна терапія, тобто чинник, який є модифікованим, а його усунення знижує ризик прогресування літогенних процесів у 12,4 рази. У моделі II найбільшу вагомість мають патологія травної системи й ознаки недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Наявність цих ознак серед інших факторів моделі може збільшувати ризик прогресування дисметаболізму майже у 4 рази. У моделях III та IV поряд із попередніми факторами додатково проаналізовано значущість патології сечовивідної системи у дитини та в її родині. Ознаки виявилися високо значущими.

Додавання у модель IV обмінної патології у родині демонструвало роль даного предиктора ($\text{sig } 0,001$) поряд із попередньо розглянутими чинниками — повторними курсами антибіотикотерапії ($\text{sig } 0,03$), супровідною патологією травної ($\text{sig } 0,013$) та сечовидільної ($\text{sig } 0,012$) систем.

Послідовне додавання ознак (моделі V, VI, VII), які характеризують харчування дітей ($\text{sig } 0,263$) та питний режим ($\text{sig } 0,000$), не зменшувало істотно рівня значущості супровідної патології та спадкової детермінованості у прогресуванні літогенних процесів. Зниження діурезу, що відбувалося внаслідок порушень (зменшення) питного режиму, також виявилось високо значущим.

Слід зазначити, що саме сукупність визначених у межах кожної моделі ознак свідчить на користь ризику прогресування обмінних літогенних процесів у конкретного хворого. Наявність комбінацій пев-



Таблиця 2

Комбінації та значущість окремих ознак,
що виявилися найбільш вагомими
у прогресуванні обмінних нефропатій

Ознака	Прогностична модель						
	I	II	III	IV	V	VI	VII
	(sig/exp B)						
Вік	0,927 1,004						
Стать	0,083 0,526	0,167 0,589	0,365 0,687	0,161 0,528	0,459 0,674		
Респіраторна патологія в анамнезі	0,316 0,534						
Повторні курси антибактеріальної терапії	0,004 12,336	0,006 8,152	0,004 9,249	0,003 11,770	0,028 7,409	0,048 5,641	0,023 7,746
Супровідна алегропатологія	0,010 3,914	0,128 2,256	0,234 1,946	0,556 1,431			
Супровідна патологія травної системи		0,012 3,770	0,014 3,759	0,013 4,174	0,091 3,167	0,030 3,938	0,009 5,609
Ознаки дисплазії сполучної тканини		0,005 3,949	0,117 2,298	0,318 1,817			
Супровідна патологія сечовивідної системи			0,024 5,790	0,012 7,486	0,003 11,929	0,003 12,410	0,008 10,307
Обтяжена спадковість (захворювання сечової системи)			0,016 12,503	0,025 11,155	0,016 14,376	0,090 6,850	0,024 12,819
Обтяжена спадковість (патологія обміну)				0,001 13,262	0,007 9,841	0,003 12,475	0,004 12,254
Патологія вагітності у матері				0,217 2,555	0,095 3,907	0,116 3,502	0,144 3,421
Нераціональне харчування					0,263 2,021		
Неадекватний питний режим					0,000 17,519	0,000 17,511	0,183 2,859
Порушення кишкового біоценозу						0,099 4,753	
Зниження добового діурезу							0,001 18,426
Const	0,017 3,892	0,018 2,041	0,491 1,254	0,711 0,878	0,009 0,295	0,001 0,265	0,173 0,173

них ознак дозволяє зробити висновки щодо еволюції ДМН, а урахування їх значущості — взяти необхідних коригувальних заходів.

Таким чином, своєчасний аналіз значущих ознак і про-

гнозування перебігу обмінних нефропатій уже на першому рівні надання медичної допомоги дозволить розробити адекватну індивідуалізовану тактику ведення пацієнтів, уникнути серйозних ускладнень і

запобігти прогресуванню патологічного процесу.

Висновки

Аналіз тотожних клініко-анамнестичних і лабораторно-інструментальних ознак довів спряженість патофізіологічних механізмів при дисметаболических нефропатіях і сечокам'яній хворобі, що дає підстави вважати дані стани послідовними фазами обмінних літогенних порушень.

За допомогою методів статистичного аналізу розроблено та проаналізовано моделі прогнозу перебігу дисметаболическої нефропатії.

Перспективи подальших досліджень. Аналіз сукупності найбільш значущих ознак прогресування обмінних нефропатій дозволить оптимізувати тактику ведення пацієнтів і запобігти розвитку хронічної патології нирок.

ЛІТЕРАТУРА

1. Рычкова С. В. Дисметаболические нефропатии в педиатрической практике / С. В. Рычкова // Лечащий врач. — 2010. — № 8. — С. 11–15.
2. Случай нефрокальциноза и нефролитиаза у новорожденного ребенка / С. М. Максимова, И. Г. Самойленко, Э. В. Бухтияров [и др.] // Здоровье ребенка. — 2011. — № 5 (32). — С. 115–119.
3. Alaya A. Paediatric urolithiasis in central coast region of Tunisia : Changes in stone composition according to age and gender / A. Alaya, A. Nouri, M. F. Najjar // Archives of Italian Urology and Andrology. — 2010. — Vol. 82, N 3. — P. 135–139.
4. Family history in stone disease: how important is it for the onset of the disease and the incidence of recurrence? / H. H. Koyuncu, F. Yencilek, B. Eryildirim, K. Sarica // Urology resource. — 2009. — N 10. — P. 240–249.
5. Kairam N. Rise in emergency department visits of pediatric patients for renal colic from 1999 to 2008 / N. Kairam, J. Allegra, B. Eskin // Pediatric Emergency Care. — 2013. — N 29 (4). — P. 462–464.



REFERENCES

1. Rychkova S.V. Dysmetabolic nephropathy in pediatric practice. *Lechashchiy vrach*, 2010; 8: 11-15.

2. Maximova S.M., Samoilenko I.G., Bukhtiyarov E.V., et al. The case of nephrocalcinosis and nephrolithiasis in newborn baby. *Zdorovye rebenka*, 2011; 5 (32): 115-119.

3. Alaya A., Nouri A., Najjar M.F. Paediatric urolithiasis in central coast region of Tunisia: Changes in stone composition according to age and gender. *Archives of Italian Urology and Andrology*, 2010; 82 (3): 135-139.

4. Koyuncu H.H., Yencilek F., Eryildirim B., Sarica K. Family history in stone disease: how important is it for

the onset of the disease and the incidence of recurrence? *Urology resource*, 2009; 10: 240-249.

5. Kairam N., Allegra J., Eskin B. Rise in emergency department visits of pediatric patients for renal colic from 1999 to 2008. *Pediatric Emergency Care*, 2013; 29 (4): 462-464.

Надійшла 27.05.2013

УДК 616.65-006.6-06-085.849.2-089-072.1

А. Г. Мартов^{1, 2}, Д. А. Абдуллаев², Д. О. Джалилов²

ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ОБСТРУКТИВНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ БРАХИТЕРАПИИ

¹ Федеральное медико-биологическое агентство,
Городская клиническая больница № 57 Департамента здравоохранения Москвы,
Москва, Российская Федерация,

² Российская медицинская академия последипломного образования,
Москва, Российская Федерация

УДК 616.65-006.6-06-085.849.2-089-072.1

А. Г. Мартов^{1, 2}, Д. А. Абдуллаев², Д. О. Джалилов²

ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ОБСТРУКТИВНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ БРАХИТЕРАПИИ

¹ Федеральное медико-биологическое агентство, Городская клиническая больница № 57
Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Российская Федерация,

² Российская медицинская академия последипломного образования, Москва, Российская Фе-
дерация

Работа посвящена оценке результатов применения эндоскопических методов лечения у пациентов с обструктивными осложнениями брахитерапии по поводу рака предстательной железы. В исследование включен 41 пациент с раком простаты в стадиях T1–T3, которым выполнена интерстициальная лучевая терапия. Проведен анализ эффективности различных эндоскопических операций в условиях лучевого поражения уретры и простаты. Сделаны выводы об эффективности и безопасности эндоскопических методов лечения в ликвидации обструктивных осложнений брахитерапии и о том, что использование эндоскопических методов не приводит к прогрессированию рака простаты. При выявлении стриктур уретры показана внутренняя уретротомия, а при рецидивном течении заболевания целесообразно завершить операцию установкой уретрального стента.

Ключевые слова: рак предстательной железы, брахитерапия, трансуретральная резекция простаты, уретральный стент, уретротомия.

UDC 616.65-006.6-06-085.849.2-089-072.1

A. G. Martov^{1, 2}, D. A. Abdullaev², D. O. Dzhaliylov²

ENDOSCOPIC METHODS OF OBSTRUCTIVE COMPLICATIONS TREATMENT AFTER BRACHYTHERAPY

¹ Federal Medical-Biological Agency, Moscow, the Municipal Clinical Hospital N 57 of Moscow Health Care Department, Moscow, Russia,

² Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Moscow, Russia

Actuality. Prostate cancer — is a wide-spread malignant disease, which significantly affects patients well-being, health and quality of life. The scientific work is devoted to assessing the results of endoscopic treatment in patients with obstructive complications after brachytherapy due to prostate cancer.

Material and methods. There were 41 patients with prostate cancer T1–T3 stage, who underwent interstitial radiation therapy (brachytherapy). All patients received a standard comprehensive clinical and laboratory examination, beginning with the collection of complaints and medical history and physical examination.

The **aim** of the work was to evaluate the long-term results of endoscopic methods of treatment in patients with obstructive complications of brachytherapy. The analysis of the effectiveness of various endoscopic surgeries and radiation injury of urethra and prostate has been carried out.

Results. There were made conclusions about efficiency and safety of endoscopic treatment, no obstructive complications of brachytherapy for prostate cancer were observed; there was proved the fact that the use of endoscopic techniques did not lead to the progression of prostate cancer. In the case of urethral strictures it is appropriate implementation of internal urethrotomy, while in case of recurrent disease course it is advisable to complete the operation with urethral stent placement.

Key words: prostate cancer, brachytherapy, transurethral resection of prostate, urethral stent, urethrotomy.



Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) сегодня считается одной из самых серьезных медицинских проблем среди мужского населения. В Европе он является наиболее распространенным солидным раком, заболеваемость которым составляет 214 случаев на 1000 мужчин, опережая рак легких и колоректальный рак. К тому же в настоящее время РПЖ занимает 2-е место среди онкологических заболеваний по смертности мужчин [1]. Наряду с «золотым» стандартом терапии локализованных форм РПЖ — радикальной простатэктомией (РПЭ), в последние годы все большую популярность получает метод интерстициальной лучевой терапии — брахитерапия. Метод основан на внедрении в ткань предстательной железы закрытых лучевых микроисточников (чаще — ^{125}I).

С начала применения брахитерапии до сегодняшнего дня соотношение РПЭ к брахитерапии в пользу последней неуклонно увеличивается. Так, в США с 1994 по 2003 гг. количество брахитерапий увеличилось с 4 до 52 тыс. в год. Результат брахитерапии — безрецидивная выживаемость от 66 до 95 % при сроках наблюдения 5–12 лет [1–3].

Несмотря на то, что брахитерапия представляется как малоинвазивный метод лечения РПЖ, ему, как и любому методу лечения, присущи различные осложнения. На основании многоцентровых исследований разработана классификация расстройств мочеиспускания после брахитерапии, которые включают три степени нарушений: первая степень — это ранняя обструктивная симптоматика, требующая прие-

ма альфа-адреноблокаторов; вторая степень требует интермиттирующей катетеризации; при третьей степени требуется либо оперативное лечение, либо, в меньшей степени, цистостомия и бужирование уретры [3]. Осложнения брахитерапии также разделяют на ранние и поздние. *Ранние*, возникающие до 12 мес. после операции, — это ирритативные расстройства мочеиспускания, острая задержка мочеиспускания, стриктуры уретры, проктит. Патогенез ранних осложнений, по нашему мнению, в основном обусловлен отеком предстательной железы, лучевым простатитом и уретритом вследствие высокой дозы облучения, приходящейся на эти органы (до 200 Гр для предстательной железы и 120 Гр для уретры). Так, частота острой задержки мочеиспускания после брахитерапии, по данным разных авторов, при достаточном количестве наблюдений составляет от 5 до 22 % случаев [1–3]. Консервативное лечение, как правило, оказывается эффективным, однако применение интермиттирующей катетеризации мочевого пузыря (нередко затруднительной или осложненной) может приводить к развитию стриктур или облитераций уретры. В качестве первой медицинской помощи в таких ситуациях больным обычно устанавливают эпицистостому, которая, решая проблему оттока мочи из мочевого пузыря, в свою очередь усложняет последующее восстановление самостоятельного мочеиспускания. Помимо этого, имеет место так называемый пустой мочевой пузырь, что также увеличивает вероятность развития лучевого цистита.

К *поздним* осложнениям, возникающим позднее 12 мес.

после брахитерапии, обычно относят: склероз простаты (шейки мочевого пузыря), недержание мочи, стриктуру уретры, гематурию, эректильную дисфункцию, проктит, а также осложнения эндоскопической хирургии после брахитерапии. Так, например, наиболее частой причиной стрессового недержания мочи у больных после брахитерапии ряд авторов считает выполненную с целью ликвидации инфравезикальной обструкции трансуретральную резекцию предстательной железы [1–3].

Таким образом, профилактика и своевременная коррекция осложнений, возникших на фоне проведения интерстициальной лучевой терапии, являются важными факторами лечения больных данной категории и в значительной степени могут улучшить качество их жизни. Внедрение в клиническую практику современных эндоскопических технологий открывает новые перспективы в лечении пациентов с обструктивными осложнениями брахитерапии РПЖ [4].

Цель работы — оценка отдаленных результатов применения эндоскопических методов лечения у пациентов с обструктивными осложнениями брахитерапии.

Материалы и методы исследования

В настоящее исследование был включен 41 пациент в возрасте от 59 до 82 лет с РПЖ в стадии T1–T3, которым в период с 2001 по 2012 гг. на базе ГКУБ № 47 Москвы (теперь ГКБ № 57) проводилось эндоскопическое оперативное лечение по поводу обструктивных осложнений после выполненной брахитерапии. Всем больным выполнялась брахитерапия с ^{125}I .



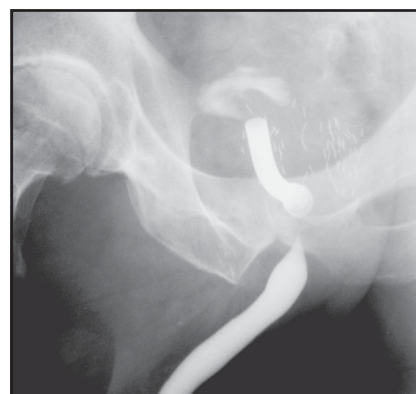
В клинику по поводу острой задержки мочеиспускания были госпитализированы 16 пациентов (8 — установлена временная троакарная эпицистостома), 24 — в связи с хронической задержкой мочеиспускания и 1 — из-за болей в правой поясничной области на фоне правостороннего уретерогидронефроза. У 19 больных после брахитерапии продолжался курс адъювантной гормонотерапии, у 7 дополнительно проведен курс дистанционной лучевой терапии.

Всем пациентам проводили стандартное комплексное клиничко-лабораторное обследование, начинавшееся со сбора и изучения жалоб и анамнеза, физикального осмотра. Лабораторные исследования подразумевали клинический и биохимический анализ крови с определением уровня простатоспецифического антигена (ПСА), общий анализ мочи, коагулограмму, а также посев мочи с определением чувствительности к антибиотикам. Основными инструментальными методами обследования были ультразвуковое исследование мочевого пузыря и простаты, урофлоуметрия, обзорная урография, восходящая и микционная цистоуретрография. В отдельных случаях выполняли экскреторную урографию, магнитно-резонансную томографию органов малого таза, динамическую нефросцинтиграфию. Показатель ПСА после проведенной брахитерапии варьировал от 0,02 до 1,2 нг/мл, объем предстательной железы составлял от 23 до 87 см³.

Большую часть оперативных вмешательств проводили под эпидуральной анестезией (36 пациентов), в остальных случаях, учитывая выраженные изменения позвоночника,



а



б

Рис. 1. Уретрограммы больного С., 68 лет: а — 3 мес. после брахитерапии, хроническая задержка мочеиспускания; б — установлен простатический стент "Memokath"

методом выбора был эндотрахеальный наркоз.

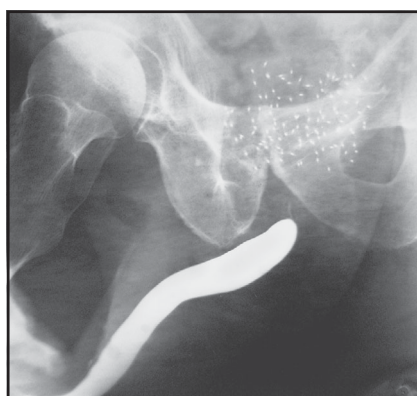
По поводу острой и хронической задержки мочеиспускания, возникшей на 9–58-е сутки после брахитерапии, 8 пациентам выполняли эндопротезирование простаты (рис. 1). Были установлены 3 биорасстворимых и 5 металлических простатических стентов. В последующем через 7–11 мес. им всем была выполнена трансуретральная резекция (ТУР) простаты после удаления простатического стента.

Внутренняя уретротомия или реканализация уретры по поводу ее стриктуры или облитерации, возникшей на 3–32-й месяц после брахитерапии,

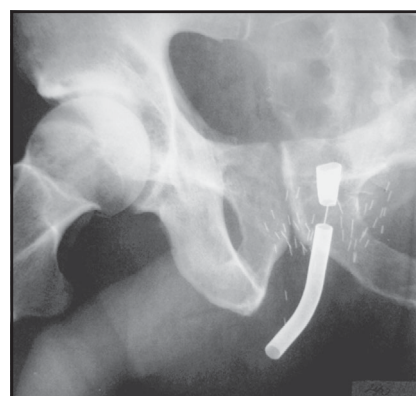
выполнена 14 пациентам, 3 внутренняя уретротомия выполнялась дважды, 1 — трижды. В 5 случаях операция завершалась установкой уретрального эндопротеза (рис. 2) и в 7 наблюдениях внутренняя уретротомия сочеталась с инцизией или ТУР простаты.

Через 8–72 мес. после брахитерапии 18 пациентам выполнена ТУР (инцизия) простаты в связи с хронической задержкой мочеиспускания: 2 больным это выполнено дважды, а у 5 сочеталось с цистолитотрипсией.

У пациента с правосторонним уретерогидронефрозом, обусловленным лучевой стриктурой терминально-



а



б

Рис. 2. Уретрограммы больного Г., 72 года: а — 1 год после брахитерапии, облитерация уретры; б — выполнена реканализация бульбозного отдела уретры с установкой эндопротеза Porges Urospiral 3



го отдела и камнем нижней трети правого мочеточника, развившейся через 7 лет после брахитерапии в результате чрезмерно близкого расположения к устью имплантируемых радиоактивных зерен, выполнена ТУР мочеточникового устья с эндоуретеротомией, уретеролитоэкстракцией и удалением радиоактивных зерен.

Контрольное обследование было проведено всем пациентам спустя 3–12 мес. после эндоскопического лечения и включало в себя сбор жалоб по шкале IPSS/QoL, урофлоуметрию, определение объема остаточной мочи и контроль ПСА.

Результаты исследования и их обсуждение

Время операции составило от 20 до 55 мин. Все операции прошли без осложнений. Сроки госпитализации составили от 3 до 10 сут., сроки контрольного обследования — от 1 до 11 лет.

Ранний послеоперационный период у большинства больных протекал гладко, всем восстановлено самостоятельное мочеиспускание. Лишь у одного пациента на 2-е сутки после ТУР простаты возник острый эпидидимит, купированный консервативными мероприятиями. В позднем послеоперационном периоде у 2 больных отмечена острая задержка мочеиспускания, вызванная миграцией эндопротеза, потребовавшая его репозиции; 2 пациентам со склерозом шейки мочевого пузыря, возникшим после ТУР простаты, выполнена лазерная инцизия шейки мочевого пузыря с длительным положительным эффектом. У 4 больных с лучевыми стриктурами и облитерациями уретры после брахитерапии возникали повторные рецидивы заболева-

ния после неоднократного эндоскопического лечения — всем пациентам установлены различные модификации уретральных эндопротезов на длительное время (8–27 мес.). После удаления эндопротезов рецидивов стриктур уретры не отмечали. У 2 пациентов после ликвидации obstructивной симптоматики сохранялось стрессовое недержание мочи.

Во всех случаях нами не было отмечено прогрессии основного заболевания, также не зарегистрировано значимого изменения ПСА крови. Уродинамические показатели после трансуретральных операций были характерны для не obstructивного типа мочеиспускания при отсутствии значимого объема остаточной мочи, показатели IPSS/QoL составили 12,1/3,1. У больного после эндоуретеротомии при контрольном обследовании через 12 и 48 мес. данных о нарушении оттока мочи не выявлено.

Всем пациентам с острой задержкой мочеиспускания в ранние сроки после брахитерапии при неудаче консервативной терапии и интермиттирующей катетеризации мы с успехом применили эндопротезирование простаты. Резекционных и инцизионных оперативных вмешательств не выполняли сознательно, принимая во внимание, что:

1) любая облученная рана плохо заживает;

2) при резекции, инцизии и коагуляции еще больше нарушается кровоснабжение тканей, что значительно увеличивает потенциальную опасность осложнений;

3) вместе с удалением тканей удаляются и радиоактивные зерна, что снижает эффективность метода.

Технической особенностью резекционных операций в поздние сроки после брахитерапии, когда действие радиоактивных зерен прекращается (не менее 6–8 мес.), стало отсутствие чрезмерного радикализма во время вмешательства. Большинство операций выполнено в объеме «паллиативной ТУР» с удалением «средней доли» и щадящим удалением апикальных тканей для профилактики послеоперационного недержания мочи. По этим же причинам и для уменьшения послеоперационной дизурии мы применяли минимальную коагуляцию тканей.

Выводы

Эндоскопические методы лечения являются эффективными и безопасными в ликвидации obstructивных осложнений брахитерапии рака простаты. Использование эндоскопических методов не приводит к прогрессированию рака простаты. Брахитерапия должна с осторожностью выполняться пациентам, имеющим не obstructивную аденому предстательной железы, размерами свыше 60 см³. В случае выявления стриктуры уретры (в качестве причины задержки мочеиспускания) целесообразно выполнение внутренней уретротомии, а при рецидивном течении заболевания целесообразно завершить операцию установкой уретрального стента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Матвеев Б. П. Клиническая онкоурология. Рак предстательной железы / Б. П. Матвеев. — М.: АБВ-пресс, 2011. — С. 495–561.

2. Факторы прогноза осложнений брахитерапии при комплексном лечении рака предстательной железы / А. А. Костин, А. В. Семин, А. Д. Капурин, А. Д. Цыбульский // Андрология



и генитальная хирургия. – 2010. – № 2. – С. 33–38.

3. Stone N. N. Complications Following Permanent Prostate Brachytherapy / N. N. Stone, R. G. Stock // *Eur Urol.* – 2002. – Vol. 41. – P. 427–433.

4. Мартов А. Г. Эндоскопические методы лечения обструктивных осложнений брахитерапии / А. Г. Мартов, А. В. Сивков, В. Н. Ощепков // 2-й Российский конгресс по эндouroлогии и новым технологиям. – М., 2010. – С. 63–64.

REFERENCES

1. Matveev B.P. Klinicheskaya onkourologiya. Rak predstatel'noy zhelezy [Clinical oncurology. Prostate cancer]. Moscow, ABV-press, 2011, p. 495-561.

2. Kostin A.A., Syomin A.V., Kaprin A.D., Tsybulskiy A.D. Predictors of complications of brachytherapy in the complex treatment of prostate cancer. *Andrologiya i genitalnaya hirurgiya* 2010; 2: 33-38.

3. Stone N.N., Stock R.G. Complications Following Permanent Prostate Brachytherapy. *Eur Urol.* 2002; 41: 427-433.

4. Martov A.G., Sivkov A.V., Oshchepkov V.N. Endoscopic treatment of obstructive complications of brachytherapy. Sbornik statey II Rossiyskogo Kongressa po endourologii I novym tekhnologiyam (Proceedings of the Second Russian Congress of endourology and new technologies). Moscow, 2010, p. 63-64.

Поступила 6.06.2013





УДК 581.9(477):911.2(477):616-022.854

В. В. Родінкова

ОСОБЛИВОСТІ ПАЛІНАЦІЇ ДЕРЕВ, ЩО МАЮТЬ АЛЕРГЕННИЙ ПИЛОК, У МІСТАХ ЛІСОСТЕПОВОЇ ТА СТЕПОВОЇ ЗОН УКРАЇНИ

Вінницький національний медичний університет, Вінниця, Україна

УДК 581.9(477):911.2(477):616-022.854

В. В. Родінкова

ОСОБЕННОСТИ ПАЛИНАЦИИ ДЕРЕВЬЕВ, ИМЕЮЩИХ АЛЛЕРГЕННУЮ ПЫЛЬЦУ, В ГО- РОДАХ ЛЕСОСТЕПНОЙ И СТЕПНОЙ ЗОН УКРАИНЫ

Вінницький національний медичний університет, Вінниця, Україна

Статья посвящена вопросу контроля в Украине распространения пыльцы деревьев с аллергенными свойствами. Исследование было выполнено волюметрическим методом в Виннице, Полтаве, Донецке, Днепропетровске, Одессе и Симферополе с марта по октябрь 2010 г. Наивысшая интенсивность палинации регистрировалась для березы. Среди других важных продуцентов пыльцы были ольха, дуб и граб. Высокая палинационная активность зарегистрирована для тополя, шелковицы, клена, ясеня, вяза и грецкого ореха, пыльца которых проявляет меньшую аллергенность.

В Украине может наблюдаться сенсibilизация к пыльце деревьев в период с третьей декады марта по вторую декаду мая. Наибольшая активность деревьев по выбросу пыльцы наблюдается во второй декаде апреля. Для эффективного контроля за симптомами поллиноза необходимо постоянное проведение аэропаллинологических исследований.

Ключевые слова: поллиноз, пыльца деревьев, профилактика аллергии.

UDC 581.9(477):911.2(477):616-022.854

V. V. Rodinkova

POLLINATION CHARACTER OF TREES CAUSING A POLLEN-RELATED ALLERGY IN THE CITIES OF THE FOREST-STEPPE AND STEPPE ZONES OF UKRAINE

The Vinnitsa National Medical University, Vinnitsa, Ukraine

Background. Arboreal pollen is the first hay fever causing agent appearing in the air after winter dormancy. It may provoke both physical and psychological discomfort in sensitive patients. To prevent the onset of these symptoms and feelings the aim of our study was a determination of the qualitative and quantitative characteristics of aeroallergenic trees pollination in densely populated cities of central, southern and eastern Ukraine.

Methods. The study was carried out in six cities of forest-steppe and steppe zones of Ukraine including Vinnitsa, Poltava, Odessa, Donetsk, Simferopol and Dnepropetrovsk. Pollen count was obtained at Vinnitsa National Pirogov Memorial Medical University by the Aerobiology Research Group. Study was held on a daily basis during the period from the March, 2010 until October, 2010 by mean of the standard volumetric methods using Burkard spore traps. The installations were placed on the roofs of hospitals in certain cities at the relative height of about 20 meters. The volumetric aeropalynological research was done for Odessa, Poltava, Dnipropetrovsk, Donetsk and Simferopol at first. The study was conducted in association with the European Aeroallergen Network (EAN). The EAN tools were used for statistical processing of the obtained data.

Results and further elaboration. The highest intensity of pollination was seen for birch in different cities. Pollen of alder, oak and hornbeam was seen among other important allergenic categories. High levels of pollination were registered for poplar, mulberry, mapple, ash, elm and walnut. Their pollen is considered to be the less allergenic. Patients sensitive to the arboreal pollen can reveal the hay fever symptoms from the third ten-day-period of March till the second ten-day period of May. The highest levels of trees pollination are seen in the second ten-day period of April in most cities involved in study. Effective hay fever control requires the constant aeropalynological observation.

Key words: hay fever, tree pollen, allergy control.

Пилок дерев — важливий компонент повітряного аерозолю. Він здатний викликати алергічні симптоми у сенсibilізованих осіб на початку сезо-

ну пилкування рослин [6]. Тому знання спектра аероалергенного пилку та термінів його палинації в окремих регіонах полегшує діагностику та профі-

лактику сезонної алергії серед населення. Однак в Україні, де аероспостереження за пилком спорадично проводилося у 30-ті роки та здійснюється на



більш-менш постійній основі з 90-х років минулого сторіччя [4], досі не з'ясований палінологічний склад повітряного контенту, зокрема, усіх міст обласного підпорядкування. Тому будь-які дані, отримані у цьому напрямку з можливістю екстраполяції на сусідні території, є корисними щодо профілактики полінозу, кількість хворих на який в Україні визнана найбільшою в Європі [3].

Оскільки пилок саме дерев з'являється у повітрі після періоду зимового спокою, він викликає перші симптоми сезонної алергії у населення, провокуючи як фізичний, так і психологічний дискомфорт [7].

Метою роботи ми визначили вивчення якісного та кількісного складу аероалергенного пилку дерев у деяких густонаселених містах центральної, південної та східної України для профілактики настання цих симптомів і відчуттів.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводилося у двох містах лісостепу — у Вінниці та Полтаві, а також у чотирьох містах степової зони — Донецьку, Дніпропетровську, Одесі та Сімферополі — з 1 березня по 15 жовтня 2010 р. Вибір пунктів спостереження був зумовлений передбачуваною перед дослідженням імовірною різноманітністю пилкового спектра у містах цих двох зон, які покривають більшість території сучасної України [5]. Робота була виконана у лабораторії аероалергенних методів дослідження Вінницького національного медичного університету у 2010 р. Відбір зразків повітря проводився стандартним волюметричним методом за допомогою пробовідбірників ударного типу «Буркард» (Burkard trap) у цілодо-

бовому режимі. У кожному місці прилад був установлений на даху певного лікувального закладу відповідно до вимог Європейського аеробіологічного товариства [9] приблизно на висоті 20 м. У всіх пунктах спостереження було відібрано по 34 щотижневих зразків повітря. Кожен із зразків був поділений на 7 однакових фрагментів, що відповідали 1 добі спостереження, та проаналізований під світловим мікроскопом зі збільшенням у 400 разів. Ідентифікація пилових зерен (п. з.) проводилася за програмою Pollen Identification Key [11] Французької національної мережі аеробіологічного моніторингу (RNSA) та за атласом пилку Європейської частини ЄСРП [1]. Дослідження волюметричним методом проводилося для Одеси, Донецька, Дніпропетровська, Полтави та Сімферополя вперше.

Для статистичної обробки даних щодо пилкування окремих палінологічних груп рослин використовували потужності Європейської аероалергенної мережі (EAN), побудовані на базі програмного пакета SPSS [8]. За допомогою EAN визначали початок і закінчення сезону палінації рослин, суму зібраних п. з., значення пікових концентрацій та їх періодизацію для кожного таксону. Тривалість палінаційного періоду визначалася за правилом 95 %: сезон пилкування рослини починається того дня, коли кількість її пилку у повітрі становить 1 % від загальної суми зібраних упродовж року п. з. Закінчення сезону вважається день, коли кількість зібраного за сезон пилку досягає 95 %. Піком пилкування вважається найвище значення концентрації п. з. у кубометрі повітря, зафіксоване для описуваної палінологічної категорії протягом сезону.

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідженням було встановлено, що до десятки наймасовіших представників арбореальної палінофлори у переважній більшості міст входили такі відомі аероалергени, як вільха (*Alnus*), береза (*Betula*), дуб (*Quercus*), граб (*Carpinus*). Тополя (*Populus*) знаходилася на 1–3-й позиціях за інтенсивністю пилкопродукції серед дерев, крім Сімферополя, де вона була четвертою (табл. 1). Втім, як і п. з. сосни (*Pinus*), що також входила до десятки найінтенсивніших пилкопродуцентів у містах України, п. з. тополі не характеризуються значною алергенністю [10]. Наші попередні дослідження також показали, що малоалергенним в Україні є пилок клена (*Acer*), верби (*Salix*), в'яза (*Ulmus*), ясеня (*Fraxinus*). Певною алергенністю характеризуються п. з. волоського горіха (*Juglans*), що траплявся в аеропаліоспектрі кожного міста. А такий звичний у Європі повітряний алерген, як п. з. ліщини (*Corylus*), увійшов до списку наймасовіших пилкопродуцентів лише у Вінниці й Одесі. Натомість пилок шовковиці (*Morus*), дослідження алергенності якого в Україні тривають [2], траплявся в арбореальному паліоспектрі трьох міст: Полтави, Дніпропетровська та Сімферополя (див. табл. 1).

Позаяк пилок не усіх дерев'янистих рослин, які характеризувались інтенсивною палінацією у пунктах спостереження, є алергенним, розглянемо характеристики палінаційних періодів рослин із доведеною алергенністю п. з., до яких належать вільха, береза, дуб і граб.

Результати статистичної обробки даних показали, що най-



**Основні пилкопродуценти дерев'янистої флори
у досліджуваних містах України, 2010 р.**

Вінниця		Полтава		Дніпропетровськ		Донецьк		Одеса		Сімферополь	
Аеропаліно-логічна категорія	% від річної суми*	Аеропаліно-логічна категорія	% від річної суми*	Аеропаліно-логічна категорія	% від річної суми*	Аеропаліно-логічна категорія	% від річної суми*	Аеропаліно-логічна категорія	% від річної суми*	Аеропаліно-логічна категорія	% від річної суми*
Береза (<i>Betula spp.</i>)	24	Береза (<i>Betula spp.</i>)	28	Тополя (<i>Populus alba</i>)	4	Береза (<i>Betula spp.</i>)	23	Тополя (<i>P. tremula + P. alba</i>)	11	Волоський горіх (<i>Juglans regia</i>)	3
Вільха (<i>Alnus spp.</i>)	12	Дуб (<i>Quercus spp.</i>)	6	Береза (<i>Betula spp.</i>)	2	Тополя (<i>P. tremula + P. alba</i>)	16	Береза (<i>Betula spp.</i>)	8	Ясен (<i>Fraxinus spp.</i>)	2
Тополя (<i>P. tremula + P. alba</i>)	3	Тополя (<i>P. tremula + P. alba</i>)	6	Шовковиця (<i>Morus spp.</i>)	2	В'яз (<i>Ulmus spp.</i>)	5	Волоський горіх (<i>Juglans regia</i>)	2	Береза (<i>Betula spp.</i>)	2
Ясен (<i>Fraxinus spp.</i>)	3	Вільха (<i>Alnus spp.</i>)	5	Клен (<i>Acer spp.</i>)	1	Ясен (<i>Fraxinus spp.</i>)	2	В'яз (<i>Ulmus spp.</i>)	1	Дуб (<i>Quercus spp.</i>)	2
Граб звичайний (<i>Carpinus betulus</i>)	3	В'яз (<i>Ulmus spp.</i>)	3	Ясен (<i>Fraxinus spp.</i>)	1	Волоський горіх (<i>Juglans regia</i>)	2	Граб (<i>Carpinus</i>)	1	Тополя (<i>P. tremula + P. alba</i>)	1
Сосна (<i>Pinus spp.</i>)	2	Сосна (<i>Pinus spp.</i>)	3	Дуб (<i>Quercus spp.</i>)	1	Дуб (<i>Quercus spp.</i>)	2	Ясен (<i>Fraxinus spp.</i>)	1	Шовковиця (<i>Morus spp.</i>)	1
Волоський горіх (<i>Juglans regia</i>)	2	Ясен (<i>Fraxinus spp.</i>)	3	Сосна (<i>Pinus spp.</i>)	1	Граб (<i>Carpinus</i>)	1	Вільха (<i>Alnus spp.</i>)	1	Сосна (<i>Pinus spp.</i>)	1
Клен (<i>Acer spp.</i>)	1	Вербка (<i>Salix spp.</i>)	1	В'яз (<i>Ulmus spp.</i>)	1	Вільха (<i>Alnus spp.</i>)	1	Сосна (<i>Pinus spp.</i>)	1	Платан (<i>Platanus</i>)	1
Ліщина (<i>Corylus avellana</i>)	1	Шовковиця (<i>Morus spp.</i>)	1	Волоський горіх (<i>Juglans regia</i>)	< 1	Сосна (<i>Pinus spp.</i>)	1	Дуб (<i>Quercus spp.</i>)	< 1	Клен (<i>Acer spp.</i>)	1
В'яз (<i>Ulmus spp.</i>)	1	Розоцвіті, дерев'янисті (<i>Rosaceae, arbor.</i>)	1	Вільха (<i>Alnus spp.</i>)	< 1	Вербка (<i>Salix spp.</i>)	1	Олива (<i>Olea</i>)	< 1	Кипарисові (<i>Cupressaceae</i>)	1
Дуб (<i>Quercus spp.</i>)	1	Волоський горіх (<i>Juglans regia</i>)	1	Граб (<i>Carpinus</i>)	< 1	Розоцвіті, дерев'янисті (<i>Rosaceae, arbor.</i>)	< 1	Ліщина (<i>Corylus</i>)	< 1		

Примітка. * — мається на увазі частка пилку певної аеропалінологічної категорії від загальної кількості п. з. усіх аеропалінологічних категорій, зібраних за рік у певному місті.

більше пилку всіх описуваних родів було зібрано у містах лісостепової зони у Вінниці та Полтаві. Було виявлено, що дерева зазвичай мають відносно короткий сезон, під час якого вони викидають пилок в атмосферу, — від мінімально визначених 9 днів (як для дуба у Полтаві) до найтриваліших 45–47 днів (як для граба у Дніпропетровську та для дуба у Сімферополі).

Порівняння масивності палінації означених вище родів рослин виявило, що найінтенсивніше пилок у повітря України продукувала береза. Загаль-

на частка її п. з. серед описуваних таксонів становила 68 %. За нею із внеском у 18 % ішла вільха. Загальна частка дуба сягала 10 %. Граб був представлений найменш чи-

сельною фракцією пилку: усього 4 % від загальнорічної кількості п. з. дерев, зібраної 2010 р. в Україні (табл. 2).

Тривалість сезону пилкування дерев, як правило, обер-

Таблиця 2

**Характеристики сезонів палінації
представників дерев'янистої флори в Україні, 2010 р.**

Представник аеропалінофлори	П. з. у містах спостереження		Терміни початку сезону	Період пікових концентрацій	Закінчення сезону	Середня тривалість сезону, дні
	Сума	%				
Вільха	7704,0	18	9.03–24.03	25.03–13.04	5.04–21.04	31
Береза	29 592,0	68	18.03–15.04	16.04–27.04	1.05–12.05	23
Граб	1819,0	4	10.03–17.04	25.03–21.04	28.04–11.05	31
Дуб	4182,0	10	11.04–1.05	25.04–18.05	10.05–19.05	24



нено корелює з його інтенсивністю. Що коротшим є проміжок часу, за який ідентифікується від 1 до 95 % п. з. описуваного представника арбореальної аеропалінофлори у повітрі, то інтенсивніша його палінація. Так, згідно з даними табл. 2, найкоротший середній показник тривалості сезону — 23 дні — мала береза, що обернено корелює з найбільшою інтенсивністю її палінації у пунктах спостереження. Дуб посів друге місце з показником 24 дні.

Натомість вільха та граб, що характеризувалися незначною інтенсивністю (граб — найнижчою, а вільха — другою за рахунком) мали найдовший, третій за усередненою тривалістю, сезон у 31 день. Показник слабкої інтенсивності у даному випадку добре обернено корелює з найтривалішим сезоном, визначеним для *Carpinus* (див. табл. 2).

Довготривалість при низькій інтенсивності та переривчастості сезону вказує на можливість міграції п. з. дерев у пункти аероспостереження. Це, зо-

крема, стосується пилку берези та вільхи для Дніпропетровська і Сімферополя. Так, у першому з них був зареєстрований пік вільхи з низькою концентрацією 7 п. з./м³. У Сімферополі п. з. роду *Alnus* реєструвалися тільки у половину днів статистично визначеного палінаційного періоду.

На міграційне походження п. з., які формують сезон палінації граба, вказує й малоінтенсивний сезон у містах Лівобережної України. Виражений сезон з ознаками масивної палінації *Carpinus* зареєстровано лише у Вінниці. І тільки Одеса — друге місто, розташоване на Правобережжі в межах природного ареалу граба, — разом із Вінницею мала високе значення сезонного максимуму цієї рослини (див. табл. 2).

У Сімферополі був визначений найнижчий тренд пилкування всіх включених до опису представників дерев'янистої флори при найтриваліших їх сезонах та, здебільшого, найменших значеннях максимальних річних концентрацій пилку.

Це також корелює з географічним положенням Сімферополя у гірсько-кримському окрузі хвойних і широколистих неморальних і гемісерофільних лісів, степів і томілярів [5], для якого не притаманні природні насадження описуваних представників алергенної аеропалінофлори.

Рід рослини, п. з. якої з'являються у повітрі навесні раніше за інших, — це вільха. Її пилкування розпочинається в Україні 9–24 березня. Пилок вільхи змінюється у повітрі пилком граба з 10 березня — 17 квітня. Приблизно у той самий час розпочинає палінацію береза — з 18 березня по 15 квітня. Останнім — з 11 квітня по 1 травня, залежно від регіону, розпочинається сезон палінації дуба (див. табл. 2).

Період, коли можна очікувати виникнення симптомів полінозу у населення, — це остання декада березня та перша друга декади квітня, коли в Україні спостерігаються найвищі концентрації п. з. вільхи та граба у повітрі (рис. 1, див. табл. 2).

III декада березня	I декада квітня	II декада квітня	III декада квітня	I декада травня	II декада травня
Вільха Одеса, Донецьк, Вінниця, Полтава	Вільха Сімферополь	Вільха Дніпропетровськ	Береза Донецьк, Одеса, Вінниця	Дуб Дніпропетровськ, Одеса, Полтава, Сімферополь	Дуб Вінниця
Граб Дніпропетровськ	Граб Донецьк	Береза Дніпропетровськ, Полтава, Сімферополь	Дуб Донецьк		
		Граб Полтава, Сімферополь	Граб Одеса, Вінниця		

Рис. 1. Терміни реєстрації найвищих концентрацій пилку представників дерев'янистої аеропалінофлори у повітрі міст України, 2010 р.

Друга декада квітня є часом, коли реєструються максимуми палінації описуваних родів дерев, а також завершується або починається пилкування інших дерев'янистих рослин, зокрема і тих, що не увійшли до даного опису. Так, у цей час розпочинається інтенсивна палінація берези, закінчується пікове пилкування вільхи, реєструються річні максимуми концентрацій пилку граба та ясена й закінчується висока активність тополі. У третій декаді квітня закінчується реєстрація сезонних максимумів берези та починає активну палінацію дуб. Він же залишається активним у першій та другій декадах травня (див. рис. 1).

Висновки

Таким чином, в Україні показники найбільш інтенсивної палінації серед дерев'янистих рослин, пилок яких має певні алергенні властивості, зареєстровані у берези. Наступними за нею є вільха та дуб. Найменш інтенсивне з-поміж аероалергенів — пилкування граба.

Тривалість палінації дерев обернено корелює з інтенсивністю їхнього сезону.

Найбільше пилку всіх описуваних таксонів було зібрано у містах лісостепової зони у Вінниці та Полтаві.

При аналізі характеру розподілу пилку представників арбореальної аеропалінофлори в містах України була встановлена можливість формування сезону палінації за рахунок міграційних фракцій пилку берези та вільхи у Дніпропетровську та Сімферополі, а також фракцій п. з. граба у містах Лівобережної України.

Симптоми алергії до пилку дерев можуть виникати у насе-

лення України з третьої декади березня і тривати до другої декади травня. Найранішим представником аероалергенної флори, що викидає пилок у повітря міст України, є вільха. За нею п. з. продукують береза та граб. Фракції пилку дуба завершують сезон палінації дерев у другій декаді травня.

Найінтенсивніше пилкування дерев спостерігається в Україні у другій декаді квітня. Тоді в атмосфері міст фіксується пилок вільхи, берези, граба, ясена, тополі.

Перспективи подальших розробок. Для ефективного контролю за симптомами полінозу у населення необхідне постійне проведення аеропалінологічних досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Куприянова Л. А.* Пыльца двудольных растений флоры Европейской части СССР / Л. А. Куприянова, Л. А. Алешина. – Л. : Наука, 1978. – Т. 2. – 184 с.
2. *Клименко В. А.* Регіональні особливості пилкової сенсibiliзації / В. А. Клименко, А. В. Серветник, Л. М. Адарюкова // Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія. – 2012. – № 2. – С. 66–67.
3. *Питання поширеності та економічної ефективності лікування алергійних захворювань органів дихання в Україні* / Б. М. Пухлик, Є. М. Дитятківська, І. В. Гогунська, Т. Ю. Холоденко // Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія. – 2012. – № 2. – С. 5–7.
4. *Савицкий В. Д.* Экология и распространение пыльцы аллергенных растений в Украине / В. Д. Савицкий, Е. В. Савицкая // Астма та алергія. – 2002. – № 2. – С. 17–20.
5. *Україна.* Навчальний атлас / гол. ред. Ф. В. Зузук. – К. : Головне управління геодезії, картографії та кадастру при Кабінеті Міністрів, 1998. – С. 32–33.
6. *Allergenic pollen: A Review of the Production, Release, Distribution and Health Impacts* / eds. M. Sofiev and K.-C. Bergmann. – Dordrecht : Springer

Science+Business Media, 2013. – 213 p.

7. *Ben-Shoshan M.* Psychosocial factors and chronic spontaneous urticaria: a systematic review / M. Ben-Shoshan, I. Blinderman, A. Raz // Allergy. – 2013. – Vol. 68, N 2. – P. 131–141.

8. *EAN EPI* (European Pollen Information) [Electronic Resource]. – Mode of access : URL: <https://ean.polleninfo.eu/Ean/en/home>. – Title from the screen.

9. *Minimum requirements to manage aerobiological monitoring stations included in a national network involved in the EAN* / C. S. Galán [et al.] // International Aerobiology Newsletter. – December, 2011. – N 71. – P. 1–2.

10. *Correlation between the airborne pollen counts and symptoms of allergic patients in Vinnitsa, Ukraine* / V. Rodinkova, B. Stremedlovsky, L. Kremenska [et al.] // Allergy. – 2012. – Vol. 67, Suppl. 96. – P. 243.

11. *The pollen content of the air identification key* [Electronic resource]: Réseau National de Surveillance Aérobiologique / G. Sulmont [et al.]. – Bordeaux, 2008.

REFERENCES

1. *Kupriyanova L.A., Aleshina L.A.* Pyl'ca dvudol'nyh rasteniy flory Evropejskoy chasti SSSR. Tom 2. [Pollen of Dicot plants Flora of the European part of the USSR. Vol. 2]. Leningrad, Nauka, 1978. 184 p.
2. *Klymenko V.A., Servetnyk A.V., Adaryukova L.M.* Regional peculiarities of pollen sensibilization. *Klinichna imunologija, alergologiya, infektologiya* 2012; 2: 66-67.
3. *Pukhlik B.M., Dityatkivs'ka Ye.M., Goguns'ka I.V., Holodenko T.Yu.* Issues of prevalence and cost-effectiveness of treatment of allergic respiratory diseases in Ukraine. *Klinichna imunologiya, alergologiya, infektologiya* 2012; 2: 5-7.
4. *Savitskiy V.D., Savitskaya E.V.* Ecology of the plant' allergenic pollen distribution in Ukraine. *Astma ta alergiya* 2002; 2: 17-20.
5. *Zuzuk F.V.* (Ed.) *Ukraina. Navchal'nyy atlas* [Ukraine. Atlas for training] Kiyv, Golovne upravlinnya geodezii, kartografii ta kadastru pry Kabineti Ministriv, 1998: 32-33.
6. *Sofiev M. and Bergmann K.-C.* (eds.), *Allergenic pollen: A Review of the*



Production, Release, Distribution and Health Impacts, Springer Science+Business Media Dordrecht, 2013. 247 p.

7. Ben-Shoshan M., Blinderman I., Raz A. Psychosocial factors and chronic spontaneous urticaria: a systematic review. *Allergy* 2013; 2 (68): 131-141.

8. EAN EPI (European Pollen Information) [Electronic Resource]. – Mode

of access: URL: <https://ean.pollen-info.eu/Ean/en/home>. – Title from the screen.

9. Galan C.S. [et al.] Minimum requirements to manage aerobiological monitoring stations included in a national network involved in the EAN. *International Aerobiology Newsletter* 2011; 71: 1-2.

10. Rodinkova V., Stremedlovsky B., Kremenska L., Palamarchuk O., Bilo-

us O., DuBuske L., Helman E. Correlation between the airborne pollen counts and symptoms of allergic patients in Vinnitsa, Ukraine. *Allergy* 2012; 67, Suppl. 96: 243.

11. Sulmont G. The pollen content of the air identification key (2008) [Electronic resource]: Reseau National de Surveillance Aerobiologique. 1 CD-ROM. Production: Julie COLLET. STUDIO BOUQUET. Saint Etienne (France).

Надійшла 13.05.2013

Передплачуйте
і читайте



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Новітні технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії





UDC 616.8-02:616-097]-085

Jean-Marc Léger

CHRONIC IMMUNE-MEDIATED NEUROPATHY: AN UPDATE ON THE MANAGEMENT

National Reference Center for rare Neuromuscular Diseases, Paris, France,
Hospital Salpêtrier and Pierre and Marie Curie University (Paris VI), Paris, France

УДК 616.8-02:616-097]-085

Жан-Марк Легер

ХРОНИЧЕСКИЕ ИММУННЫЕ НЕЙРОПАТИИ: СОВРЕМЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ

*Национальный референтный центр по редким нейромышечным болезням, Париж, Франция,
Больница Сальпетриер и Университет Пьера и Марии Кюри (Париж VI), Париж, Франция*

Хронические иммунные neuropathии являются редкими заболеваниями и в основном включают в себя хронические воспалительные демиелинизирующие полирадикулонейропатии (ХВДП), мультифокальные двигательные neuropathии с постоянными блоками проводимости и парапротеинемические neuropathии. Первый шаг имеет решающее значение для характеристики этих neuropathий посредством клинических, электрофизиологических, а иногда и иммунохимических и патологических критериев, так как ответ на лечение отличается в зависимости от типа neuropathии. Второй шаг — выбор наилучшего типа и режима иммуномодулирующего лечения, которым может быть только краткосрочная терапия препаратами первой линии, например, при рецидивирующих или быстро прогрессирующих ХВДП, но часто используется длительная терапия, если неврологическое состояние этого требует. Наконец, выбор результатов для использования в исследованиях лечения хронической иммунной neuropathии является новым, но важным для будущих исследований.

Ключевые слова: хронические иммунные neuropathии, полирадикулонейропатии, парапротеинемические neuropathии, иммуномодулирующее лечение.

UDC 616.8-02:616-097]-085

Jean-Marc Léger

CHRONIC IMMUNE-MEDIATED NEUROPATHY: AN UPDATE ON THE MANAGEMENT

*National Reference Center for rare Neuromuscular Diseases, Paris, France,
Hospital Salpêtrier and Pierre and Marie Curie University (Paris VI), Paris, France*

Chronic immune-mediated neuropathies are orphan diseases and mainly include chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP), multifocal motor neuropathy with persistent conduction blocks (MMN), and paraproteinemic neuropathies. The first step is crucial in characterizing these neuropathies on clinical, electrophysiological and sometimes immunochemical and pathological criteria, as the response to treatment is different according to the type of the neuropathy. The second step is to choose the best type and the regimen of the immunomodulatory treatment, which may be only a first-line short-term therapy, for example in relapsing or rapidly worsening CIDP, but frequently has to be a long-term therapy if the neurological condition needs it. Lastly, the selection of outcome measures for use in trials of treatment of chronic immune-mediated neuropathy is an emerging but essential concern for future trials.

Key words: chronic immune-mediated neuropathy, polyradiculoneuropathy, paraproteinemic neuropathies, immunomodulatory treatment.

Introduction

Chronic immune-mediated neuropathies are orphan diseases and mainly include chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP),

multifocal motor neuropathy with persistent conduction blocks (MMN), and paraproteinemic neuropathies. The first step is crucial in characterizing these neuropathies on clinical, electrophysiological and sometimes immuno-

chemical and pathological criteria, as the response to treatment is different according to the type of the neuropathy. For example, polyneuropathy associated with anti myelin-associated-glycoprotein (MAG) IgM monoclonal



gammopathy (MG) do not respond to corticosteroids, and MMN may worsen under plasma exchanges (PE), while CIDP may respond to either corticosteroids, PE or intravenous immunoglobulin (IVIg). The second step is to choose the best type and the regimen of the immunomodulatory treatment, which may be only a first-line short-term therapy, for example in relapsing or rapidly worsening CIDP, but frequently has to be a long-term therapy if the neurological condition needs it. Lastly, the selection of outcome measures for use in trials of treatment of chronic immune-mediated neuropathy is an emerging but essential concern for future trials [1].

1. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy

1.1. Diagnosis

CIDP has been firstly reported in 1958, and following descriptions allowed to distinguish progressive from chronic relapsing forms. The prevalence is estimated around 2–3 per 100.000 in the rarely published epidemiologic studies. The usual clinical picture is made of symmetrical motor weakness in both proximal and distal muscles of the upper and lower extremities for > 2 months, sensory involvement predominant in large myelinated fibers and hypo/areflexia. CSF examination discloses raised protein levels with a cell count < 10/mm³. Electrophysiological investigations show demyelinating features including slowed motor nerve conduction velocities (MNCV), prolongation of motor distal latencies (DL), absence or prolongation of F-waves, and conduction blocks (CB) on motor nerves. However, there is a wide range of atypical presentations including purely sensory

forms, and the asymmetrical form, also called Lewis-Sumner syndrome (LSS) or multifocal acquired demyelinating sensory and motor (MADSAM) neuropathy. Nerve biopsy may be useful for the diagnosis, but remains optional for most experts. When performed, it may show unequivocal evidence of demyelination. Some authors have proposed that nerve biopsy should be systematically performed in doubtful cases, mainly purely sensory forms.

Several sets of criteria have been proposed since that published by an Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology (AAN) in 1991. Recently a group of experts, working for a joint task force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Peripheral Nerve Society (PNS), edited a guideline on management of CIDP, including revised clinical and electrophysiological criteria [2]. These criteria are reasonably easy to apply, and are as specific and more sensitive than the AAN criteria. They would therefore increase the number of CIDP patients identified to participate in clinical trials.

CIDP has an unpredictable course. Unless death remains rare, the majority of patients have a severe disability resulting from sensorimotor deficit after years.

1.2. Treatment

Prednisone has been firstly proposed in the treatment of CIDP since 1969. It has been shown to be more effective than no treatment in a randomized controlled trial (RCT) conducted in 1982 [3]. Other ways in giving steroids, such as sequential dexamethasone and pulsed high-dose methylprednisolone have been recently published. PREDICT study compared pulse oral high-dose dexamethasone to

continuous oral prednisolone, and demonstrated a high proportion of remission after these 2 ways of administration [4; 5]. However the side-effects and the risk of dependence under steroids made the authors try other treatments. PE have been proposed in CIDP since 1979. The results of 2 RCTs published in 1986, then in 1996, indicated significant improvement of the clinical condition, when compared with placebo. IVIg have been firstly proposed in 1991 in an open study of 52 patients with CIDP. Four RCTs with IVIg have to date been published in CIDP, which all indicated significant improvement of the clinical deficit, when compared with placebo. The last and largest RCT was published in 2008 [6]. In this multicentric trial, 117 patients were included, receiving either monthly 2 g/kg IVIg during 6 months, then 1 g/kg IVIg every 3 weeks, or placebo: 32 out of 59 patients (54%) in the IVIg group improved by one INCAT score point, versus 12 out of 58 patients (21%) in the placebo group ($p=0.0002$). In addition, the rate of relapses was lower in the group treated with IVIg, during the following 18 months period.

Three RCTs compared first-line treatments in CIDP [2; 3]. The first one did not show any difference between PE and IVIg on a 6 weeks period of treatment. The second one comparing a course of IVIg and oral prednisone found no statistical difference concerning the primary outcome measure (change in a 11-point disability scale, 2 weeks after randomization), but slightly not significant greater improvement favoring IVIg in the secondary outcome measures. A meta-analysis summarising the results of these single and comparative RCTs confirmed the superiority of IVIg when com-



pared to placebo, but does not find a significant difference between IVIg and corticosteroids. More recently, an Italian multicenter trial demonstrated better efficacy and tolerability of IVIg given at the dose of 2 g/kg over 4 days in comparison to intravenous steroids (given at the dose of 2 g of methylprednisolone over 4 days) in the short-term [7].

However and interestingly, significantly more patients appeared to deteriorate after the 6 month course amongst those who had received IVIg compared to those having received intravenous steroids. The evidence of efficacy of corticosteroids, PE and IVIg in CIDP is therefore supported by several RCTs and assessed by systematic reviews. Although these treatments provide short-term benefit, the value of their immunomodulatory action in the long-term (> 2 years) has not been adequately evaluated. In addition, there are no recognised clinical or electrophysiological criteria for proposing one of these treatments as the first choice in an individual patient. Lastly, some patients who initially respond to one or more first-line treatments show progressive deterioration of their neurological condition, and therefore need long-term therapy. The lack of understanding of the pathogenesis of CIDP hinders the choice of immunosuppressive drug to be tried in long-term therapy. Furthermore, review of the non-randomised trials in the literature does not reveal a favourite drug to be tested [8]. Two RCTs have been recently conducted with interferon- β 1 α (IFN- β) and methotrexate. A trial with Avonex[®] at different regimens, showed no benefit when given during a 6 months period. The other one failed to show a significant efficacy of methotrexate versus placebo on the primary outcome

measure (reduction of doses of IVIg or steroids), over a 6 months period [9].

2. Multifocal Motor Neuropathy

2.1. Diagnosis

MMN was firstly reported in 1986. Patients with MMN have a fairly stereotyped clinical picture made of a chronic asymmetrical motor syndrome, starting usually in a distal upper limb and remaining prominent in the arms [10–12]. The motor deficit involves individual motor nerves, and is frequently accompanied by cramps and fasciculations. Tendon reflexes are diminished or abolished in the affected territories. The hallmark of the disease is the evidence, on electrophysiological studies, of CB at any level on motor nerves, more frequently in the forearms. The reduction of the amplitude between proximal and distal stimulation may be as much as 80%, and is usually accompanied by slowing of MNCV restricted to corresponding segments of nerves. Serum IgM anti-GM1 antibodies are found in 40 to 60% of cases. The course of the disease is slowly progressive, with possible involvement of other motor nerves in the upper then the lower limbs, leading to a marked motor deterioration.

2.2. Treatment

Patients with MMN do not usually respond to steroids or PE, which may worsen the motor deficit in some cases. On the other hand, several open studies have shown since the first description that IVIg, given at 2 g/kg, are followed by an early and often dramatic response, mainly an improvement of the motor deficit in the affected nerves. Four controlled studies were therefore conducted with IVIg in MMN and all demonstrated efficacy of IVIg

when compared with placebo [13].

Several studies have tried to assess natural history and long-term effectiveness of treatments in MMN. A longitudinal study of 46 MMN patients, followed for a median of 2.3 years, demonstrated that spontaneous improvement or resolution may not occur. Four studies focused on long-term efficacy of IVIg, given as the only treatment in periodic infusions, whose results are controversial [13; 14]. The first one performed a long-term follow-up of 11 patients with MMN, who received maintenance treatment with IVIg during 4–8 years. Muscle strength improved significantly within 3 weeks of the start of IVIg treatment and was still significantly better at the last follow-up examination than before treatment, even though it decreased slightly and significantly during the follow-up period. CB disappeared in 6 nerve segments but new CB appeared in 8 nerve segments during the follow-up period. Same data and conclusions were outlined by another study which reported 10 patients with MMN receiving periodic infusions for 5 to 12 years (mean 8.2 years). At last follow-up, only 2 patients had maintained the maximal improvement achieved during therapy, while 8 worsened despite increasing IVIg dosage. This decline started after 3 to 7 years (mean 4.8 years) of therapy and correlated with a reduction of distal compound muscle potentials amplitude ($p < 0.019$). On the other hand, the third study reviewed medical records of 10 MMN patients receiving IVIg (2 g/kg) for 3 consecutive months, then monthly maintenance therapy at same doses, and followed for an average of 7.25 years. All patients kept significant a sustained improvement in muscle



strength and functional disability while on IVIg therapy. In addition, there were significant improvement in CB decrease. The difference from previous findings may be explained by the different regimen in giving IVIg, the patients in this study being treated with significantly higher IVIg maintenance doses. Lastly, our group reported a retrospective study of 40 MMN patients treated with periodic IVIg infusions (Mean follow-up: 2.2 years). At the last follow-up examination, only 8 patients (20%) had prolonged remission (> 6 months) without further treatment, after an initial IVIg periodic treatment of 6–18 months, while 25 patients (62.5%) had stabilization strictly dependent on IVIg periodic infusions.

Only one RCT has been reported in long-term treatment of MMN with mycophenolate mofetil given in addition with IVIg over a 6 month period, and showed no efficacy, when compared with placebo.

3. Paraproteinemic Neuropathies

3.1. Diagnosis

The association between peripheral neuropathy and monoclonal gammopathy (MG) has been increasingly recognized in the past 20 years [15]. The first descriptions concerned peripheral neuropathy associated with myeloma and Waldenström's disease. In 1978, Kyle proposed the term of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (MGUS) to regroup cases with "benign" paraproteinemia. Lastly, an activity of the M-protein directed to peripheral nerve antigens (MAG, glycolipids, sulphatides) has been demonstrated in a high proportion of polyneuropathies associated with IgM MGUS, but not found in

polyneuropathies associated with IgG and IgA MGUS.

Polyneuropathy associated with anti-MAG IgM MG is a chronic sensory neuropathy occurring in the 6th and the 7th decades. On clinical examination, vibration and joint position sensation are impaired in the distal lower limbs and later in the distal upper limbs. Generalized areflexia is a common feature. Motor deficit occurs later in the course of the disease and affects mainly the distal lower limbs. An ataxia is present in 2/3 of patients, and a tremor of the upper limbs in 30% of cases. The course of the polyneuropathy is usually slowly progressive. Electrophysiological studies allow this polyneuropathy to be classified as a demyelinating neuropathy with a specific profile also called DADS neuropathy for distal acquired demyelinating sensory neuropathy.

3.2. Treatment

Therapeutical aspects of neuropathies associated with MG are different in polyneuropathies associated with a characterized lymphoproliferative disorder and those associated with MGUS [15].

In lymphoproliferative disorders, the treatment is that of malignancy, which may also improve the peripheral neuropathy. The best results are obtained in osteosclerotic myeloma and solitary plasmocytoma, even when associated with a POEMS syndrome.

Quite different is the treatment of neuropathy associated with MGUS, which has been the matter of a wide number of mostly open trials. The vital prognosis is most of time rather good in these neuropathies but the disability has probably been underestimated, and frequently warrants fitted treatments. In polyneu-

ropathy associated with anti-MAG IgM MG, a recent Cochrane review did not disclose evidence for any beneficial immunosuppressive treatment [16]. Rituximab, a monoclonal antibody directed to CD 20 lymphocytes subtype seems to be the more promising therapy. The results of a double-blind RCT comparing rituximab with placebo in patients with worsening anti-MAG neuropathy showed a significant, unless modest, efficacy of rituximab on the INCAT score, selected as primary outcome measure [17]. Another yet unpublished placebo-controlled trial (RIMAG study) failed to show any significant improvement with rituximab on INCAT sensory score as primary outcome [18].

REFERENCES

1. Merkies I.S.J., Lauria G. 131st ENMC International workshop: selection of outcome measures for peripheral neuropathy clinical trials. 10–12 December 2004, Naarden, the Netherlands. *Neuromuscul. Disord.* 2006; 16: 149-156.
2. Van den Bergh P.Y.K., Hadden R.D.M., Bouche P. et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of CIDP. Report of a joint task force of the EFNS and the PNS – First Revision. *Eur. J. Neurol.* 2010; 17: 356-363.
3. Léger J.M. A review of the medical management of CIDP. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 569-582.
4. Van Schaik I., Eftimov F., van Doorn P.A. et al. Pulsed high-dose dexamethasone versus standard prednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (PREDICT study): a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Neurol* 2010; 9: 245-253.
5. Eftimov V., Vermeulen M., van Doorn P.A. et al. PREDICT. Long-term remission of CIDP after pulsed dexamethasone or short-term prednisolone treatment. *Neurology* 2012; 78: 1079-1084.
6. Hughes R.A.C., Donofrio P., Bril V. et al. ICE Study Group. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment



of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2008; 7: 136-144.

7. Nobile-Orazio E., Cocito D., Jann S. et al. Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2012; 11: 493-502.

8. Mahdi-Rogers M., Swan A.V., van Doorn P.A., Hughes R.A.C. Immunomodulatory treatment other than corticosteroids, immunoglobulin and plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; 11: CD003280.

9. Randomised controlled trial of methotrexate for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (RMC trial): a pilot, multicentre study. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 158-164.

10. Nobile-Orazio E., Capellari A., Priori A. Multifocal motor neuropathy:

current concepts and controversies. *Muscle Nerve* 2005; 31: 663-680.

11. Van Schaik I.N., Léger J.M., Nobile-Orazio E. et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of multifocal motor neuropathy: report of a joint task force of the EFNS and the PNS-First revision. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2010; 15: 295-301.

12. Cats E.A., van der Pol W.L., Piepers S. et al. Correlates of outcome and response to IVIg in 88 patients with multifocal motor neuropathy. *Neurology* 2010; 75: 818-825.

13. Léger J.M., Vargäs S., Lievens I. Efficacy of intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy. *Ann New York Acad. Sci.* 2007; 110: 248-255.

14. Umapathi U., Hughes R.A.C., Nobile-Orazio E., Léger J.M. Immunosuppressant and immunomodulatory treatments for multifocal motor neuropathy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; CD003217.

15. Hadden R.D.M., Nobile-Orazio E., Sommer C. et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies: report of a joint task force of the EFNS and the PNS-First revision. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2010; 15: 185-195.

16. Dalakas M.C., Rakocevic G., Salagegheh M. et al. Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin associated glycoprotein antibody demyelinating neuropathy. *Ann. Neurol.* 2009; 65: 286-293.

17. Lunn M.P.T., Nobile-Orazio E. Immunotherapy for IgM anti-myelin associated glycoprotein paraprotein-associated peripheral neuropathies. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; CD002827.

18. Léger J.M., Viala K., Nicolas G. et al. Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin associated glycoprotein demyelinating neuropathy (RIMAG study). *Neurology* 2013, in revision.

Submitted 6.06.2013





UDC 612.795:612.014.422

Daton Medenou¹, Ivo Iliev², Basile Kounouhewa³,
Roland C. Houessouvo¹, A. Sèmiyou Adedjouma¹, Michael Adeyinka⁴

PHYSICO-MATHEMATICAL BASIS OF THE BIOLOGICAL IMPEDANCE STUDY — CASE OF THE ELECTRODERMAL ACTIVITY

¹ Laboratory of Electrotechnics and Telecommunications and Application Informatics,
Abomey Calavi University, Cotonou, Benin,

² Medical Technics Laboratory/Electronics Department, Technical University, Sofia, Bulgaria,

³ Technical Researches Faculty, Abomey Calavi University, Cotonou, Benin,

⁴ Biomedical Informatics Laboratory, The Netherlands

УДК 612.795:612.014.422

Д. Медену¹, И. Ильев², Б. Кунухева³, Р. С. Хуессуво¹, А. С. Адедюма¹, М. Адеинка⁴
ФИЗИКО-МАТЕМАТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ИЗМЕРЕНИЙ БИОЛОГИЧЕСКОГО ИМПЕДАНСА
ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ ЭЛЕКТРОДЕРМАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ

¹ Лаборатория электротехники, телекоммуникаций и прикладной информатики, Абомей
Университет Калави, Котона, Республика Бенин,

² Лаборатория медицинской техники, отдел электроники, Технический университет, Со-
фия, Болгария,

³ Факультет технических исследований, Абомей Университет Калави, Котона, Республика
Бенин,

⁴ Лаборатория биомедицинской информатики, Голландия

В исследовании исходили из необходимости определения зависимости реографических по-
казателей от объемного тока крови. Установлено, что вариабельность относительной величи-
ны объемного тока крови прямо пропорционально зависит от вариабельности показателей им-
педанса ($\Delta Z/Z$) в сегменте тканей тела, которые подлежат исследованию. Вместе с тем, наблю-
дается обратная пропорциональная зависимость вариабельности объемного тока крови от на-
турального логарифма общего импеданса ($\ln Z$).

Ключевые слова: электродермальная активность, формула Кубичека, измерение импеданса,
электроплетизмография.

UDC 612.795:612.014.422

Daton Medenou¹, Ivo Iliev², Basile Kounouhewa³, Roland C. Houessouvo¹, A. Sèmiyou Ade-
djouma¹, Michael Adeyinka⁴

PHYSICO-MATHEMATICAL BASIS OF THE BIOLOGICAL IMPEDANCE STUDY — CASE OF
THE ELECTRODERMAL ACTIVITY

¹ Laboratory of Electrotechnics and Telecommunications and Application Informatics, Abomey Ca-
lavi University, Cotonou, Benin,

² Medical Technics Laboratory/Electronics Department, Technical University, Sofia, Bulgaria,

³ Technical Researches Faculty, Abomey Calavi University, Cotonou, Benin,

⁴ Biomedical Informatics Laboratory, The Netherlands

Physical laws are reliable means of data processing techniques and particularly in medical engi-
neering. Specifically, biological objects demand a deep analysis of some regularly used formulas and
defined conditions, the lack of which will nurse some doubt as for the effectiveness of the formulae
particularly used in rheography. The basic formulas used in bioimpedance measurements are consi-
dered in this work. The insufficiency in the expression of blood volume change as a function of total resi-
stance (or biological impedance) relative to variation is being considered, while new expressions are
being proposed. For instance, it has been demonstrated that the relative blood volume variation $\Delta V/V$
is directly proportional to the relative impedance variation ($\Delta Z/Z$) within the body segment under investi-
gation and inversely proportional to the natural logarithm of the total impedance of the segment ($\ln Z$).

Key words: Electrodermal activity, Kubicek's formula, Impedance measurement, Electrople-
thysmography.



Introduction

The electromagnetic fields theory and methods of electric field analysis enable creating powerful non-invasive methods for the investigation of the activity of the heart, brain, skin, muscle, etc. by *potential measurement* (Electrocardiogram (ECG), Electromyogram (EMG), Electrooculogram (EOG), Electrogastrogram (EGG), Electrodermal Activity (EDA) by TARCHANOV [1] etc., or by *impedance measurement* (Electroplethysmogram (EPG), EDA) by FERRE [2] etc. The development of the latter group created powerful technical basis, methods and relatively simple mathematical process for calculating hemodynamic parameters [3–6] or the activity of sweat glands. It has been demonstrated by Fowles that the electrodermal response (EDR) is associated with the activity of sweat glands. A direct correlation exists between EDR and the activity of sweat gland. There are no EDR signals without the activity of sweat glands [7]. Concerning the impedance measurements, the mathematical formulas used are based on the laws of solid state of physics (for instance, Ohm's law) applicable for certain defined conditions which are met always proper to biological objects. The case of biological objects is considered with enough precautions regarding the application of this law. That is why some authors do not trust the formulae used in Electroplethysmography while others consider them as only useful for predicting hemodynamic parameters. In this article, a review of Ohm's law will be made while an update will be proposed in the first instance. Secondly, the application conditions of this law will be specified in biomedical engineering and finally the basic

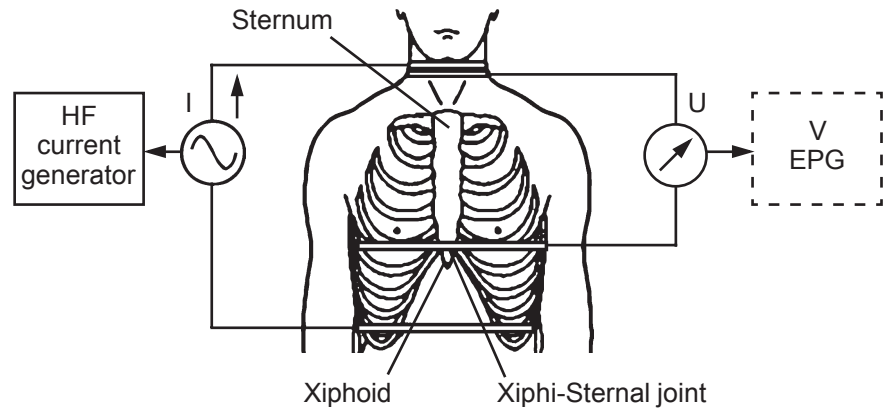


Fig. 1. Electroplethysmography measurement of cardiac impedance

Note. The impedance of the thorax is measured longitudinally by four electrodes band. A pair of external electrodes (an electrode is placed around the abdomen and other placed around the upper part of the neck). A pair of internal electrodes (an electrode is placed around the thorax at the level of the articulation between the xiphoid and the sternum, called the xiphoid articulation, and the other around the lower part of the neck). Source [15], reproduction.

formulas for impedance measurements will be reviewed.

Objective

The main objective in this work is to make a thorough review of the conditions of use of the laws of physics in engineering and particularly in medical engineering. To do this, we will:

- review Ohm's law in plethysmography and electrodermal activity;
- accentuate the weakness of the application of this law in the field of medical engineering;
- develop a new version of the application of this immutable law.

Problem

Measuring biological impedance reveals relative results when based on the current expression used in the calculation of hemodynamic parameters in rheography (fig. 1). Analysis demonstrates the need for an adjustment in the fundamental formulas based on Ohm's law and which are used in biological impedance measurements. Indeed, the voltage fall $U(V)$ on a conductor, through which a current runs is directly proportional to the resistance $R(\Omega)$ of the

conductor and the intensity $I(A)$ of this current.

$$U(V) = RI \quad (1)$$

The resistance R is an electrical property characteristic of the conductor, fig. 2, *a*, which depends on its geometric shape (dimensions), its homogeneity and its nature. This relationship is summarized in the following formula for every conductor and every shape:

$$R = \int \rho dl/ds \quad (2)$$

In this formula:

- ρ (Ωm) is the resistivity (specific resistance) of the material of the conductor and depends on some parameters as electron charge, carrier concentration, velocity, temperature, the charge of the conductor etc.;
- s (m^2) is the cross section of the conductor;
- l (m) is the length of the conductor.

When those parameters are constant in a solid conductor of length L defined as not very large, then the resistivity can be assumed to be constant with a relative uncertainty very low or negligible. Then the specific resistance is also constant.



Under these conditions, the formula of resistance can take the following simple form

$$R = \rho L/s = \rho L^2/sL \quad (3)$$

or

$$R = \rho L^2/V, \quad (4)$$

where $V \text{ (m}^3\text{)} = sL$ is the volume of the conductor.

The formula (4) is basical and is widely used in bioimpedance measurement. It was considered to be true and applicable to biological objects because of the early concept that human organism is electrically homogeneous. But this concept was later considered vague and/or only partially true [8], since it has been found that specific resistance of different tissues within human organism varies in large limits (as shown in the table 1) and together with the current frequency. Thus, it was found that the specific resistance (resistivity) of blood varies between $120\Omega\cdot\text{cm}$ and $180\Omega\cdot\text{cm}$ at current frequency of 500 Hz and between $118\Omega\cdot\text{cm}$ and $149\Omega\cdot\text{cm}$ at current frequency of 2.5 MHz. The conclusion was that the human organism is "relatively" homogeneously conductable. The same result was achieved by Nyboer [4]. Some years ago, Furthermore, Swanson confirmed that blood conductivity varies with the blood viscosity in blood vessels [14]. In spite of these results it has been accepted that certain average value of the blood specific resistance, which allows Ohm's law to be viable when measuring blood resistance or impedance. The blood specific resistance is still a function of the hematocrit. All that shows the relative character of the results when the expression (1) is used for the calculation of the hemodynamic parameters in rheography. Based on this analysis, an adjustment seems to be necessary in the fundamental

Table 1
The Resistivities of Some Tissues in the Body

Tissue	$\rho[\Omega\text{m}]$	Remarks
Brain	2.2	gray matter white matter average
	6.8	
	5.8	
Cerebro-spinal fluid	0.7	
Blood	1.6	Hct = 45
Plasma	0.7	
Heart muscle	2.5	longitudinal transverse
	5.6	
Skeletal muscle	1.9	longitudinal transverse
	13.2	
Liver	7	—
Lung	11.2	—
	21.7	
Fat	25	—
Bone	177	longitudinal circumferential radial (at 100 kHz)
	15	
	158	
	215	

Note. With Hct = Hematocrit (%). Source: [9–13].

formulas used in biological impedance measurements.

Materials and Methods

They are based on the reformulation of basic expressions of

rheography. In order to get more accurate and convenient rheomatics expressions, the calculation of parameters, data analysis and the blood resistance in a given body segment should be considered to be parallel with the resistance of the remainder of that segment (fig. 2, a, b, c, d).

In that figure, R_0 and R are the total resistance of the segment at moment t_0 (respectively at moment t), R_b , R_t and ΔR_b are respectively blood resistance, the resistance of the remainder tissues of the segment and the variation in blood resistance following the change ΔV in the blood volume V .

Within the segment the variation in the total resistance is noted ΔR as:

$$\Delta R = R - R_0 \quad (5)$$

From fig. 2, we have:

$$\Delta R_b = -RR_0/\Delta R \quad [21-23] \quad (6)$$

R_b is the resistance of the blood.

With reference to the expression (4) we obtain:

$$\Delta R_b = \rho L^2/\Delta V \quad (7)$$

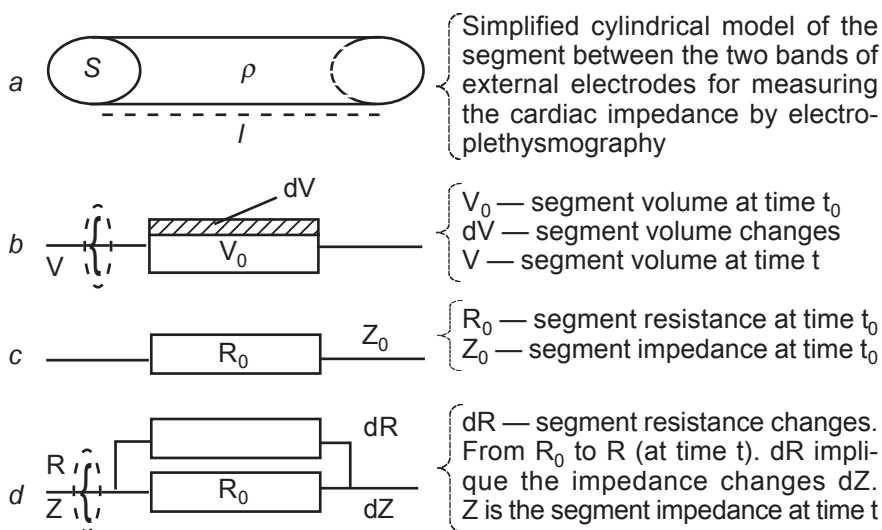


Fig. 2. Electric models of the body part under investigation

Note. R_0 and R are the segment total resistances with the blood at time t_0 and t . R_b , R_t and ΔR_b are respectively the blood resistance, other tissues in the segment and with changes of the blood resistance in accordance with changes in the blood volume.



Since only the blood volume has varied in the segment, the change in volume of the segment is also the change in blood volume thus:

$$\Delta V = \Delta V_b \quad (8)$$

It follows:

$$\Delta V = -\rho L^2/R_0 \cdot \Delta R/R \quad (9)$$

In case of elementary change in blood volume dV , we get

$$dV = -\rho L^2/R_0 \cdot dR/R \quad (10)$$

A solution of the expression (10) is

$$V = -\rho L^2/R_0 \cdot \ln(k \cdot R) \quad (11)$$

In this expression k is a coefficient (k normalizer in Siemens or $1/\Omega$), which expresses the constant of integration.

From the expressions (9) and (11) we get:

$$\Delta V/V = (\Delta R/R) \times 1/\ln(k \cdot R) \quad (12)$$

We note that this result is widely different from the usually used expression and that the discrepancy is certainly not noticed because of the approximations used in Electroplethysmogram (EPG).

Results

Application to electrodermal activity by FERE: Electrodermal activity (EDA or EDF) is a signal recorded at the surface of the skin and which reflects the psychophysiological state of the body. This activity can be recorded either as a potential (TARH-ANOFF method) or as a change in impedance (Method FERE). We use the skin series equivalent model — FERE model (fig. 3). It has been shown that only tissue resistivity is required and that the effect of electromagnetic propagation can be neglected [16; 18], except for a respiratory inductance plethysmography [19].

Since the series equivalent model is used and since the presence of inductance is not yet

accepted by numerous authors, between the impedance Z and the active resistance R we have the following relation:

$$Z = R(1 + 1/(RC\omega)^2)^{1/2} = \eta R \quad (13)$$

C is the capacity of the tissues within the segment. Since in bioimpedance measurements (EPG, EDA etc.) changes in active resistance R and in capacity C are small (absent some per cent) (Nyboer 1970), η is almost constant and may be calculated for each rheography and the body segment. Due to the reason explained above it may be accepted that the measured impedance Z is proportional to the active resistance R , thus:

$$|Z| = \eta R \quad (14)$$

The frequency f is related to the pulsation ω by the equation $\omega = 2\pi f$. Because the rheography works at a fixed frequency (selective), we can not expect the change in ω which could give rise to changes in η . Therefore $\Delta Z/Z = (\Delta R/R) \cdot (\Delta \eta/\eta)$.

From the expression (14) we may get:

$$\Delta Z/Z = \Delta R/R \quad (15)$$

In expression (12) when we replace $\Delta R/R$ by $\Delta Z/Z$ and we make a proper calibration of the measuring instrument, we obtain:

$$\Delta V/V = (\Delta Z/Z) \times 1/\ln(k/\eta Z) \quad (16)$$

The ratio k/η can be reduced to the unit from the calibration of the meter. Thus the final formula becomes:

$$\Delta V/V = (\Delta Z/Z) \cdot 1/\ln(Z) \quad (17)$$

Analysis

Discussion & Perspectives

This last formulation (17) is based on skin abrasion and can be used safely in all measurements of biological impedance variations related to changes in various flowing objects in the body (such as blood, lymph, sweat, etc.). This is helpful because the skin impedance varies for each individual and depends primarily on: the skin temperature, the surface and contact pressure, contact tension (force), the moisture condition and sweating of the skin, the time of passage of the electrical current, physiological state, the morphology of the individual and the contact points on the body.

We note that expression (12) is widely different from the usually used expression while the discrepancy remains certainly not noticed because of the approximations used in Electroplethysmogram (EPG).

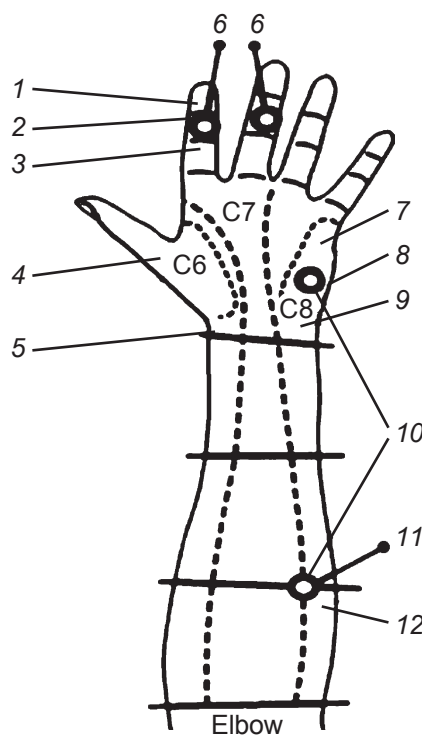


Fig. 3. Electrodes locations on the palm for measurement the resistance and potential of the skin. (Venables et Christie, 1980). Reproduction. Source [17]: 1 — distal phalanx; 2 — medial phalanx; 3 — proximal phalanx; 4 — thenar eminence; 5 — crease; 6 — bipolar placement (SC measurement); 7 — hepothenar eminence; 8 — active electrode; 9 — dermatomal distribution; 10 — unipolar placement (SC measurement); 11 — reference electrode; 12 — abraded site



It is necessary to have here a short discussion: in expression (4) ρ is the blood resistivity, the resistance R must be the blood resistance, so that V represents the blood volume, but in expression (12) R is the total resistance of the segment. All the formulas above concern only active resistance. However, current measurement is never a direct current because of the danger due to the faradic effect. So, in reality, it is rather the total resistance. However, many authors toggle from the active resistance to complex resistance (the impedance), replacing R by Z ! This requires a prior adjustment.

In impedance, the influence of plethysmography capacitance is reduced to minimum value by skin abrasion and the use of high frequencies (20 KHz to 200 KHz), but nonetheless the measured quantity is indeed impedance since reactive components are not completely cancelled.

The ratio k/η deserves special attention and can be reduced to the unit from the calibration of the meter. If $k/\eta < 1 > k/\eta$? In reality, the value to be assigned will depend on the scope and measurement conditions in each clinical specialty.

Regarding impedance, we want to know if the resistivity of the blood is not a function of other parameters in addition to the Hematocrit. Furthermore, we will also have to make an experimental phase to justify the approach.

In our opinion the results should provide further details in the calculation of cardiac parameters such as: cardiac output, heart rate, maximum frequency theoretical intracardiac hemodynamic, corrected QT interval, mean arterial pressure, cardiovascular risk, and valve area.

Conclusion

There are some difficulties in using certain formulas in the theory and practice of plethysmography (EPG) and in their applications to other biological impedance measurements (such as Electrodermal Activity). This shows the limitations and shortcomings of these formulas.

This work shows some inadequacy in the basic formulae used in impedance rheography measurement while at the same time proposing solutions without the aforementioned discrepancies. The proposed formulas are based on reliable physical basis, but they may not be considered as the final correction in the wide range (largely used formulas), but simply as a step in the research of universal solution to the insufficiency.

This formula contains two parameters, still undetermined k and h but with the practical conditions on the current frequency of measures for h and on the calibration of the meter for k .

Concluding therefore, our conclusion is a challenge to the engineers to determine these parameters, and more still, to the physicists who are looking for conditions, on which physical laws of matter could be based on medical objects.

REFERENCES

1. Tarchanoff J. (1889). Décharges électriques dans la peau de l'homme sous l'influence de l'excitation des organes des sens et de différentes formes d'activité psychique. *C. Soc. Biol.* (Paris) 41: 447-451.
2. Féré C. (1888). Note sur les modifications de la résistance électrique sous l'influence des excitations sensorielles et des émotions. *C. R. Soc. Biol.* (Paris) 5: 217-219.
3. Nyboer J. (1950). Electrical impedance plethysmography. *Circulat*; 2: 811-821.
4. Nyboer J. (1970). Electrorheometric properties of tissues and fluids.

Ann. New York Acad. Sciences; 2: 410-420.

5. Kubicek W.G., Patterson R.P., Witsoe D.A. (1970). Impedance cardiography as non invasive method of monitoring cardiac function and others parameters of cardiovascular system. *Ann. New York Acad. Science*; 2: 724-732.

6. Stamboliev I.B., Penev H., Munshinski A. Method for determining some elements of impedance plethysmography (IPG) signals to be used in automatic. *Advances in Biomedical Measurement* Ed. E. Carson et al. Plenum Press 1988, 167-169.

7. Fowles D.C. (1986). The eccrine system and electrodermal activity. In *Psychophysiology*, ed. M.G.H. Coles, E. Donchin, S.W. Porges, Guilford Press, New York. P. 51-96.

8. Benjamin M.J., Schwan H., Kaay C.F., Hafkenschiel J.H. (1980). The electrical conductivity of living tissues. *Circulat*; 2 (3): 321-335.

9. Geddes L.A., Baker L.E. (1967). The specific resistance of biological material A compendium of data for the biomedical engineering and physiologist. *Med. Biol. Eng.*; 5: 271-293.

10. Barber D.C., Brown B.H. (1984). Applied potential tomography. *J. Phys. E.: Sci. Instrum.* 17:723-33. Epstein B.R., Foster K.R. (1983). Anisotropy as a dielectric property of skeletal muscle. *Med. & Biol. Eng. & Comput.*; 21 (1): 51-55.

11. Stuchly M.A., Stuchly S.S. (1984). Electrical properties of biological substance. In *Biological Effects and Medical Applications of Electromagnetic Fields*, ed. O.P. Gandhi, Academic Press, New York.

12. Stuchly M.A., Stuchly S.S. (1984). Electrical properties of biological substance. In *Biological Effects and Medical Applications of Electromagnetic Fields*, ed. O.P. Gandhi, Academic Press, New York.

13. Jaakko Malmivuo & Robert Plonsey. *Bioelectromagnetism — Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields*, New York Oxford, Oxford University Press, 1995. Version 2007.11.07; Section7. (<http://www.kenrico.com/media/bembook/> OU <http://www.bem.fi/book/07/07.htm>). (consulté le 10-09-2012).

14. Swanson D.K., Webster J.G. (1983). Errors in four electrode impedance plethysmography. *Med. & Biol. & Comput.*; 21: 674-680.

15. Jaakko Malmivuo & Robert Plonsey. *Bioelectromagnetism — Principles and Applications of Bioelectric and Bio-*



magnetic Fields, New York Oxford, Oxford University Press, 1995. Version 2007.11.07; Section 25. (<http://www.kenrico.com/media/bembook/> OU <http://www.bem.fi/book/25/25.htm>). (consulté le 10-09-2012).

16. John Wiley & Sons, Inc.. MEDICAL INSTRUMENTATION: application and design. John G. Webster, editor; 4th Edition (2009). Sec. 5, p. 207.

17. Jaakko Malmivuo & Robert Plonsey. *Bioelectromagnetism — Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields, New York Oxford, Oxford University Press, 1995. Version 2007.11.07; Section 27. (<http://www.kenrico.com/media/bembook/> OU <http://www.bem.fi/book/27/27.htm>). (consulté le 10 -09-2012).*

18. Jaakko Malmivuo & Robert Plonsey. *Bioelectromagnetism — Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields, New York Oxford, Oxford University Press, 1995. Version 2007.11.07; Sous-Section 7.2.4 (<http://www.kenrico.com/media/bembook/> OU <http://www.bem.fi/book/07/07.htm>). (consulté le 10-09-2012).*

19. Gandis G. Mazeika, Rick Swanson (2007). Respiratory Inductance Plethysmography An Introduction. Pro-Tech Services, Inc. www.pro-tech.com

20. Jia-Jung Wang, Wei-Chih Hu, Tsiar Kao, Chun-Peng Liu, Shih-Kai Lin (2011). Development of forearm impedance plethysmography for the minimally invasive monitoring of cardiac pumping function. *J. Biomedical Science and Engineering*; 4: 122-129. doi: 10.4236/

jbise.2011.42018 Published Online February 2011 (<http://www.SciRP.org/journal/jbise/>).

21. Stamboliev I.B., Medenou D. (1989). Influence of electrode of technic on EDA investigation. Conference, "Radiology Day, 7th May" Sofia. Conference. (in bulgarian).

22. Stamboliev I.B., Penev H., Munshinski A. Method for determining some elements of impedance plethysmography (IPG) signals to be used in automatic. *Advances in Biomedical Measurement*, ed. E. Carson et al. Plenum Press 1988, p. 167-169.

23. Medenou D. Enregistrement et analyse de l'activité électrodermale. Thèse Université Technique de Sofia. Sofia, 1990.

Submitted 6.06.2013





УДК 616.12-008.331.1-001.34057:577.118

В. А. Капустник, Н. К. Сухонос

РОЛЬ ЗМІН БІОЕЛЕМЕНТНОГО ГОМЕОСТАЗУ У ХВОРИХ ІЗ ВІБРАЦІЙНОЮ ХВОРОБОЮ У ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

УДК 616.12-008.331.1-001.34057:577.118

В. А. Капустник, Н. К. Сухонос

РОЛЬ ИЗМЕНЕНИЙ БИОЭЛЕМЕНТНОГО ГОМЕОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНЬЮ В СОЧЕТАНИИ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Работа посвящена изучению содержания макро- и микроэлементов (Ca, Mg, Cu, Fe, Zn) в сыворотке крови у больных вибрационной болезнью при отсутствии и наличии сопутствующей гипертонической болезни. Выявлены изменения минерального состава у обследованных больных, которые усиливаются по мере прогрессирования вибрационной болезни. Наибольшие изменения отмечались в основной группе наблюдения, у больных с сочетанной патологией.

Ключевые слова: вибрационная болезнь, гипертоническая болезнь, кальций, магний, медь, железо, цинк.

UDC 616.12-008.331.1-001.34057:577.118

V. A. Kapustnik, N. K. Sukhonos

THE ROLE OF BIOELEMENTAL HOMEOSTASIS CHANGES IN PATIENTS SUFFERING FROM VIBRATION DISEASE COMBINED WITH HYPERTENSION DISEASE

The Kharkov National Medical University, Kharkov, Ukraine

One of the leading role in the professional pathology belongs to vibration disease (VD) at which the development of vascular and peripheral nervous system, musculoskeletal system, vestibular analyzer affection syndromes is possible. VD according to its frequency takes the second place among the peripheral nervous system diseases (after dust pathology of respiratory apparatus) among the workers of Ukrainian main industries. According to the data of numerous researches cardiovascular pathology is the leading comorbidous state with professionally stipulated diseases. In the structure of accompanying cardiovascular diseases the hypertension disease (HD) is prevailed. Though, the bioelemental homeostasis which the patients with vibration disease in accordance with hypertension disease have, has been still poorly studied.

Aim. The research of the dynamics of minor and major mineral composition in blood serum with VD and HD patients.

Materials and methods of the research. It was included 107 patients with the vibration disease diagnosis of local vibration of the I and II stages, aged 41–66 (average age $54 \pm 6,17$). Among them 60 patients had VD with HDII (the main group), and 47 patients had isolated VD (comparison group). The content of minor and major mineral elements (calcium, magnesium, zinc, copper, iron) was determined by atomic absorption method with a spectrophotometer "Saturn-4" (Russia).

Results and their discussion. It was detected the statistically important increase in Ca ($p < 0,001$) in the comparison group as compared with the following group and also the accumulation of this figure at VD progressing. It's also detected statistically important increase in Ca ($p < 0,001$) in the main group compared to the comparison and following groups. The level of Mg was statistically authentic ($p < 0,001$) increasing in the comparison group compared to the following group. The level of Mg was increasing on VD progressing. Statistically authentic increase of Mg ($p < 0,001$) in accordance with combined HD is evidently adaptation reaction aimed at the prevention of vasospastic reactions. It was also detected statistically important ($p < 0,001$) increase of Zn connected with VD progressing. We also detected statistically authentic increase of Fe in the group with accompanied HD. In the course of the research it was detected a slight increase of Cu in blood serum with the patients with isolated VD. The content increase of Cu in blood serum can be also connected with the abnormality of transport protein synthesis in the liver against the background of vibration stipulated pathology of liver. The authentic increase of Cu in the main group was observed. Despite the fact that changes of biometals had multidirectional character, with the pathophysiological point of view these abnormalities can be determined as "syndrome of combined imbalance of biometals".



Conclusions. The content of biometals in examined patients' blood plasma in all groups was reliably higher than in the control group. The most significant differences were in the blood of patients suffering from vibration disease with hypertension disease and they were increasing with pathology severity. The increase in the content of biometals in examined patients of all groups indicates the existence of common links in abnormalities of vascular tone regulation in VD and HD patients and indicates the active collaboration of examined minor mineral elements in these processes.

Key words: vibration disease, hypertension disease, calcium, magnesium, copper, iron, zinc.

Одне з провідних місць у професійній патології відводиться вібраційній хворобі (ВХ), при якій можливий розвиток синдромів ураження судинної та периферичної нервової систем, опорно-рухового апарату, а також вестибулярного аналізатора. Вона посідає друге місце серед захворювань периферичної нервової системи (після пилової патології органів дихання) серед працівників основних галузей промисловості України [1]. За даними численних досліджень, серцево-судинна патологія є провідним коморбідним станом при професійно зумовлених захворюваннях. У структурі супровідних кардіоваскулярних захворювань переважає гіпертонічна хвороба (ГХ) [2].

Традиційно розвиток ВХ розглядається з позиції адаптації організму до змін навколишнього середовища [3]. Доведено, що вібраційний подразник, який є могутнім хронічним стресором, спричинює складні порушення нейро-refлекторного та нейрогуморального характеру [4]. Різноманітні порушення вегетативної нервової системи можна пояснити порушенням кірково-підкіркових взаємозв'язків, підвищенням тону ретикулярної формації [5]. Відомо, що однією з ланок патогенезу вібраційної патології є дисбаланс біометалів, який призводить до розвитку поліорганної недостатності [6]. Однак залишається маловивченим біоелементний гомеостаз у хворих із ВХ у поєднанні з ГХ.

Мета роботи — дослідження динаміки макро- і мікроелементного складу в сироватці крові у хворих із ВХ у поєднанні з ГХ.

Матеріали та методи дослідження

Клінічною базою для проведення досліджень був науково-дослідний інститут гігієни праці та професійних захворювань Харківського національного медичного університету. У дослідження були включені 107 хворих із діагнозом ВХ від впливу локальної вібрації I та II ступенів віком від 41 до 66 років (середній вік — $(54,00 \pm 6,17)$ року). З них у 60 хворих ВХ була поєднана з ГХ II стадії (основна група), а у решти 47 хворих була ізольована ВХ (група порівняння). У свою чергу, кожна група була поділена

на підгрупи за ступенем ВХ. Основну групу поділили на підгрупу із ВХ I ступеня з ГХ II стадії (26 осіб) і другу підгрупу хворих із ВХ II ступеня з ГХ II стадії (34 особи). Група порівняння була поділена на підгрупу з ізольованою ВХ I ступеня (21 особа) та підгрупу з ізольованою ВХ II ступеня (26 осіб). Вміст макро- і мікроелементів (МЕ) — кальцію, магнію, цинку, міді та заліза визначали атомно-абсорбційним методом на спектрофотометрі «Сатурн-4» (Росія) [7]. Статистичний аналіз даних проводили за допомогою комп'ютерного пакета прикладних програм для обробки статистичної інформації Statistica 6.1 (StatSoft, Inc., США). Для порівняння двох нормальних розподілів використовували t-критерій Стьюдента. Якщо хоча б один із розподілів не був нормальним, для порівняння незалежних вибірок застосовували ранговий критерій Манна — Уїтні.

Результати дослідження та їх обговорення

Активно вивчається внесок порушень обміну есенціальних біометалів у патогенез ВХ. З'явилася нова інформація про взаємозв'язок обміну біометалів із мембранопатологічними порушеннями, особливо з процесами перекисного окиснення ліпідів, деструктуризацією судинної стінки [8]. Таким чином, біометали є важливими каталізаторами обмінних процесів і відіграють значну роль у адаптації організму в нормі та при патології.

В організмі людини Са бере участь у побудові кісткової тканини, у процесах згортання крові, регулюванні водно-сольового обміну, збудливості нервової системи, м'язовому скороченні, дії деяких гормонів. У нашому дослідженні спостерігалось статистично значуще підвищення Са ($p < 0,001$) у групі порівняння щодо групи контролю: група з ізольованою ВХ I ст. — 2,51 ммоль/л МЕ [2,45; 2,54], група з ізольованою ВХ II ст. — 2,86 ммоль/л МЕ [2,78; 2,90], група контролю — 2,41 ммоль/л МЕ [2,34; 2,47], а також зростання даного показника при прогресуванні ВХ. Ці зміни можна пояснити тим, що системний характер ушкодження клітинних мембран при вібраційній патології, у тому чис-



лі в гладком'язових клітинах артерій, може бути основою для підвищення Ca та призводити до розвитку специфічного для ВХ периферичного ангіодистонічного синдрому. Його розвиток, у свою чергу, впливає на судинний тонус, реологічні властивості крові, мікроциркуляцію та регіональний кровотік [9].

Також спостерігалось статистично значуще підвищення Ca ($p < 0,001$) в основній групі щодо групи порівняння та контролю: підгрупа ВХ I ст. ГХ II ст. — 3,09 ммоль/л МЕ [3,01; 3,20], група з ізольованою ВХ I ст. — 2,51 ммоль/л МЕ [2,45; 2,54], група контролю — 2,41 ммоль/л МЕ [2,34; 2,47]; підгрупа ВХ II ст. ГХ II ст. — 3,50 ммоль/л МЕ [3,38; 3,61], група з ізольованою ВХ II ст. — 2,86 ммоль/л МЕ [2,78; 2,90], група контролю — 2,41 ммоль/л МЕ [2,34; 2,47]. Ці зміни зумовлені наростанням вазоспастичних реакцій, які характерні для перебігу ГХ.

Збільшення вмісту Ca в крові в поєднанні зі збільшенням вмісту Mg відображає процеси мобілізації Mg з тканин як кофактора численних ензимних реакцій, необхідних для активації енергетичного та пластичного обміну. Рівень Mg статистично вірогідно ($p < 0,001$) збільшувався в групі порівняння щодо контролю: ВХ I ст. — 1,11 ммоль/л МЕ [1,07; 1,14], ВХ II ст. — 1,39 ммоль/л МЕ [1,33; 1,47], група контролю — 0,86 ммоль/л МЕ [0,81; 0,88], також рівень Mg зростав у міру прогресування ВХ. Отримані результати, ймовірно, зумовлені тим, що посилення процесів ліпідпероксидази з депресією антиоксидантної системи при ВХ супроводжуються системними ураженнями мембран клітин і субклітинних структур, зрушеннями нейрогормональної регуляції за типом ранньої інволютивної перебудови, розладами мікроциркуляції зі зниженням пластичного й енергетичного забезпечення органів і тканин, хронічною гіпоксією. Крім того, зміна концентрації Mg призводить до спазму судин, підвищення їх чутливості до пресорних агентів [10].

Нормальний рівень Mg необхідний для регуляції нервово-м'язової провідності та тону судин. Статистично вірогідне зростання вмісту Mg ($p < 0,001$) залежно від поєднаної ГХ і є, мабуть, захисно-приспосувальною реакцією, спрямованою на запобігання вазоспастичним реакціям: підгрупа ВХ I ст. ГХ II ст. — 1,16 ммоль/л МЕ [1,11; 1,20], група з ізольованою ВХ I ст. — 1,11 ммоль/л МЕ [1,07; 1,14], група контролю — 0,86 ммоль/л МЕ [0,81; 0,88]; підгрупа ВХ II ст. ГХ II ст. — 1,59 ммоль/л МЕ [1,49; 1,70], група з ізольованою ВХ II ст. — 1,39 ммоль/л МЕ [1,33; 1,47], група контролю — 0,86 ммоль/л МЕ [0,81; 0,88].

А от Zn, Fe, Cu виконують біологічну роль каталізаторів хімічних реакцій в організмі, беруть участь у регулюванні життєво необхідних функцій. Вони містяться в тканинах організму в дуже малих кількостях, але мінімальні відхилення їх вмісту від норми спричинюють тяжкі порушення обмінних процесів і, як наслідок, розвиток захворювань.

Нами в ході дослідження також було виявлено статистично значуще ($p < 0,001$) підвищення Zn, пов'язане з прогресуванням ВХ; ВХ I ст. — 19,17 мкмоль/л МЕ [17,06; 20,4], ВХ II ст. — 22,47 мкмоль/л МЕ [21,31; 23,33], група контролю — 17,05 ммоль/л МЕ [15,35; 18,89]. Це, ймовірно, зумовлено надходженням Zn із тканинного «депо» під дією глюкокортикоїдів у відповідь на вібраційний стрес, а також як можливий варіант антиоксидантного захисту [11].

Рівень Fe статистично вірогідно збільшувався ($p < 0,001$) у групі порівняння щодо контрольної групи: підгрупа з ВХ I ст. — 22,9 мкмоль/л МЕ [22,3; 23,8]; підгрупа з ВХ II ст. — 28,5 мкмоль/л МЕ [27,3; 29,7]; контрольна група — 18,8 мкмоль/л МЕ [17,95; 19,5]. Ці зміни можуть свідчити про адекватне посилення функціонування системи мікосомального окиснення на фоні масивного викиду глюкокортикоїдів у відповідь на вібраційний стрес або про компенсуючу роль лімфатичної системи в регуляції міжсистемних взаємозв'язків даного біометалу [12].

Також нами виявлено статистично вірогідне збільшення Fe в групі з супровідною ГХ. У підгрупі хворих із ВХ I ст. ГХ II ст. рівень Fe становив 24,9 мкмоль/л МЕ [24,5; 25,8]; у підгрупі хворих з ізольованою ВХ I ст. — 22,9 мкмоль/л МЕ [22,3; 23,8] і в контрольній групі — 18,8 мкмоль/л МЕ [17,95; 19,5]. У підгрупі хворих із ВХ II ст. ГХ II ст. рівень Fe становив 33,1 мкмоль/л МЕ [24,5; 25,8]; у підгрупі хворих з ізольованою ВХ II ст. — 28,5 мкмоль/л МЕ [27,3; 29,7] і в контрольній групі — 18,8 мкмоль/л МЕ [17,95; 19,5]. Виявлене підвищення рівня Fe, що відіграє велику роль у інтенсифікації процесів перекисного окиснення ліпідів через зниження активності глутатіонпероксидази, є фактором розвитку ГХ та її ускладнень. У цілому підвищений рівень Fe можна розцінювати як обтяжливий фактор у патогенезі ГХ і ВХ.

У ході дослідження виявлено незначне підвищення Cu в плазмі крові у хворих з ізольованою ВХ: у підгрупі з ВХ I ст. — 22,9 мкмоль/л МЕ [18,3; 25,5]; у підгрупі з ВХ II ст. — 24,9 мкмоль/л МЕ [22,7; 26,7]; контрольна група — 18,8 мкмоль/л МЕ [15,5; 21,3]. Спостережуване незначне збільшення вмісту Cu в плазмі крові може бути по-



в'язане з порушеннями в системі мікросомального окиснення печінки. Як відомо, Си може певною мірою впливати на інтенсивність процесів перекисного окиснення ліпідів через утворення супероксиддисмутази. Підвищення вмісту Си в плазмі крові може бути також пов'язане з порушенням синтезу транспортних білків у печінці на фоні вібраційно-зумовленої патології печінки [13].

Нами виявлено статистично вірогідне збільшення Си в основній групі. У підгрупі хворих із ВХ I ст. ГХ II ст. рівень Си становив 28,1 мкмоль/л МЕ [25,1; 30,9]; у підгрупі хворих з ізольованою ВХ I ст. — 22,9 мкмоль/л МЕ [18,3; 25,5] і в контрольній групі — 18,8 мкмоль/л МЕ [15,5; 21,3]. У підгрупі хворих із ВХ II ст. ГХ II ст. рівень Си становив 33,9 мкмоль/л МЕ [31,6; 36,1], у підгрупі хворих з ізольованою ВХ II ст. — 24,9 мкмоль/л МЕ [22,7; 26,7] і в контрольній групі — 18,8 мкмоль/л МЕ [15,5; 21,3]. Підвищення концентрації Си, мабуть, пояснюється тим, що цей біометал берє участь у активації синтезу оксиду азоту — одного з основних регуляторів судинного тону, зниження якого особливо виражене при поєднанні ВХ із ГХ.

Фізіологічне значення макро- та мікроелементів визначається їх участю у структурах і функціях більшості ферментативних систем і процесах, які проходять в організмі, у пластичних процесах і перебудові тканини, у формуванні імунітету, у підтримці кислотно-основного стану та водно-сольового обміну [14]. Концентрація іонів металів у організмі людини знаходиться на певному рівні, порушення якого призводить до різноманітних патологічних станів.

Незважаючи на те, що зміни біометалів мали різноспрямований характер, з патофізіологічної точки зору, ці порушення можна визначити як «синдром комбінованого дисбалансу біометалів» [15].

Висновки

1. Вміст біометалів у обстежених хворих усіх груп був вірогідно вищим, ніж у контрольній групі. Найбільш значущими відмінностями виявлені в крові хворих із вібраційною хворобою в поєднанні з гіпертонічною, що збільшувалися в міру зростання ступеня тяжкості поєднаної патології.

2. Збільшення вмісту біометалів у обстежених хворих усіх груп свідчить про наявність загальних ланок порушень регуляції судинного тону у хворих із вібраційною та гіпертонічною хворобами, а також про активну участь досліджуваних мікроелементів у цих процесах.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Николенко В. Ю.* Вибрационная болезнь вследствие локальной вибрации / В. Ю. Николенко // Украинский медицинский вестник *Therapia*. — 2008. — № 1. — С. 22–24.
2. *Rolke R.* Hand-arm vibration syndrome: Clinical characteristics, conventional electrophysiology and quantitative sensory testing / R. Rolke // *Clin Neurophysiol*. — 2013. — N 7. — P. 1275–1281.
3. *Несина И. А.* Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в динамике восстановительной терапии у больных вибрационной болезнью / И. А. Несина, Л. А. Шпагина, Е. Л. Потеряева // Вестник Межрегиональной ассоциации «Здравоохранение Сибири». — 2004. — № 1. — С. 12–15.
4. *Dose-response relationship between hand-transmitted vibration and hand-arm vibration syndrome in a tropical environment / A. T. Su, S. Maeda, J. Fukumoto [et al.] // Occup Environ Med*. — 2013. — N 7. — P. 498–504.
5. *Картапольцева Н. В.* Особенности поражения нервной системы при стрессовом воздействии физических факторов производственной среды / Н. В. Картапольцева, Е. В. Катаманова, Д. В. Русанов // Медицина труда и промышленная экология. — 2007. — № 6. — С. 43–47.
6. *Воргалик П. М.* Изменение гемолимфатических соотношений биометаллов (кальций, магний, медь, железо, цинк) при вибрационных воздействиях и пути их коррекции / П. М. Воргалик, Ю. В. Начаров // Медицина и образование в Сибири. — 2008. — № 3. — С. 23–25.
7. *Золотов Ю. А.* Концентрирование микроэлементов / Ю. А. Золотов. — К.: Наук. думка, 1984. — 283 с.
8. *Микроангиопатии при вибрационной болезни / Т. М. Сухаревская, А. В. Ефремов, Е. Л. Потеряева, Г. И. Непомнящих*. — Новосибирск, 2000. — 124 с.
9. *Quantitative neurosensory findings, symptoms and signs in young vibration exposed workers / L. Gerhardsson, L. Burstrom, M. Hagberg [et al.] // J. Occup. Med. Toxicol*. — 2013. — Vol. 8, N 1. — P. 8–10.
10. *Karadag F.* Trance elements as a component of oxidative stress in COPD / F. Karadag // *Respirology*. — 2004. — Vol. 9, N 1. — P. 33–37.
11. *Molchanova E.* Zink and nitrate in the ground water and the incidence of type 1 diabetes in Finland for the Spat Study Griup / E. Molchanova // *Diabetic Medicine*. — 2004. — Vol. 3. — P. 256–261.
12. *Hand-arm vibration syndrome: a common occupational hazard in industrialized countries / C. Heaver, K. S. Goonetilleke, H. Ferguson, S. Shiralkar // J. Hand. Surg. Eur. Vol.* — 2011. — Vol. 36. — P. 54–63.
13. *Ефремов А. В.* Нарушение обмена электролитов и эссенциальных микроэлементов при синдроме длительного сдавления на фоне артериальной гипертензии // А. В. Ефремов. — Новосибирск, 1998. — 123 с.
14. *Дереча Л. М.* Макро- и микроэлементы: сучасні уявлення про їх функціональне значення в теплокровному організмі / Л. М. Дереча, В. В. Мясоєдов // Теоретична та експериментальна медицина. — 2007. — № 4. — С. 21–27.
15. *Increased oxidant activity mediates vascular dysfunction in vibration injury / J. M. Hughes, O. Wirht, K. Krajnak [et al.] // J. Pharmacol. Exp. Ther*. — 2009. — N 1. — P. 23–30.

REFERENCES

1. *Nikolenko V.Yu.* Vibration disease because of local vibration. *Ukrainskyi medychnyy visnyk* 2008; 1: 22–24.



2. Rolke R. Hand-arm vibration syndrome: Clinical characteristics, conventional electrophysiology and quantitative sensory testing. *Clin Neurophysiol.* 2013; 7: 1275-1281
3. Nesina I.A., Shpagina L.A., Poteryayeva Ye. L. State of lipid peroxidation and antioxidant defence in dynamics of restoration therapy in vibration disease patients. *Vestnik Mezhrregionalnoi organizatsii "Zdravookhranenie Sibiri"*. 2004; 1: 12-15.
4. Su A.T., Maeda S., Fukumoto J., Darus A., Hoe V.C., Miyai N., Isahak M., Takemura S., Bulgiba A., Yoshimasu K., Miyashita K. Dose-response relationship between hand-transmitted vibration and hand-arm vibration syndrome in a tropical environment. *Occup Environ Med.* 2013; 7: 498-504
5. Kartapoltseva N.V., Katamanova Ye.V., Rusanov D.V. Features of defeat of the nervous system in case of stress influence of physical factors of industrial environment. *Meditsina truda i promyshlennaya ecologia* 2007; 6: 43-47.
6. Vorgalik P.M., Nacharov Yu.V. Change of hemolymphatic correlations of biometals (calcium, magnesium, copper, iron, zinc) in case of vibration influences and the way of their correction. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri* 2008; 3: 23-25.
7. Zolotov Yu.A. Concentration of microelements. Kyiv, Naukova dumka, 1984. 283 p.
8. Sukharevskaya T.M., Yefremov A.V., Poteryayeva Ye.L., Nepomnyashcikh G.I. Microangiopathies at the vibration disease. Novosibirsk, 2000. 124 p.
9. Gerhardsson L., Burstrom L., Hagberg M., Lundstrom R., Nilsson T. Quantitative neurosensory findings, symptoms and signs in young vibration exposed workers. *J Occup Med Toxicol.* 2013; 8 (1): 8-10.
10. Karadag F. Trance elements as and component of oxidative stress in COPD. *Respirology* 2004; 9 (1): 33-37.
11. Molchanova E. Zink and Nitrate in the ground water and the incidence of type 1 diabetes in Finland for the Spat Study Griup. *Diabetic Medicine* 2004; 3: 256-261.
12. Heaver C., Goonetilleke K. S., Ferguson H., Shiralkar Shiralkar S. Hand-arm vibration syndrome: and common occupational hazard in industrialized countries. *J Hand Surg Eur Vol.* 2011; 36: 54-63.
13. Yefremov A.V. Violation of exchange of electrolytes and essential microelements at syndrome protracted pressing on background of arterial hypertension. 1998. Novosibirsk, 123 p.
14. Derecha L.M., Myasoyedov V.V. Macro- and microelements: modern thoughts about their functional significance in warm-blooded organism. *Teoretychna ta eksperymentalna meditsina* 2007; 4: 21-27.
15. Hughes J.M., Wirht O., Krajnak K., Miller R., Flavahan S., Berkowitz D.E., Welcome D., Flavahan N.A. Increased oxidant activity mediates vascular dysfunction in vibration injury. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009; 1: 23-30.

Надійшла 6.06.2013

Передплачуйте
і читайте



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Новітні технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії





«ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ»

Відомості про видання

«Одеський медичний журнал» засновано у 1926 році. За кілька років він набув неабиякого авторитету серед науковців. У ньому друкували свої праці вчені, чиї імена були всесвітньо відомі вже того часу або здобули визнання в майбутньому. Та згодом, на початку 30-х років, видання журналу було припинено. Поновлений у 1997 році, він за короткий час відновив свій авторитет і посів чільне місце серед наукових видань країни.

Засновниками «Одеського медичного журналу» є Міністерство охорони здоров'я України й Одеський національний медичний університет, видавцем — Одеський національний медичний університет.

Головним редактором з часів відновлення випуску журналу є академік НАМН України лауреат Державної премії України В. М. Запорожан. До складу

редакційної колегії та редакційної ради входять відомі вітчизняні та зарубіжні вчені.

Постановами Президії ВАК України № 1–05/2 від 27 травня 2009 року та № 1-05/5 від 31 травня 2011 року «Одеський медичний журнал» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт з медицини, біології та фармації. Саме це й визначає тематику його публікацій. Щороку у журналі друкується близько двохсот статей і повідомлень.

Журнал виходить шість разів на рік. Він надходить до найвідоміших бібліотек країни, великих наукових центрів, десятків навчальних закладів. Його появу гідно оцінено за межами нашої країни.

Розповсюджується за передплатою. Передплатити журнал можна у будь-якому передплатному пункті. Передплатний індекс — 48717.

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»

1. В «Одеському медичному журналі» публікуються теоретичні й оглядові статті, які відображають важливі досягнення науки, підсумки завершених оригінальних клінічних і експериментальних досліджень, основні результати дисертаційних робіт з медицини, біології та фармації, а також матеріали меморіального характеру.

2. До розгляду приймаються проблемні статті загальним обсягом до 8 сторінок, огляди — до 10 сторінок, оригінальні й інші види статей — до 6 сторінок, короткі повідомлення — до 2 сторінок.

3. Не приймаються статті, які вже були надруковані в інших виданнях або запропоновані до публікації кільком виданням водночас, а також роботи, які за своєю сутністю є переробкою опублікованих раніше статей і не містять нового наукового матеріалу або нового наукового осмислення вже відомого матеріалу.

4. У журналі друкуються:

а) результати оригінальних досліджень у пріоритетних напрямках розвитку медичних, біологічних і фармацевтичних наук;

б) роботи з фундаментальних проблем біології, медицини, фармакології та фармації;

— генетики та прикладних аспектів медичної генетики;

— біофізичні та морфофункціональні характеристики клітин організму при різних видах патології;

— роботи з новітніх клітинних технологій;

— новітні розробки в галузі загальної і клінічної фармакології та фармації;

— досягнення в галузі вивчення етіології, патогенезу та діагностики сучасних захворювань;

— профілактика захворювань, щеплення, запобігання особливо небезпечним захворюванням;

в) огляди з сучасних актуальних проблем біології, медицини та фармації;

г) інформація, хроніка, ювілеї.

5. Стаття надсилається до редакції в двох примірниках, підписаних усіма авторами. Своїми підписами автори гарантують, що статтю написано з дотриманням правил підготовки статей до «Одеського медичного журналу», експериментальні та клінічні дослідження були виконані відповідно до міжнародних етичних норм наукових досліджень, а також надають редакції право на публікацію статті у журналі, розміщення її та матеріалів щодо неї на сайті журналу і в інших джерелах.

6. Стаття супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, а для вітчизняних авторів також експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію.

7. Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публікувалися, автор має одержати дозвіл на їх публікацію кожної з цих організацій і надіслати його разом зі статтею.

8. Текст друкується через півтора інтервалу на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого — 1 см) шрифтом Arial (Arial Cyr) або Times (Times Cyr) розміром 14 пунктів. Сторінка тексту повинна містити не більше 30 рядків.

9. Мова статей — українська для вітчизняних авторів, російська й англійська для авторів з інших країн.



10. Матеріал статті має бути викладено за такою схемою:

- а) індекс УДК;
- б) ініціали та прізвище автора (авторів);
- в) назва статті;
- г) повна назва установи (установ), де виконано роботу, місто, країна;
- д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими та практичними завданнями;
- е) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;
- ж) виділення не розв'язаних раніше частин загальної проблеми, яким присвячується стаття;
- з) формулювання мети статті (постановка завдання);
- и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;
- к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розробок у цьому напрямі;
- л) література;
- м) два резюме — російською мовою обсягом до 800 друкованих літер (0,45 сторінки) й англійською обсягом до 1800 друкованих літер (1 сторінка) за такою схемою: індекс УДК, ініціали та прізвище автора (авторів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

11. Резюме англійською мовою має коротко повторювати структуру статті, включаючи вступ, мету та завдання, методи, результати, висновки, ключові слова. Ініціали та прізвище автора (авторів) подаються у транслітерації, назва статті — у перекладі на англійську. Ключові слова й інші терміни статті мають відповідати загальноприйнятим медичним термінам, наведеним у словниках. Не слід використовувати сленг і скорочення, які не є загальноживаними.

12. Хімічні та математичні формули вдруковують або вписують. Структурні формули оформляють як рисунки. У формулах розмічають: малі та великі літери (великі позначають двома рисками знизу, малі — двома рисками зверху простим олівцем); латинські літери підкреслюють синім олівцем; грецькі — обводять червоним олівцем; підрядкові та нарядкові цифри та літери позначають дугою простим олівцем.

13. У статтях слід використовувати Міжнародну систему одиниць СІ.

14. Рисунки (не більше двох) і підписи до них виконують окремо. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід указати його номер і назву статті, а за необхідності позначити верх і низ.

15. Таблиці (не більше трьох) слід друкувати на окремих сторінках, вони повинні мати нумерацію та назву. На полях рукопису необхідно вказати місце розміщення рисунків і таблиць. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

16. Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках — більш ранні публікації. В оригінальних роботах цитують не більше 10 джерел, в оглядах — до 30. На кожну роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї у тексті статті, які подають у квадратних дужках, або за алфавітом. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються у хронологічно-

му порядку. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

17. Список подається у двох примірниках для кожного екземпляра статті, які друкуються окремо один від одного. Перший примірник оформляється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006. Другий — повністю повторює перший, але латиницею за нижче наведеними схемами.

Для статей:

Author A.A., Author B.B., Author C.C. Title of article. Title of Journal 2005; 5(129): 49-53.

Прізвища авторів і назва журналу подаються латиницею у транслітерації, назва статті — у перекладі на англійську.

Для матеріалів конференцій:

Riabinina, A.A., Berezina, E.V., Usol'tseva, N.V. Surface Tension and Lyotropic Mesomorphism in Systems Consisting of Nonionogenic Surfactant and Water, *Liotropnye zhidkie kristally i nanomaterialy: sbornik statei VII Mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii (Lyotropic Liquid Crystals and Nanomaterials: Proceedings of the Seventh International Conference)*, Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009, p. 73-75.

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва праці — у перекладі на англійську. Головне в описах конференцій — назва конференції мовою оригіналу (подається у транслітерації, якщо немає її англійської назви), виділяється курсивом. У дужках наводиться переклад назви на англійську. Вихідні дані (місце проведення конференції, місце видання, рік, сторінки) — англійською.

Для монографій та інших книжок:

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'stvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, KromPubl., 1993. 221 p.

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва книжки — курсивом у транслітерації з перекладом на англійську у квадратних дужках. Місце видання, рік видання, загальна кількість сторінок — англійською, назва видавництва — у транслітерації.

Зауважусмо: у списку латиницею потрібно указувати всіх авторів літературного джерела, на яке Ви посилаєтесь (ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 цього не передбачає). Також не слід у ньому застосовувати передбачених ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 знаків розділення: // і —. Назву джерела (журнал, конференція, книга) завжди виділяють курсивом.

Дотримання цих правил забезпечить коректне відображення цитованих джерел у переважній більшості реферативних наукометричних баз даних.

18. Скорочення слів і словосполучень подаються відповідно до ДСТУ 3582-97 і ГОСТ 7.12-93.

Для тих, хто не має доступу до повного тексту ДСТУ, на сайті Одеського медуніверситету наведено приклади оформлення бібліографічних записів. Доступ за посиланням <http://odmu.edu.ua/index.php?v=1179>.

19. До статті на окремому аркуші мовою оригіналу й англійською додаються відомості про авторів, які містять: вчене звання, науковий ступінь, прізвище, ім'я та по батькові (повністю), місце роботи й посаду, яку обіймає автор, адресу для листування, номери телефонів, факсів та адреси електронної пошти.

20. До друкованих матеріалів, виконаних із використанням комп'ютерних технологій, обов'язково додаються матеріали комп'ютерного набору та графіки на дискеті (лазерному диску).



Текст може бути таких форматів: Word for Windows, RTF (Reach Text Format).

Графічний матеріал слід подавати в окремих файлах форматів XLS, TIFF, WMF або CDR. Роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми) форматів TIFF повинна бути 300–600 dpi B&W, напівтонових (фотографії та ін.) — 200–300 dpi Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічних оригіналів — 5,5, 11,5 і 17,5 см.

21. Статті піддаються науковому рецензуванню, за результатами якого ухвалюється рішення про доцільність публікації роботи. Відхилені статті не повертаються і повторно не розглядаються.

22. Редакція залишає за собою право редакційної правки статей, яка не спотворює їх змісту, або повернення статті автору для виправлення виявлених дефектів. Статті, відіслані авторам на виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання.

23. Датою надходження статті до журналу вважається день отримання редакцією остаточного варіанта тексту.

24. Коректури авторам не висилаються, проте, якщо це не порушує графік виходу журналу, можливе надання препринту, в якому допустиме виправлення лише помилок набору і фактажу.

25. Публікація матеріалів у «Одеському медичному журналі» платна. Оплата здійснюється після рецензування статей і схвалення їх до друку, про що авторів повідомляють додатково.

Рековізиту для перерахування коштів за публікацію:

Одержувач платежу: Одеський національний медичний університет.

Банк: ГУДКСУ в Одеській області, МФО 828011, р/р 31258273210481, ідент. код 02010801.

У призначенні платежу обов'язково вказати: код 25010200, за друк статті у журналі (назва журналу).

Копію квитанції про сплату просимо надсилати поштою на адресу: Одеський національний медичний університет, редакція журналу (назва журналу), Валіховський пров., 2, м. Одеса, 65082; факс (048) 723-22-15 для В. Г. Ліхачової; тел. (048) 728-54-58 (р.), (097) 977-23-31 (м.), e-mail: vera@odmu.edu.ua.

26. Статті для публікації направляти за адресою: Одеський національний медичний університет, редакція «Одеського медичного журналу», Валіховський пров., 2, м. Одеса, 65082.

27. Статті, що не відповідають цим правилам, не розглядаються.

Редакційна колегія

Порядок рецензування рукописів наукових статей, які надходять для публікації в редакцію «Одеського медичного журналу»

Наукові статті, які надходять для публікації в редакцію «Одеського медичного журналу», підлягають рецензуванню.

Рецензентами журналу є досвідчені фахівці — доктори наук, члени редколегії журналу та його редакційної ради. Коли є потреба, редакція залучає до рецензування сторонніх фахівців. Допускається публікація наукової статті за письмовим поданням членів редакційної колегії та редакційної ради.

Під час рецензування оцінюються відповідність статті тематиці журналу та її назві, актуальність і науковий рівень, достоїнства й недоліки, відповідність оформлення статті вимогам редакції. Наприкінці робиться висновок про доцільність публікації.

Рецензія надається автору статті на його запит без підпису, вказівки прізвища, посади і місця роботи рецензента.

Якщо рецензент рекомендує виправити або доопрацювати статтю, редакція відправляє автору

текст рецензії для внесення в роботу відповідних змін.

Автору, стаття якого не була прийнята до публікації, на його запит відправляється мотивована відповідь. Рукопис статті не повертається.

Якщо автор не згоден з думкою рецензента, він може дати мотивовану відповідь.

Коли є потреба, за погодженням з автором може бути проведено додаткове рецензування рукопису іншим фахівцем.

Остаточне рішення про публікацію статті та її терміни приймає редакційна колегія.

В окремих випадках за наявності позитивної рецензії можлива публікація статті за рішенням головного редактора або його заступника.

Після ухвалення рішення про публікацію статті редакція інформує про це автора з указанням терміну публікації.

Оригінали рецензій зберігаються в редакції протягом 1 року.





“ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“The Odessa Medical Journal”)

Information about Edition

“Odes’kij medičnij žurnal” (“The Odessa Medical Journal”) was founded in 1926. During a few years it was highly appreciated by scientists. The works of the famous scientists had been published there. But then, at the start of 30-s, the publication of the Journal was stopped. It was renewed only in 1997, and very soon the Journal won its authority again and took a proper place among other scientific editions of the country.

The founders of the Journal are the Ministry of Health of Ukraine and the Odessa National Medical University, the publisher — the Odessa National Medical University.

The editor-in-chief of the Journal since the time of its renewal is the academician of the NAMS of Ukraine, the Ukraine State Prize Winner V. M. Zaporozhan. The members of the editorial board and editorial council are the world-known scientists.

By decisions of Presidium of the Higher Attestation Commission of Ukraine N1-05/2 from the 27th of May, 2009 and N 1-05/5 from the 31st of May, 2011 “The Odessa Medical Journal” was included in the list of editions, which publish the basic results of dissertation works on medicine, biology and pharmacy. This fact determines the subject of its publications. About two hundred papers and reports are published in the Journal annually.

The Journal appears bimonthly. It comes to the most known libraries of the country, large scientific centers, some educational establishments. Its release is highly appraised outside of the country.

The Journal is distributed by subscription.

The Journal can be subscribed at any subscription point.

Subscription index — 48717.

THE MANUAL OF ARTICLE STYLE FOR “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESSA MEDICAL JOURNAL”)

1. “Odes’kij medičnij žurnal” (“The Odessa Medical Journal”) publishes theoretical and review articles, which cover important achievements of science, results of completed original clinical and experimental researches, basic results of dissertations on medicine, biology and pharmacy, and also memorial materials.

2. Problem articles with total volume of up to 8 pages, reviews — up to 10 pages, original and other types of articles — up to 6 pages, short reports — up to 2 pages are submitted.

3. Articles, which have been already published in other editions or were submitted for publication to some editions at the same time, as well as the works which are a remake of the articles published before and do not contain new scientific material or new scientific comprehension of already known material are not submitted.

4. The following materials are published in the Journal:

a) results of original researches concerning main directions of development of medical, biological and pharmaceutical sciences;

b) works on fundamental problems in biology, medicine, pharmacology and pharmacy:

— genetics and applied aspects of medical genetics;

— biophysical and morphofunctional analysis of cells of an organism at different types of pathology;

— works on modern cellular technologies;

— the modern elaborations in the field of general and clinical pharmacology and pharmacy;

— achievements in the field of study of etiology, pathogenesis and diagnostics of modern diseases;

— prophylaxis of diseases, inoculation, prevention of especially dangerous diseases;

c) reviews on the modern actual problems of biology, medicine and pharmacy;

d) information, chronicle, anniversaries.

5. An article should be submitted to editorial in two copies, signed by all the authors. By their signatures the authors guarantee that the article meets all the requirements of the manual of the article style for “The Odessa Medical Journal”, experimental and clinical researches have been executed according to the international ethical norms of scientific researches, and also they give the publisher a right for publication of the article in the Journal, placing it and its materials on the Journal’s site and in other sources.

6. An article is accompanied with a letter to the editorial staff, vided signature of the chief and the seal of the establishment where the work was done, and for the home authors also by the expert inference, that authorizes the open publication.

7. If used in the article materials are intellectual property of some organizations and have not been published before, an author should get permission for their publication from each of these organizations and send it together with the article.

8. The text is printed with 1.5-spacing throughout the text on a standard paper (width of fields: on the left, above and below by 2 cm, on the right — 1 cm) in Arial (Arial Cyr) or Times (Times Cyr) 14 points. The page of the text should contain no more than 30 lines.



9. The language of the articles is Ukrainian for home authors, Russian and English for foreign authors.

10. The material of the article should be placed in the following order:

- a) UDC index;
- b) initials and the last name of the author (authors);
- c) title of the article;
- d) a complete name of the establishment (establishments) where the work was done, city, country;
- e) statement of a problem in general and its connection with important scientific and practical tasks;
- f) analysis of the modern researches and publications, in which the given problem was initiated and which the author is guided by;
- g) pointing out the parts of general problem which were not resolved before;
- h) formulation of the aim of the article (raising a task);
- i) statement of the basic material with complete substantiation of obtained scientific results;
- j) conclusions from the given research and perspectives of subsequent works in this direction;
- k) references;
- l) two abstracts — in Russian up to 800 printing letters (0.45 page) and in English up to 1800 printing letters (1 page) after the following scheme: UDC index, initials and the last name of author (authors), title of the article, text of the abstract, key words (no more than five).

11. The abstract in English should shortly reproduce the structure of the article, including introduction, purpose and task, methods, results, conclusions, key words. Initials and the last name of author (authors) are given in transliteration, the title of the article must be translated into English. The key words and other terms of the article should correspond to generally used medical terms cited in dictionaries. One should not use slang and abbreviations which are not in general use.

12. The chemical and mathematical formulas are printed or put down. The structural formulas are designed as figures. In formulas there are marked out: small and large letters (large ones by two hyphens from below, small ones — by two hyphens from above by a lead pencil); the Latin letters are underlined with a dark blue pencil; Greek ones — with a red pencil; subscript and superscript letters — by an arc line with a lead pencil.

13. The International System of Units (SI) should be used in the articles.

14. Figures (no more than two) and signatures to them are made separately. On the back side of every figure by a lead pencil one should indicate its number and title of the articles, and if necessary to note a top and bottom.

15. The tables (no more than three) should be placed on separate pages, be numbered and titled. The marginal notes should indicate the place of figures and tables. The information given in tables and figures must not be duplicated.

16. The references must contain the list of works for the last 5 years and only sometimes — more early publications. In the original works they quote no more than 10 sources, in the reviews — about 30. Every work in the literature list should be referred in the manuscript. The literature in the list is ordered according to reference to it in the text of the article, which is given in the square brackets, or after the alphabet. If the works of one and the same author are presented, they take place after the chronological order. The references shouldn't contain works, which have not been published yet.

17. The list is given in duplicate for every copy of the article, which are published separately one from another. The first copy is designed according to DSTU GOST 7.1:2006. The other one — fully duplicates the first one, but by the Roman alphabet after the schemes given below.

For articles:

Author A.A., Author B.B., Author C.C. Title of article. *Title of Journal* 2005; 5(129): 49-53.

The last names of authors and title of the Journal are given by the Roman alphabet in transliteration, title of the article — in translation into English.

For materials of conferences:

Riabinina, A.A., Berezina, E.V., Usol'tseva, N.V. Surface Tension and Lyotropic Mesomorphism in Systems Consisting of Nonionogenic Surfactant and Water, *Liotropnye zhidkie kristally and nanomaterialy: sbornik statei VII Mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii* (Lyotropic Liquid Crystals and Nanomaterials: Proceedings of the Seventh International Conference), Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009, 73-75.

The last names of authors are given in transliteration, title of the work — in translation into English. The main thing in descriptions of conferences is the name of conference in the language of original (is given in transliteration if there is not its English name), indicated by italic. Translation of the name into English is given in brackets. Imprint (place of holding a conference, place of publication, year, pages) — in English.

For monographs and other books:

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'stvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, KromPubl., 1993. 221 p.

The last names of authors are given in transliteration, title of the book — in italic in transliteration with translated into English in the square brackets. Place of publication, year of publication, total number of pages — English, name of publishing house — in transliteration.

Please, note: in the references in the Roman alphabet it is necessary to indicate all the authors of the literary source, which you refer to (DSTU GOST of 7.1:2006 does not provide it). Also one should not use the signs of division: // and —, which are provided by DSTU GOST of 7.1:2006. The name of the source (Journal, conference, book) is always indicated by italic.

The observance of these rules will provide the true representation of quoted sources in the majority of abstract scientometrical databases.

18. Abbreviations of words and word combinations are given according to DSTU 3582-97 and GOST 7.12-93.

For those who have no access to the complete DSTU text, there are examples of bibliographic records registration on the site of the Odessa Medical University. Access by link: <http://odmu.edu.ua/index.php?v=1179>.

19. Information about authors, which contains academic status and degree, the last name, name and patronymic (in a full form), place of work and occupation, address for correspondence, telephones and faxes numbers, e-mail address are added to the article on a separate sheet of paper in the language of original and English.

20. The published materials executed with the use of computer technologies, are added by materials of computer type-setting and graphic on a diskette (CD, DVD).

The text can be done in the following formats: Word for Windows, RTF (Reach Text Format).



Graphic material should be submitted in separate files of the XLS, TIFF, WMF or CDR formats. Resolution of stroke originals (the graphics, schemes) of the TIFF formats must be 300–600 dpi B&W, semitone (pictures, etc.) — 200–300 dpi Gray Scale (256 gradations of gray). Width of graphic originals — 5.5, 11.5 and 17.5 cm.

21. Articles are subjected to scientific reviewing, as a result of which the decision about the work is taken whether to publish it or not. The rejected articles are not returned and are not resubmitted.

22. The Journal reserves the right for editorial correcting, which does not distort its contents, or returns an article to the author for correction of revealed errors. The articles sent to the authors for correction, should be sent back no later than in three days after being received by authors.

23. The date of article's coming to the Journal is the day when editorial office receives the final variant of the text.

24. Proof-reading are not sent to the authors, however if it does not disturb the term of Journal release, a preprint version can be provided, in which only typesetting and factual mistakes can be corrected.

25. The publication of materials in "The Odessa Medical Journal" requires payment. Payment is made after reading articles and approval of them to printing, about which the authors are informed additionally.

26. The articles for the publication are sent to the address: the Odessa National Medical University, editorial staff of "Odes'kij medicnij žurnal", Valikhovskyy lane, 2, Odessa, 65082.

Other contacts are:

fax: +380 48 723-22-15 for V. G. Likhachova;

phone: +380 48 728-54-58, +380 97 977-23-31;

e-mail: vera@odmu.edu.ua

27. The articles that do not conform to these rules, are not submitted.

Editorial board

Manuscripts Reviewing Order

Scientific articles submitted to "Odes'kij medicnij žurnal" ("The Odessa Medical Journal") need reviewing.

Reviewers of the Journal are experienced specialists — doctors of sciences, members of the editorial board and editorial council of the Journal. If necessary the editors enlist cooperation of outside experts. The scientific article publication is possible after the writing presentation of editorial members.

The reviews should estimate if the article corresponds to the subject of the Journal and its title, actuality and scientific level, advantages and disadvantages, correspondance of the article design to the editorial requirements. The conclusion about advisability of publication is drawn in the end.

A review is given to the author of the article on his demand without signature, pointing the last name, occupation and places of the work of a reviewer.

If the reviewer recommends to correct or complete the article, the editorial staff sends the re-

view text to the author for inserting proper changes in.

The author, whose article was not submitted to the publication, is sent an reasonable refuse on his demand. The manuscript is not returned.

If the author does not agree with a reviewer's point of view, he can give him a reasonable answer.

In case of necessity an additional reading of manuscript by another specialist can be carried out on agreement with the author.

A final decision about the publication of the article and its terms is made by the editorial board.

Sometimes in case of a positive review the article can be published after the editor-in-chief's or vice-editor-in-chief's decision.

After approval of the article publication the editorial staff informs the author about it with indicating the term of publication.

Originals of reviews are kept in the editorial during 1 year.



ODES'KIJ MEDICĀNIJ ŽURNAL

FOUNDED IN 1926 • REFOUNDED IN 1997

Founders

The Ministry of Health of Ukraine

The Odessa National Medical University

Editor-in-chief

Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine,
the Ukraine State Prize Winner

V. M. ZAPOROZHAN

Editorial Board

M. L. Aryayev, Yu. I. Bazhora, V. S. Bitensky, G. Yu. Venger, V. O. Gelmboldt, S. O. Geshelin, L. S. Godlevsky, V. V. Godovan, M. Ya. Golovenko, A. G. Gulyuk, A. I. Danylenko, V. Yo. Kresyun (*vice-editor-in-chief*), O. O. Mardashko, M. M. Nadvorny, A. Ye. Polyakov, Ya. V. Rozhkovsky, N. O. Romanova (*executive secretary*), Yu. M. Sivolap, V. M. Totsky, V. V. Trokhymchuk, O. A. Shandra

Editorial Council

P.-A. Abrahamsson — Lund University Hospital (Sweden), S. A. Andronati — O. V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of the NAS of Ukraine (Odessa, Ukraine), V. V. Bezrukov — D. F. Chebotaryov State Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine), G. M. Butenko — State Institute of Genetic and Regenerative Medicine of the NAMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine), I. I. Guk — University of Vienna (Austria), Y. Zhang — Institute of Biomedical Technologies (Hunan, China), Yu. O. Zozulya — A. P. Romodanov Institute of Neurosurgery of the NAMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine), A. D. Klisarova — Varna University of Medicine (Bulgaria), G. V. Knyshov — M. M. Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of the NAMS of Ukraine (Kyiv, Ukraine), M. P. Landini — University of Bologna (Italy), S. B. Seredenin — V. V. Zakusov Institute of Pharmacology of the RAMS (Moscow, Russia), S. D. Trachtenberg — George Washington University (Washington, USA), D. Wheatley — Aberdeen University (Great Britain), R. Huss — University of Munich (Germany), V. Ciupina — Ovidius University of Constanta (Romania)

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

5 (127) 2011



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

2 (130) 2012



ISSN 2226-2008

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

6 (128) 2011



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

4 (132) 2012



ISSN 2226-2008

2013

Січень

Пн 7 14 21 28
Вт 1 8 15 22 29
Ср 2 9 16 23 30
Чт 3 10 17 24 31
Пт 4 11 18 25
Сб 5 12 19 26
Нд 6 13 20 27

Лютий

4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22
2 9 16 23
3 10 17 24

Березень

4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24 31

Квітень

Пн 1 8 15 22 29
Вт 2 9 16 23 30
Ср 3 10 17 24
Чт 4 11 18 25
Пт 5 12 19 26
Сб 6 13 20 27
Нд 7 14 21 28

Травень

6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24 31
4 11 18 25
5 12 19 26

Червень

3 10 17 24
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30

Липень

Пн 1 8 15 22 29
Вт 2 9 16 23 30
Ср 3 10 17 24 31
Чт 4 11 18 25
Пт 5 12 19 26
Сб 6 13 20 27
Нд 7 14 21 28

Серпень

5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24 31
4 11 18 25

Вересень

2 9 16 23 30
3 10 17 24
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29

Жовтень

Пн 7 14 21 28
Вт 1 8 15 22 29
Ср 2 9 16 23 30
Чт 3 10 17 24 31
Пт 4 11 18 25
Сб 5 12 19 26
Нд 6 13 20 27

Листопад

4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29
2 9 16 23 30
3 10 17 24

Грудень

2 9 16 23 30
3 10 17 24 31
4 11 18 25
5 12 19 26
6 13 20 27
7 14 21 28
1 8 15 22 29

**ПЕРЕДПЛАЧУЙТЕ І ЧИТАЙТЕ
ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ**