

DOI 10.17721/1728_2748.2020.82.1-72

Наведено експериментальні дані про особливості будови, розвитку та функціонування рослинних і тваринних організмів, флору та фауну України, одержані на основі досліджень, що проводяться науковцями ННЦ "Інститут біології та медицини" у галузях фізіології рослин і тварин, генетики, ботаніки, зоології, мікробіології, вірусології. Викладено також нові дані стосовно біохімічних і біофізичних основ регуляції у клітинах й органах у нормі та після впливу різноманітних фізико-хімічних факторів, наведено результати нових методичних розробок.

Для викладачів, наукових співробітників, аспірантів і студентів.

Приведены экспериментальные данные об особенностях строения, развития и функционирования растительных и животных организмов, флоре и фауне Украины, полученные на основе исследований, проводимых учеными УНЦ "Институт биологии и медицины" в областях физиологии растений и животных, генетики, ботаники, зоологии, микробиологии, вирусологии. Изложены также новые данные о биохимических и биофизических основах регуляции в клетках и органах в норме и после воздействия различных физико-химических факторов, приведены результаты новых методических разработок.

Для преподавателей, научных сотрудников, аспирантов и студентов.

Collection of articles written by the scientists of ESC "Institute of biology and medicine" contains data on research in molecular biology, physiology, genetics, microbiology, virology, botanics, zoology concerning the structure, development and function of the plant and animal organisms, flora and fauna of Ukraine. Results of newly developed biophysical methods of biological research, biochemical data regarding metabolic regulation under the influence of different factors are presented.

For scientists, professors, aspirants and students.

ВІДПОВІДАЛЬНИЙ РЕДАКТОР	Л. І. Остапченко, д-р біол. наук, проф.
РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ	Є. О. Торгалло, канд. біол. наук (відп. секр.); С. Є. Вакал, канд. біол. наук (техн. секр.); Шандор Макай, д-р біол. наук, проф. (м. Сомбатхей, Угорщина); Іван Бубриак, канд. мед. наук (Оксфорд, Велика Британія); В. Г. Хоперія, д-р мед. наук, проф.; Д. М. Говорун, д-р біол. наук, проф., чл.-кор. НАН України (м. Київ, Україна); В. С. Мартинюк, д-р біол. наук, проф.; М. Ю. Макачук, д-р біол. наук, проф.; Н. Ю. Таран, д-р біол. наук, проф.; А. В. Сиволюб, д-р біол. наук, проф.; В. В. Джаган, канд. біол. наук, доц.; А. Г. Мойсеєнок, д-р біол. наук, проф., чл.-кор. (м. Гродно, Білорусь), О. В. Жолос, д-р біол. наук, проф.; Брайон Каленгхем, д-р мед. наук, проф. (м. Кембридж, Велика Британія); Т. В. Берегова, д-р біол. наук, проф.; С. В. Пилипенко, д-р біол. наук, проф. (м. Полтава, Україна); М. Є. Держинський, д-р біол. наук, проф.; О. Я. Склярів, д-р мед. наук, проф. (м. Львів, Україна); Абенаволі Людовіко, д-р мед. наук (м. Катандзаро, Італія)
Адреса редколегії	ННЦ "Інститут біології та медицини"; просп. акад. Глушкова, 2 а, Київ, Україна, 03127 ☎ (38044) 521-35-98; www.biovestnik.com ; bulletin.vestnik@gmail.com
Затверджено	Вченою радою ННЦ "Інститут біології та медицини" 15.10.20 (протокол № 3)
Атестовано	Вищою атестаційною комісією України. Постанова Президії ВАК України № 1-05/3 від 14.04.10
Зареєстровано	Міністерством юстиції України. Свідоцтво про державну реєстрацію КВ № 16053-4525 ПР від 09.11.09
Засновник та видавець	Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Видавничо-поліграфічний центр "Київський університет" Свідоцтво внесено до Державного реєстру ДК № 1103 від 31.10.02
Адреса видавця	ВПЦ "Київський університет" (кімн. 43), 6-р Т. Шевченка, 14, Київ, Україна, 01030 ☎ (38044) 239 31 72, 239 32 22; факс 239 31 28
Журнал входить до наукометричних баз:	Index Copernicus (з 2012 р. ICV-2013 = 5,93), Cite Factor (з 2014 р.), Research Bible (із 2013 р.), Academic Keys (з 2013 р.), DOAJ (з 2013 р.), EBSCO.EJS (із 2012 р.), Free medical journals list of Geneva Foundation for Medical Education and Research (із 2014 р.); HINARI (із 2013 р.); Medical Journals Links (з 2013 р.); OAJI (із 2012 р.); The Knowledge Network (із 2014 р.); Ulrich's Periodicals Directory (із 2012 р.); WorldCat (із 2013 р.).

DOI 10.17721/1728_2748.2020.82.1-72

Collection of articles written by the scientists of ESC "Institute of biology and medicine" contains data on research in molecular biology, physiology, genetics, microbiology, virology, botanics, zoology concerning the structure, development and function of the plant and animal organisms, flora and fauna of Ukraine. Results of newly developed biophysical methods of biological research, biochemical data regarding metabolic regulation under the influence of different factors are presented.

For scientists, professors, aspirants and students.

Наведено експериментальні дані про особливості будови, розвитку та функціонування рослинних і тваринних організмів, флору та фауну України, одержані на основі досліджень, що проводяться науковцями ННЦ "Інститут біології та медицини" у галузях фізіології рослин і тварин, генетики, ботаніки, зоології, мікробіології, вірусології. Викладено також нові дані стосовно біохімічних і біофізичних основ регуляції у клітинах й органах у нормі та після впливу різноманітних фізико-хімічних факторів, наведено результати нових методичних розробок.

Для викладачів, наукових співробітників, аспірантів і студентів.

Приведены экспериментальные данные об особенностях строения, развития и функционирования растительных и животных организмов, флоре и фауне Украины, полученные на основе исследований, проводимых учеными УНЦ "Институт биологии и медицины" в областях физиологии растений и животных, генетики, ботаники, зоологии, микробиологии, вирусологии. Изложены также новые данные о биохимических и биофизических основах регуляции в клетках и органах в норме и после воздействия различных физико-химических факторов, приведены результаты новых методических разработок.

Для преподавателей, научных сотрудников, аспирантов и студентов.

EDITOR-IN-CHIEF	Ostapchenko Lyudmila, Dr Sci., Prof.
EDITORIAL BOARD	Torgalo Elizabeth, PhD; Sergii Vakal, PhD (Tech. Editor); Sandor Makai, Prof. Dr Sci., Dr h. c. (Szombathely, Hungary); Ivan Boubriak, PhD (Oxford, United Kingdom); Kopperiay Viktoriay, Dr Sci.; Dmytro Hovorun, Dr Sci., Prof., Corresponding Member of the NASU, Deputy Director (Kyiv, Ukraine); Viktor Martynyuk, Dr Sci., Prof.; Mykola Makarchuk, Dr Sci., Prof. Head of the Chair; Nataliia Taran, Dr Sci., Prof., Head of the Chair of Plant Biology; Andrii Sivolob, Dr Sci., Prof.; Veronika Dzhagan, PhD, Associate Prof.; Andrei Moisieenok, Dr Sci., Prof., Corresponding Member of the NASB (Grodno, Belarus), Alexander Zholos, Dr Sci., Prof.; Brian Callingham, Dr Sci., M. D., Prof. (Cambridge, United Kingdom); Tetiana Berehova, Dr Sci., Prof.; Sergey Pilipenko, Dr Sci., Prof. (Poltava, Ukraine); Mykola Dzerzhynskyi, Dr Sci., Prof.; Olexandr Sklyarov, Dr Sci., M. D., Prof. (Lviv, Ukraine); Ludovico Abenavoli, PhD, M. D., Associate Prof. (Catanzaro, Italy)
Editorial address	ESC "Institute of Biology and Medicine", 2a, acad. Glushkov av., Kyiv, 03127, Ukrainian ☎ (38044) 521 35 98; www.biovestnik.com; bulletin.vestnik@gmail.com
Approved by	The Academic Council of the ESC "Institute of Biology and Medicine" 15.10.20 (Protokol № 3)
Attested by	Higher Attestation Commission of Ukraine HAC Presidio decree № 1-05/3 (April 14th, 2010)
Registered by	Ministry of Justice of Ukraine. Registration certificate KV № 16053-4525 ПП (November 9th, 2009)
Founded and Published	Taras Shevchenko National University of Kyiv, Publishing house "Kyiv University". Certificate included in the State Register ДК № 1103 від 31.10.02
Publisher's Address	Publishing and Printing Centre "Kyiv University" (off. 43), 14 Taras Shevchenko av., Kyiv, 01030, Ukraine ☎ (38044) 239 31 72, 239 32 22; Fax: 239 31 28
Abstracted and Indexed:	Academic Keys, CiteFactor, Directory of Open Access Journals (DOAJ), E-Library.ru, Hinari, Geneva Foundation for Medical Education and Research, DRJI, Open Academic Journal Index (OAJI), Quality Open Access Market (QOAM), ResearchBib, Ulrich's Periodicals, WorldCat, Ukrainian scientific journals

ЗМІСТ

Мусієнко М., Остапченко Л., Таран Н., Бацманова Л. Імператорський університет Святого Володимира – Київський національний університет імені Тараса Шевченка: генезис медичної освіти і науки (1840–2020).....	6
Великий М., Лабудзинський Д., Лісаковська О., Пасічна Е., Івонін С. Сумісна дія нових піразолвмісних бісфосфонатів і вітаміну D ₃ за експериментального остеопорозу	29
Клімова О., Коробов А., Биченко К., Лавінська О., Кордон Т., Дроздова Л. Вплив низькоінтенсивного випромінювання оптичного діапазону спектра ($\lambda=630\text{--}660\text{nm}$) на показники імунорезистентності у тварин з експериментальним перитонітом	35
Березовчук Л., Макаручук М. Вплив фотостимуляції на функціональний стан головного мозку людини	42
Пацюк М. АМОЕВОЗОА Luhe, 1913 у водоймах Вінницької області.....	48
Римар Ю., Рушковський С., Демидов С., Великожон Л., Проніна О., Моргун Б. Вторинний ріст у дихально-дифіцитному штамі дріжджів <i>SACCHAROMYCES CEREVISIAE</i> внаслідок делеції гена <i>YKU70</i>	53
Федорчук С., Петрушевський Є. Динамічна м'язова витривалість у зв'язку зі станом психофізіологічних функцій кваліфікованих спортсменок	59
Ракша Н., Соколовська Ю., Манжалій Е., Добрянський Д., Савчук О. Оцінювання антиоксидантних властивостей експериментальних полікомпонентних комплексів	63
Нужина Н., Голубенко А., Палагеча Р., Футорна О., Гензерська Н., Гайдаржи М. Вплив короткотривалої гіпертермії на реліктові рослини <i>GINKGO L.</i> та <i>MAGNOLIA L.</i>	67

СОДЕРЖАНИЕ

Мусяненко Н., Остапченко Л., Таран Н., Бацманова Л. Императорский университет Святого Владимира – Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко: генезис медицинского образования и науки (1840–2020).....	6
Великий Н., Лабудзинский Д., Лисаковская О., Пасичная Е., Ивонин С. Совместное действие новых пиразолсодержащих бисфосфонатов и витамина D ₃ при экспериментальном остеопорозе	29
Климова Е., Коробов А., Быченко Е., Лавинская Е., Кордон Т., Дроздова Л. Влияние низкоинтенсивного облучения оптического диапазона спектра ($\lambda = 630-660$ нм) на показатели иммунорезистентности у животных с экспериментальным перитонитом	35
Березовчук Л., Макаручук Н. Влияние фотостимуляции на функциональное состояние головного мозга человека	42
Пацюк М. АМОЕВОЗОА Luhe, 1913 в водоемах Винницкой области	48
Рымарь Ю., Рушковский С., Демидов С., Великожон Л., Пронина О., Моргун Б. Вторичный рост в дыхательно-дефицитных штаммах дрожжей <i>SACCHAROMYCES CEREVISIAE</i> при делеции гена <i>YKU70</i>	53
Федорчук С., Петрушевский Е. Динамическая мышечная выносливость в связи с состоянием психофизиологических функций квалифицированных спортсменов	59
Ракша Н., Соколовская Ю., Манжалий Э., Добрянский Д., Савчук О. Оценка антиоксидантных свойств экспериментальных поликомпонентных комплексов.....	63
Нужина Н., Голубенко А., Палагеча Р., Футорна О., Гензерская Н., Гайдаржи М. Влияние кратковременной гипертермии на реликтовые растения <i>GINKGO L.</i> и <i>MAGNOLIA L.</i>	67

CONTENTS

Musienko N., Ostapchenko L., Taran N., Batsmanova L. Imperial university of Saint Vladimir – Taras Shevchenko National University of Kyiv: genesis of medical education and science (1840–2020).....	6
Veliky M., Labudzynski D., Lisakovska O., Pasichna E., Ivonin S. Coation effect of new pyrazole-containing bisphosphonates and vitamin D3 in experimental osreoporosis.....	29
Klimova O., <u>Korobov A.</u> Bichenko K., Lavinska O., Kordon T., Drozdova L. Influence of low-intensity radiation of the optical range spectrum ($\lambda = 630-660$ nm) on the immunoresistance parameters in animals with experimental peritonitis	35
Berezovchuk L., Makarchuk N. Influence of photostimulation on the functional state of the human brain	42
Patsyuk M. AMOEBOZOA Luhe, 1913 in the water bodies of the Vinnytsia region	48
Rymar Yu., Rushkovsky S., Demidov S., Velykozhon L., Pronina O., Morgun B. Adaptive regrowth in respiratory deficient strain of yeast <i>SACCHAROMYCES CEREVISIAE</i> due to deletion of <i>YKU70 gene</i>	53
Fedorchuk S., Petrushevskyi Ye. Dynamic muscular endurance in connection with the state of psychophysiological functions of qualified female athletes.....	59
Raksha N., Sokolovskaya Ju., Manzhaliy E., Dobryanskiy D., Savchuk O. Estimation of antioxidant properties of experimental poly-component complex	63
Nuzhyna N., Holubenko A., Palagecha R., Futorna O., Genzerska N., Gaidarzhly M. Influence of short-term hyperthermia on relict plants GINKGO L. and MAGNOLIA L.....	67

ІМПЕРАТОРСЬКИЙ УНІВЕРСИТЕТ СВЯТОГО ВОЛОДИМИРА – КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА: ГЕНЕЗИС МЕДИЧНОЇ ОСВІТИ І НАУКИ (1840–2020)

Наведено історичний нарис розвитку медичної освіти і науки в Київському національному університеті імені Тараса Шевченка за період 1840–2020 рр.

Ключові слова: медицина, освіта, історія науки.

У попередніх статтях [1–6] нами здійснено аналіз економічного і культурно-політичного життя на теренах сучасної України, передісторії відкриття університету в Києві, становлення і розвитку біологічної й аграрної освіти і науки за часи існування нашої Alma mater. Як відомо [7–9], історія університету бере свій початок від 30 жовтня 1833 р., з подання управляючого Міністерст-

ва освіти графа С. С. Уварова імператору Миколі I про заснування у Києві Імператорського університету Святого Володимира. Цар наклав резолюцію про згоду на відкриття в Києві університету у складі двох факультетів: філософського і юридичного, медичний, як додав Микола I, мати на увазі [10].



Засновники Імператорського університету Святого Володимира – цар Микола I та граф С. С. Уваров

С. С. Уваров вважав, що університет у Києві в майбутньому мав стати координуючим центром для інших медичних факультетів півдня Російської імперії. Його завдання "...Исцелить новейшее поколение от слепого, необдуманного пристрастия к поверхностному и иноземному, распространяя в юных умах радушное уважение к отечественному и полное убеждение, что только приращение общего, всемирного просвещения к нашему народному быту, к нашему народному духу может принести истинные плоды всем и каждому".

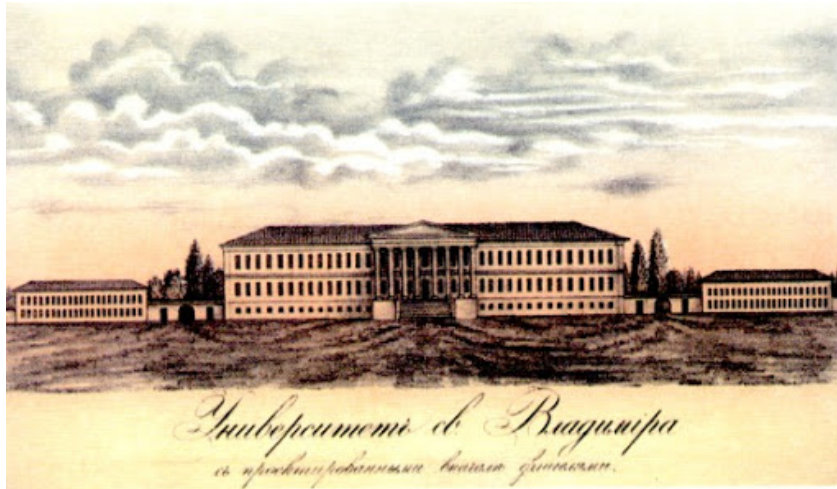
У царській Росії на той час існували Медико-хірургічна академія в Петербурзі, медичні факультети університетів у Москві, Дерпті, Казані та Харкові. 25 грудня було затверджено тимчасовий статут і штат університету [9,10]. 15 липня 1834 р., у день пам'яті святого рівноапостольного князя Володимира, відбулося урочисте його відкриття, у складі двох факультетів – філософського і юридичного. Філософський факультет мав два відділи: історико-філологічний і фізико-математичний. 18 жовтня 1834 р. на посаду першого ректора університету наказом імператора Миколи I був призначений 29-річний професор ботаніки Московського університету, українець за походженням, Михайло Максимович – видатний вчений-енциклопедист того часу. "Журнал Министерства народного просвещения"

так описував цю подію: "15-й день июля 1834 г. ознаменован достопамятнейшим в летописях Отечества и Наук событием. Там, где некогда Равноапостольный Владимир, озарив свой народ Святым крещением, указал ему путь к вечному спасению, ныне, спустя восемь столетий, открыт под его именем и покровительством храм высших человеческих знаний в пользу жителей Западной России".

1835 р. почалися заняття і на юридичному факультеті. Значною проблемою для університету була відсутність власного приміщення. Керівництво університету було змушене протягом перших восьми років орендувати декілька приватних будівель капітана Корта на Печерську, зовсім не пристосованих до навчального процесу. Через відсутність приміщення для медичного факультету його відкриття було відтерміновано. Проте вже 1840 р., у зв'язку з поширенням епідемій інфекційних хвороб і нестачею лікарів, його Імператорською Величністю Миколою I підписано Височайший рескрипт про відкриття медичного факультету в Університеті Святого Володимира в Києві (29.04 за ст. стилем). На його виконання міністр С. С. Уваров запропонував відкриття закладу вже 1841 р. у приміщенні приватного будинку полковника Фреймана на Лютеранській вулиці. У ньому було розміщено і колекції анатомічного

театру. Як відомо, будівництво нового приміщення університету розпочалося 31 липня 1837 р. за проектом професора архітектури Петербурзької академії мис-

тецтв В. І. Беретті й завершилося 1842 р. Будівлю зведено у стилі класицизму, яка й досі використовується як головний корпус університету.



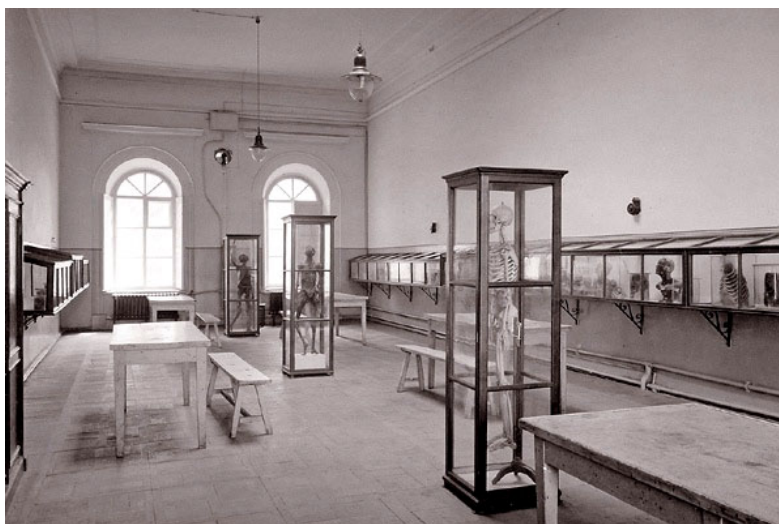
Університет Святого Володимира (архітектор В. І. Беретті, 1837–1842 рр.)

Медичний факультет був переведений до новозбудованого корпусу університету вже 1 липня 1842 р. і почав швидко розвиватися. Після завершення будівництва головного корпусу університету анатомічний театр деякий час існував там, проте через незручності його

переведено у приміщення приватного будинку на Тарасівській вулиці. Пізніше 1853 р. за проектом архітектора О. В. Беретті на Фундуклеївській вулиці збудовано споруду анатомічного театру – одного з найкращих на той час не лише в Росії, а й у світі.



Будинок Анатомічного театру, де до 1918 р. містилася кафедра оперативної хірургії та топографічної анатомії медичного факультету Університету Святого Володимира



Експонати Анатомічного театру медичного факультету Університету Святого Володимира

1875 р. поряд було побудовано одноповерховий флігель, де розміщено лабораторії гістології і загальної патології. Анатомічний театр прославився унікальними музейними колекціями професорів О. Вальтера – першого директора театру В. О. Беца. За керівництва О. Вальтера була сформована унікальна колекція макропрепаратів, в якій він виділив три розділи: перший складався з колекції, яку було перевезено з Віленської Академії (1 539 зразків); друга, власне проф. О. Вальтера, що складалася з препаратів із воску, які відображали розвиток різних зародків, і третя (10 000 зразків) – проф. В. Беца. Саме тут 1874 р. В. Бец відкрив гігантські піра-

мідальні клітини кори головного мозку, а 1878 р. І. П. Перемежко – непрямий поділ клітин тварин (мітоз), що прославило університет і вітчизняну медичну науку. В Анатомічному театрі також працювали професори М. А. Тихомиров, Ф. А. Стефаніс, Г. Мінх – вчені зі світовим ім'ям. Як відомо, жінкам не дозволялося навчатися в університетах Російської імперії до 1917 р., тому професори медичного факультету Університету Святого Володимира 1907 р. відкрили медичне відділення на Вищих жіночих курсах у Києві, що 1914 р. стало основою для відкриття окремого Київського жіночого медичного інституту.



Будинок Жіночого медичного інституту, де з 1918 р. розміщується кафедра оперативної хірургії та топографічної анатомії

У листопаді 1844 р. розпочали роботу терапевтична, хірургічна й акушерська клініки, що розташовувалися на першому поверсі головного корпусу університету. Хірургічна клініка до 1879 р. мала тільки 20 ліжок, три палати, операційну, ізолятор і навчальний кабінет. 1870 р. від неї відокремили 10 ліжок для офтальмологічної клініки. Акушерська клініка мала лише 8 ліжок, терапевтична – 20. Крім того, згідно з "Положенням про клінічні відділення при Київському військовому шпиталі" при ньому відкрито такі клінічні відділення університету – терапевтичне, хірургічне, дерматологічне і сифілідологічне, судово-медичне, а також відділення кафедри патологічної анатомії та експлоративний кабінет для лікування нервово-м'язових захворювань [11, 12]. У хірургічній клініці університету працював і викладав оперативну хірургію з топографічною анатомією перший декан медичного факультету, перший завідувач кафедри проф. В. О. Караваєв. На жаль, ці приміщення не були пристосовані для такої діяльності, тому 1885 р. збудовано корпуси для факультетських терапевтичної та хірургічної клінік, а 1888 р. поряд із головним корпусом – будинок акушерської клініки. Це значно розширило матеріальну та наукову базу факультету. Нині в цьому приміщенні розташована клінічна лікарня № 18 м. Київ. Клінічною базою медичного факультету була також міська Олександрівська лікарня, відкрита 1875 р., де згодом було створено пропедевтичну клініку нервових хвороб і дитячу клініку. Отже, на кінець 1880-х рр. в університеті функціонувало 45 навчально-допоміжних установ, серед яких чотири факультетські клініки, три госпітальні клініки, два клінічні відділення при міській лікарні, анатомічний театр, а також лабораторії та кабінети [13]. Цікаво зазначити, що перша в Києві поліклініка була відкрита 1 листопада 1870 р. у будинку Березовського за ініціатииви декана медичного факультету Н. Хржонцевського, де безкоштовно пра-

цювали викладачі факультету: В. Бец, Є. Афанасьєв, Л. Горецький, М. Скліфосовський, О. Шкляревський, К. Трітшель та багато інших.

Згідно з університетським Статутом 1835 р. на медичному факультеті мало бути 10 кафедр: анатомії і патологічної анатомії; фізіології і загальної патології; лікарського речовинослівства (загальна терапія, токсикологія, фармація, гігієна); клініки; семіотики; теоретичної хірургії; операційної хірургії, очних хвороб і хірургічної клініки; повивального мистецтва; судової медицини; худоболікування. Проте Статутом 1842 р. їх було дещо змінено, тому надалі мали функціонувати такі кафедри: анатомії фізіологічної з макрографією; фізіології здорової людини; патологічної фізіології з патологічною анатомією; загальної терапії; оперативної хірургії з хірургічною анатомією; теоретичної хірургії з офтальмологією; спеціальної терапії; терапевтичної клініки із семіотикою; акушерства теоретичного і практичного; державного лікарезнавства. Згідно з університетським Статутом 1863 р. передбачалася також кафедра медичної хімії та фізики і кафедра загальної патології. За Статутом 1884 р. – уже 24 кафедри, де готували фахівців із педіатрії, психіатрії, лікування нервових, очних, шкірних та інших хвороб. Такі кафедри в різні часи, інколи з дещо іншими назвами, були засновані й на медичному факультеті Університету Святого Володимира [7].

Оснoвнoю базою медичного факультету стало майно й обладнання Віленської медико-хірургічної академії, ліквідованої через польський визвольний рух. Так, згідно з Указом імператора Миколи I було наказано: "...Виленскую медико-хирургическую академию передать из министерства внутренних дел в министерство народного просвещения". Водночас міністру С. С. Уварову 29 квітня 1840 р. доручено: "...Вам представлено сделать распоряжение о присоединении этой академии по преобразовании ее в медицинский факу-

льтет к Университету Святого Владимира...". Так, з вересня 1841 р. в Університеті Святого Володимира було відкрито медичний факультет і 29 студентів розпочали заняття. Термін навчання на медичному факультеті тривав п'ять років. Перші успіхи медичного факультету були зумовлені тим, що його розвиток тісно пов'язано з іменем М. І. Пирогова, особливо в час, коли він служив куратором Київського навчального округу (1858–1861 рр.). Зазначимо, що саме його, одним із перших, було обрано почесним членом університету (20 квітня 1855 р.). У своєму "Щоденнику старого лікаря", розповідаючи про свою діяльність як члена комісії

при Міністерстві освіти, М. І. Пирогов говорить: "Все дела и даже выборы медицинских факультетов всех русских университетов проходили через наши руки. Особенно же вновь учреждавшийся в то время медицины факультет Киевского университета почти всецело учреждался и избирался в нашей Комиссии". Самовіддане служіння своєму народові, новаторство і чесність в науці – це основні принципи в його діяльності, які стали традицією кращих вчених-медиків новоствореного факультету. Саме його учні й послідовники – В. О. Караваєв, М. І. Козлов, О. П. Вальтер, а пізніше П. І. Перемежко стали провідними професорами факультету.



М. І. Пирогов



В. О. Караваєв



О. П. Вальтер



М. І. Козлов

7 грудня 1840 р. на посаду першого професора ще до відкриття факультету призначено проф. В. О. Караваєва. Міністр С. С. Уваров пояснив: "Хоча курс хірургії починається 1843 р., проте щоб не прогаяти особу, що стала відомою через свої операції..., я визнаю за необхідне призначити Караваєва тепер же...". 24 липня 1841 р. В. О. Караваєв почав підготовку до відкриття медичного факультету в Києві і 12 вересня 1841 р. він прочитав свою першу лекцію з енциклопедії та методології медицини [14]. Датою ж офіційного відкриття медичного факультету Університету Святого Володимира стало 9 вересня 1841 р. і першу лекцію прочитав проф. М. І. Козлов завідувач новоствореної кафедри *анатомія фізіологічна з макрографією*, якою він завідував у 1841–1844 рр., його наступниками стали О. П. Вальтер (1844–1867) та В. О. Бец (1868–1890). Проф. М. І. Козлов першим у Росії запровадив гістохімічний аналіз для глибшого вивчення патологічних процесів, читав патологію, фармакологію, патологічну хімію, історію медицини. Налагодивши роботу кафедри, він повернувся до Санкт-Петербурга, де 1854 р. був призначений віце-директором медичного департаменту.

З 1844 по 1868 рр. кафедру очолював проф. О. П. Вальтер [14], основоположник розвитку мікроскопічної анатомії в Університеті Святого Володимира, автор найкращого на той час підручника з анатомії "Курс анатомии человеческого тела для учащихся" (1858 р.). Він був першим, хто захистив докторську дисертацію "Demechanismo implicationis pilorum implicapolicadis quisitiones microscopicae" ("Про механізм сплетіння волосся при ковтуні, мікроскопічне дослідження", 1845 р.). на медичному факультеті. Крім анатомії він також читав курси фізіології, фармакології, хірургії, історії медицини. 1871 р. займав кафедру хірургії й очолював хірургічну клініку Київського університету. Запропонував новий метод гістологічного дослідження

головного мозку. Наукові праці О. П. Вальтера присвячені проблемам функціональної морфології, фізіології кровообігу, загальній фізіології. Він досліджував процеси теплоутворення та терморегуляції тваринного організму, чим сприяв майбутньому формуванню вчення про гіпотермію. Брав активну участь у ліквідації епідемії холери у Києві (1847 р.). Заснував і видавав власним коштом у 1860–1880 рр. журнал "Современная медицина" – перший медичний журнал України.

З 1868 по 1890 рр. кафедрою анатомії керував проф. В. О. Бец – випускник факультету (1860 р.), блискучий учений, фундатор анатомії центральної нервової системи, зокрема цитоархітектоніки кори головного мозку людини і тварин [15]. Він розробив оригінальну методику ущільнення мозку та забарвлення нервових клітин, що дозволило виготовити унікальні гістологічні препарати, систематизовано вивчити рельєф півкуль великого мозку та встановити закономірності цитоархітектоніки кори. В. О. Бец увічнив своє ім'я відкриттям велетенських пірамідальних нервоцитів у корі головного мозку у V шарі кори передцентральної звивини та прицентральної часточки великого мозку. В. О. Бец довів, що вони є морфологічним субстратом локалізації рухового центру, який регулює діяльність скелетних м'язів. Він став засновником учення про морфологічні основи динамічної локалізації функцій у корі півкуль великого мозку, описав дев'ять полів у корі півкуль людини, відмінних за мікроскопічною будовою. Відкриті велетенські пірамідальні клітини названо на його честь клітинами Беца.

Усі праці В. О. Беца слугували морфологічним базисом для вчення І. Павлова про вищу нервову діяльність. Ніби заповіт звучать слова епіграфа до однієї з останніх монографій ученого "Морфология остеогенеза" (1887 р.): "А тому, хто после меня войдет в двери храма, в котором, по выражению Сильвия "смерть

радуется, что и она содействует жизни", пусть этот очерк будет указанием, что на анатомию можно смотреть не как на оконченную описательную или прикладную только науку, имеющую честь служить медицинской практике, а как на знание, о котором Гамлет говорит Горацио: "Есть многое и на земле, и в небе, о чем мечтать не смеет наша мудрость".

В 1890–1902 рр. кафедру анатомії Університету Святого Володимира очолював проф. М. А. Тихомиров, декан медичного факультету 1898–1902 рр. Як продовжувач традицій видатних попередників, він розглядав анатомію в тісному зв'язку з еволюційною морфологією. Запропонований ним метод історичного вивчення ана-

томічних фактів є вагомим здобутком вітчизняної ангіології і актуальний в анатомії дотепер. Проаналізувавши й узагальнивши численні дані порівняльної анатомії й онтогенетичного розвитку М. А. Тихомиров розробив вчення про основні напрямки філогенезу кровоносної системи та принципи філогенетичної кореляції, викладене в монографії "Варианты артерий и вен человеческого тела в связи с морфологией кровеносной сосудистой системы" (1899 р.). Його учень, проф. Ф. А. Стефаніс, який після М. А. Тихомирова керував кафедрою впродовж 1903–1917 рр., зазначав, що М. А. Тихомиров, "как профессор и декан всегда строго и бдительно стоял на страже лучших академических традиций".



В. О. Бец



Ф. А. Стефаніс



М. А. Тихомиров

Ф. А. Стефаніс першим в історії української медичної науки на початку XX ст. вивчив лімфатичну систему, і є засновником вітчизняної лімфології. Результати досліджень були викладені у його дисертації "Лимфатические сосуды желудка человека", захищеної 1902 р., у класичних виданнях "О лимфатических сосудах почек человека" (1902 р.), "Лимфатические сосуды печени человека" (1904 р.).

Проф. В. О. Караваєв став першим деканом факультету (1843–1847 рр.) одночасно із завідуванням кафедрами оперативної хірургії з хірургічною анатомією і теоретичної хірургії з офтальмологією. У подальшому діяльність медичного факультету відбувалася під керівництвом видатних вчених-деканів: професорів Ф. С. Цицуріна (1847–1849, 1875–1883, 1887–1889 рр.), С. П. Алфер'єва (1850–1854 рр.), Е. Е. Мірама (1854–1862 рр.), О. П. Матвеева (1862–1865 рр.), Ф. Ф. Едгардта (1865–1868, 1875–1883, 1887–1889 рр.), Ю. І. Мазона (1868–1869 рр.), Н. А. Хржонщевського (1869–1872 рр.), П. І. Перемежко (1872–1875 рр.), В. Б. Томса (1883–1884 рр.), В. А. Субботіна (1884–1887 рр.), К.-Г. Гейбеля (1889–1897 рр.), М. А. Тихомирова (1898–1902 рр.), М. О. Оболонського (1902–1913 рр.), О. А. Садовеня (1914–1919 рр.), П. І. Морозова (1919–1920 рр.) [16].

В. О. Караваєв після закінчення Казанського університету стажувався в Берлінському та Геттінгенському університетах. Потім упродовж 1836–1838 рр. працював на кафедрі хірургії Дерптського університету, де під керівництвом М. І. Пирогова захистив докторську дисертацію "О травматическом флелите". 1844 р. ним засновано факультетську хірургічну клініку, якою керував він майже 40 років. Караваєв є засновником хірургічної школи у Києві. Першим в Україні він виконав операцію із застосуванням ефірного наркозу (1847 р.), першим у Росії здійснив пункцію перикарда (1840 р.). Його посібник "Лекції з оперативної хірургії" став одним із перших

не лише в Російській імперії, а й у світі. Він також підготував і видав підручник "Оперативная хирургия" (1885 р.) та "Атлас к сочинению "Оперативная хирургия"" (1886 р.). Опублікував низку праць із питань овариотомії, ринопластики, ампутації кінцівок та інших проблем хірургії. Займався питаннями пластичної хірургії. Викладав оперативну й теоретичну хірургію, офтальмологію, енциклопедію та методологію медицини. Провів 16 000 операцій у багатьох хірургічних сферах без жодного летального випадку. Особливо майстерно він видаляв катаракту, тому у відкриту ним амбулаторію не скінчався потік хворих різного статку з усіх кінців Росії. Він запропонував робити розтин передньої камери під час екстракції катаракти по лімбі зверху, а не знизу, як це робили раніше, що застосовується і дотепер. З'явилося навіть прислів'я – здійснити паломництво в Київ, щоб "у Лаврі Богові помолитися і Караваєву поклонитися". Він справедливо вважається засновником вітчизняної офтальмології. Лекції з теоретичної офтальмології читали при викладанні курсу теоретичної хірургії професори В. В. Беккер та Х. Я. Гюббенет. Самостійна ж кафедра очних хвороб була сформована тільки 1869 р., а 1870 р. відкрито і клініку очних хвороб.

Першим завідувачем кафедри очних хвороб було обрано проф. О. В. Іванова, який очолював її з 1870 по 1880 рр. Він працював за кордоном, а 1867 р. захистив докторську дисертацію "Материалы для нормальной и патологической анатомии кристаллика". 1869 р. був обраний екстраординарним професором кафедри очних хвороб. О. В. Іванов – основоположник патологічної анатомії в офтальмології. За його керівництва у клініці щороку обслуговували у середньому по 2560 хворих. Його наукові роботи, присвячені мікроскопічній, нормальній і патологічній анатомії ока, запаленню сітківки та зорового нерва, будові кристаліка, захворюванням кон'юнктиви та рогівки, набули широкого визнання не лише в Росії, а й у Європі.



О. В. Иванов



А. В. Ходін



О. Ф. Шимановський



І. Ю. Руберт

Завідувачі кафедри офтальмології медичного факультету Університету Святого Володимира (1841–1919 рр.)

З 1881 по 1903 р. кафедру очолював проф. А. В. Ходін, наукові праці якого присвячено вивченню питань фізіології очних м'язів, клініки очних хвороб, рефракції ока, світловідчуття, кольоровідчуття. Він видав перший оригінальний російський підручник "Практическая офтальмология", низку посібників "Курс глазных операций", "Офтальмоскопия и ее применение в офтальмологии общей медицины" та ін. З 1884 р. А. В. Ходін почав видавати перший в Росії журнал "Вестник офтальмологии". Упродовж 1904–1918 рр. кафедру очолював випускник медичного факультету, проф. О. Ф. Шимановський. Він запровадив обов'язкові практичні заняття, на яких студенти вивчали клінічні методи лікування ока, аналізували історії хвороб хворих та практикували написання історій хвороб, що запровадив свого часу ще проф. А. В. Ходін. О. Ф. Шимановський був видатним хірургом-офтальмологом, усе життя займався проблемами пересадки рогівки, багато уваги надавав лікувально-консультативній роботі. Уперше в Росії здійснив повну гомопластичну пересадку рогівки, узявши трансплантат з ока, видаленого у хворого на глаукому (1893 р.). Уперше у світі здійснив пересадку переднього відділу ока (1911 р.) – операцію, яка і нині є екстраординарною, чим передбачив велике майбутнє трансплантології. Він підкреслював, що матеріалом для пересадки рогівки може бути лише око людини – живої або рогівки від трупа, збереженої при зниженій температурі. До цього часу актуальні його роботи – "О сущности трахомы", "О пульсирующем пучеглазии" й особливо "О пересадке переднего отдела глаза" та ін. Короткочасно кафедру очолював учень О. Ф. Шимановського – проф. І. Ю. Руберт (1918–1921 рр.), який проводив дослідження туберкульозно-алергічної природи та гістологічної структури фліктену, сидерозу очного яблука, розладів зору під час отруєнь тощо. Продовжувалась і лікувальна робота у клініці, де щороку приймали більше 10 000 хворих, причому значно знизилась кількість післяопераційних ускладнень, завдяки високій кваліфікації лікарського персоналу та впровадженню суворої асептики під час операцій.

Одним із найталановитіших хірургів другої половини XIX ст. кафедри хірургії та її клініки, очолюваної

В. О. Караваєвим, був Ю. К. Шимановський – професор патології та оперативної хірургії Університету Святого Володимира, професор-консультант Київського військово-клінічного шпиталю (1861–1868 рр.), який приїхав на особисте запрошення М. І. Пирогова. Він викладав хірургічну патологію та операційну хірургію. Його класичні наукові праці "Операции на поверхности человеческого тела", тритомне видання "Руководство по оперативной хирургии" (т. I-II), "Военно-хирургические письма", "Хирургическая анатомия артериальных стволов и фасций" видавались і за кордоном. Ю. К. Шимановський зробив вагомий внесок у розвиток воєнно-польової хірургії, остеопластики. Він першим у світі запропонував безпідкладочні гіпсові пов'язки, розробляв методику кістково-пластичних операцій і низку нових методів загальної і пластичної хірургії, запропонував ряд нових хірургічних інструментів (резекційну пилу, турнікет для зупинення кровотечі, долота тощо). Ю. К. Шимановський – засновник вітчизняної трансплантології, пластичної та відновлювальної хірургії. За словами проф. В. С. Іконникова, він своїми науковими і практичними досягненнями довів, що можна стати відомим у Європі, проживаючи в Росії. Короткочасно (1870–1871 рр.) працював в Університеті Святого Володимира видатний хірург М. В. Скліфосовський. Почесне місце серед найвидатніших хірургів XIX ст. належить проф. С. П. Коломніну, який 1872 р. був обраний доцентом кафедри теоретичної хірургії, а 1873 р. – призначений понадштатним ординатором Київського військового госпіталю. Першим вагомим його дослідженням стала докторська дисертація "Про відновлення кровообігу у людини після перев'язки великих артеріальних стволів", 1869 р.

Висновок проф. С. П. Коломніна – найкраща допомога при кровотечах з ушкодженням судини – це перев'язування обох її кінців. Наступні його дослідження присвячені питанням воєнно-польової хірургії, перев'язуванню великих артеріальних судин у людини, остеопластики. Під час сербсько-турецької війни впродовж двох років працював військовим хірургом на полях битв. С. П. Коломнін першим у світі застосував внутрішньоартеріальне переливання крові пораненим на полі бою.



Ю. К. Шимановський



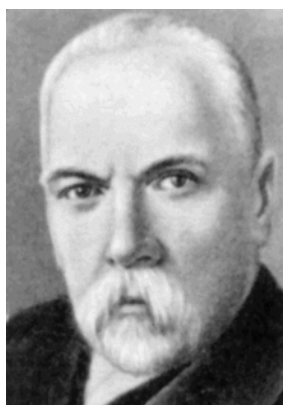
В. Д. Добромислов



П. І. Морозов



О. Х. Рінек



М. М. Волкович



Х. Я. Гюббенет



С. П. Коломнін



М. В. Скліфосовський

Видатні хірурги медичного факультету Університету Святого Володимира (1841–1919 рр.)

Вагомий внесок у розвитку хірургії залишив випускник медичного факультету О. П. Яценко, який з 1873 р. працював приват-доцентом кафедри. Він читав курс хірургічної патології, вів лекції про хвороби суглобів і кісток, а також вивчав малу хірургію з десмологією. Наукові праці присвячені проблемам загальної та військової хірургії. Він розробив метод вільного пересаджування шкіри (1871 р.), виконав першу в Російській імперії успішну операцію гастростомії; одним із перших застосував антисептичне лікування ран у воєнно-польових умовах; першим виконав пересадку шкіри після вогнепальних ран. Інтерес до проблем практичної воєнно-польової хірургії став славною традицією наступних поколінь хірургів медичного факультету. Так, у роки Кримської війни за керівництва проф. хірургії Х. Я. Гюббенета загін лікарів подавав допомогу захисникам Севастополя. Х. Я. Гюббенет став одним із провідних хірургів оборони Севастополя, тому за клопотанням начальника Севастопольського гарнізону термін відрядження в діючу армію було продовжено до вересня 1855 р. Його обрання членом-кореспондентом товариств віденських і варшавських лікарів, членом Всесвітнього товариства офтальмологів у Парижі свідчить про міжнародне визнання київського професора, зокрема в Західній Європі. Х. Я. Гюббенет – безпосередній учасник підготовки документів для створення міжнародної організації під назвою Міжнародного комітету "Червоного Хреста" (1863 р.). У Київському військовому шпиталі він сформував колекцію препаратів хірургічних випадків своєї клініки, яка пізніше була передана до кабінету патологічної анатомії університету.

Упродовж 1886–1910 та 1917–1922 рр. кафедрою оперативної хірургії з топографічною анатомією завідував проф. П. І. Морозов, який як учасник російсько-

турецької війни наукові дослідження присвятив проблемам воєнно-польової хірургії. Автор підручників "Основи оперативної хірургії і топографічної анатомії", "Курс воєнно-польової хірургії". Крім педагогічної роботи, керував двома хірургічними лікарнями в м. Києві, був проректором Університету Святого Володимира (1906–1910 рр.), деканом медичного факультету (1919–1921 рр.). Брав участь у відкритті медичного відділення при Вищих жіночих курсах (1907 р.). З 1886 р. курс оперативної хірургії з хірургічною анатомією на медичному факультеті викладав проф. О. Х. Рінек – талановитий хірург, який прославився своїми операціями на органах черевної порожнини, нирках, молочних залозах. Він розробив метод оперативного лікування гангрені кишки, першим у Києві застосував антисептику.

У 1911–1922 рр. кафедрою факультетської хірургії очолював випускник факультету М. М. Волкович (1882 р.), який 1888 р. захистив докторську дисертацію "Риносклерома съ клинической, патологоанатомической и бактериологической стороны", пройшов стажування за кордоном, після чого був обраний приват-доцентом медичного факультету. Забезпечував викладання курсів – десмургії з ученням про переломи й вивихи, діагностику хірургічних захворювань, а також захворювання вуха, горла, носа. 1898 р. став застосовувати при операції апендициту косий фізіологічний розріз передньої черевної стінки, відомий сьогодні в літературі під назвою Волковича–Дяконова. Запропонував шину для іммобілізації при переломах плечових кісток, об'єднав отіатрію й ларингологію в єдину клінічну дисципліну. Відкрив збудника риносклероми (1888 р.), відомого як паличка Волковича–Фріша. З 1908 р. проф. М. М. Волкович – організатор і незмінний голова Товариства хірургів Києва.

Упродовж 1910–1918 рр. кафедрою оперативної хірургії та топографічної анатомії завідував проф. В. Д. Добромислов. Вивчав фізіологію травлення під керівництвом І. П. Павлова (1902–1903 рр.), захистив докторську дисертацію (1903 р.). Запропонував методику трансплеврального доступу до стравоходу, органів заднього середостіння.

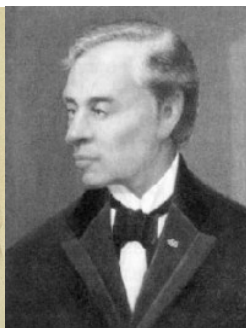
1912–1919 рр. в Університеті Святого Володимира успішно працював відомий хірург проф. М. М. Дітеріхс. Його науково-практичні інтереси: воєнно-польова хірургія, легенева хірургія, захворювання суглобів, історія медицини. Автор посібника з воєнно-польової хірургії сконструював транспортну іммобілізаційну шину при переломах стегна, що широко застосовується при транспортуванні поранених [17].

Київську школу внутрішньої медицини започаткував проф. Ф. С. Цицурін, який 1844 р. заснував першу кафедру терапії й відкрив терапевтичну клініку на 16 ліжок у будівлі новозбудованого університету. Ви-

кладання клінічної медицини він будує на основі інтеграції найновіших здобутків медичної науки в Європі та видатних учених С. П. Боткіна, І. М. Сеченова та І. П. Павлова. Як завідувач кафедри, директор університетської клініки (1844–1857 рр.) і декан медичного факультету (1847–1850 рр.) він започаткував формування традицій викладання терапії на медичному факультеті на основі ретельної аналітики всієї сукупності клініко-анамнестичних даних і результатів лабораторно-інструментальних досліджень з обов'язковими практичними демонстраціями [18]. Зробив значний внесок у становлення київської школи терапевтів, заснував медичну бібліотеку при університеті. Закладені ним традиції знайшли гідне продовження у роботі наступних завідувачів кафедри терапевтичної клініки із семіотикою медичного факультету – професорів – С. П. Алфер'єва (1858–1864 рр.), Ф. Ф. Мерінга (1865–1886 рр.), В. В. Чіркова (1886–1904 рр.), В. П. Образцова (1904–1918 рр.), Ф. В. Вербицького (1918–1919 рр.).



Ф. С. Цицурін



С. П. Алфер'єв



Ф. Ф. Мерінг



Ю. І. Мацон



В. Т. Покровський



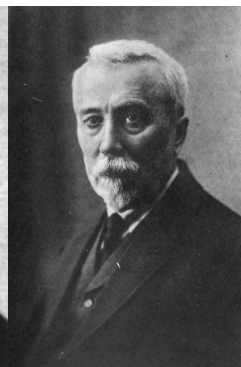
В. П. Образцов



М. Д. Стражеско



К. Е. Вагнер



Ф. Г. Яновський

Його гідним спадкоємцем став проф. С. П. Алфер'єв, який очолив кафедру наприкінці 1846 р., а в 1849 р. трансформував її в кафедру приватної патології й терапії зі шпитальною клінікою на базі Київського військового шпиталю. Цим він започатковує ще одну важливу традицію школи внутрішньої медицини – створення та функціонування науково-освітньо-лікувальних комплексів, що відкривало можливість здійснення лікувального, педагогічного та наукового процесів в єдиному клінічному просторі. С. П. Алфер'єв був визнаним діагностом, завжди відстоював клініко-анатомічний напрям, поєднання патологічної анатомії з патологічною фізіологією, першочергового значення надавав питанням етіології та патогенезу. 1850 р. він став наступником Ф. С. Цицурина й на посаді декана медичного факультету (1850–1854 рр.). Як декан, 1851 р. він запропонував ввести посаду асистентів у штат клінічних відділень із метою звільнити професорський склад від ординаторської служби. З 1854 р. Радою університету

кращі випускники призначалися на ці посади, де вони мали змогу одержати належну підготовку з лікувальної справи та належні умови для роботи над докторськими дисертаціями. У роки Кримської війни (1853–1856 рр.) значно збільшився контингент студентів-медиків і в Університеті Святого Володимира, наприклад, в 1852–1853 рр. він склав вже 76 % загальної кількості студентів університету. С. П. Алфер'єв після відрядження Ф. С. Цицурина до Варшави став його наступником і на посаді завідувача кафедри внутрішньої медицини факультетської терапевтичної клініки. Керівництво ж кафедрою приватної патології й терапії він передає проф. Ф. Ф. Мерінгу. Найвищим науковим досягненням діяльності видатного клініциста Ф. Ф. Мерінга стала діагностика тромбозу венозних артерій серця, що відкрила цілу епоху в кардіології [19]. Потім кафедру очолювали професори Ю. І. Мацон (1865–1866 рр.), В. Т. Покровський (1866–1877 рр.), К. Г. Трітшель

(1878–1903 рр.), К. Е. Вагнер (1904–1914 рр.), Ф. Г. Яновський (1914–1919).

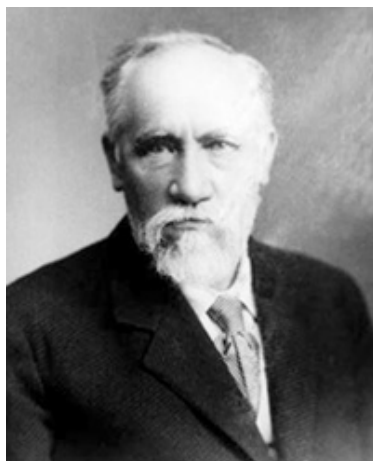
З 1866 р. спадкоємцем і продовжувачем ідей засновника школи внутрішньої медицини проф. Ф. С. Цицуріна у клінічній медицині став талановитий учень С. П. Боткіна – В. Т. Покровський. Подібно до свого вчителя у Петербурзі, він створює оригінальну терапевтичну клініку, засновану на досягненнях фізіології й даних лабораторно-експериментальних досліджень. Він започаткував фізіологічний напрям у клінічній медицині, який із часом став провідним у вітчизняній медичній науці. Особливих успіхів досяг В. Т. Покровський у дослідженнях епідеміології тифів, клініки, етіології і патогенезу, яких були на той час мало вивчені ("Епидемія тифозних болезней в Киеве", 1868 р.). За його керівництва на медичному факультеті вперше було впроваджено лекційні курси педіатрії, шкіряних хвороб і сифілідології, отоларингології, нервових захворювань і психіатрії.

Наукові ідеї С. П. Боткіна після В. Т. Покровського набули значного розвитку в роботах професорів В. П. Образцова та Ф. Г. Яновського [20]. Так, В. П. Образцов уперше в історії клінічної медицини запропонував метод глибокої методичної пальпації органів черевної порожнини, що дозволило розпізнати низку хвороб органів травлення ("К физическому исследованию желудочно-кишечного канала и сердца"; "Болезни желудка, кишок и брюшины"). Цей метод загальноновизнаний, він відкрив нові шляхи діагностики хвороб органів травлення і зберіг своє значення донині. В. П. Образцов описав клініку різних форм апендициту, разом із М. Д. Стражеском уперше у світі поставив прижиттєвий діагноз тромбозу коронарних судин та описав клінічну картину тромбозу вінцевих артерій серця, чим започаткував прижиттєву діагностику інфаркту міокарда ("К симптоматологии и диагностике тромбоза венечных артерий сердца", 1909 р.). М. Д. Стражеско – випускник медичного факультету 1899 р. З 1904 р. – старший ординатор у терапевтичній клініці Університету Святого

Володимира, у 1907–1919 рр. – професор Жіночого медичного інституту, водночас у 1908–1919 рр. – приват-доцент Університету Святого Володимира в подальшому приніс світову славу своїй Alma mater.

1897 р. завідувачем кафедри лікарської діагностики з пропедевтикою, а з 1903–1914 рр. – завідувачем кафедри шпитальної терапевтичної клініки Університету Святого Володимира був проф. К. Е. Вагнер. Він вивчав захворювання органів травлення, серцево-судинної системи, гельмінтози, досліджував проблеми лікувальних властивостей курорту Кавказькі мінеральні води.

Упродовж 1905–1921 рр. кафедру лікарської діагностики очолював Ф. Г. Яновський – випускник медичного факультету (1884 р.), який 1886 р. пройшов стажування в Берліні (лабораторія Роберта Коха), Парижі (лабораторія Луї Пастера). У своїй роботі він керувався ідеєю про строгу індивідуалізацію терапії, її поєднання із профілактичними заходами. Серед його наукових інтересів – бактеріологія, фізіологія і патологія органів травлення, серцево-судинної системи, інфекційні хвороби, а також туберкульоз, захворювання легень, нирок, патологія кровообігу тощо. Упродовж існування медичного факультету, на різних кафедрах і в його клініках працювало і багато інших учених-терапевтів, які в цілому створили всесвітньо відому вітчизняну школу клінічної медицини. Тривалий час невропатологія на медичному факультеті викладалась як складова частина курсу терапії. Тому важливим етапом розвитку клінічної неврології було відкриття 1885 р. на медичному факультеті об'єднаної кафедри нервових і душевних хвороб, яку очолив І. О. Сікорський. Уперше 1885 р. він почав читати як самостійну дисципліну курс нервові хвороби разом із психіатрією. 1895 р. він організовує видання журналу "Вопросы нейропсихической медицины", а 1904 р. видає фундаментальну монографію "Всеобщая психопатология с физиогномикой".



І. О. Сікорський



М. М. Лапінський

1903 р. кафедру поділено на дві самостійні кафедри – нервових хвороб і психіатрії. Кафедру неврології очолив М. М. Лапінський, який керував її роботою до 1918 р. [21]. Невропатолог-органік він досконало володів методикою клінічного й анатомо-морфологічного дослідження нервової системи. На кафедрі ґрунтовно вивчали анатомо-гістологічні та фізіолого-біохімічні особливості нервової системи, етіологію, патогенез, діагностику, клініку окремих хвороб нервової системи, розробляли методи профілактики та лікування їх. По

праву проф. М. М. Лапінський вважається засновником Київської школи невропатологів.

Акушерство і гінекологія розвивалися як частина терапії та хірургії, а як самостійна галузь медичної науки ця сфера медицини сформувалася в першій половині XIX ст., коли при Університеті Святого Володимира було відкрито 1841 р. першу кафедру акушерства теоретичного і практичного з викладом хвороб породілей і новонароджених з акушерською клінікою: завідувачами кафедри були І. К. Крамаренков (1841–1944 рр.), О. П. Матвєєв (1844–1882 рр.), Г. Є. Рейн (1833–1900 рр.), А. А. Мура-

тов (1901–1917 рр.). Височайшим розпорядженням в червні 1841 р. І. К. Крамаренков був командирований для стажування до Німеччини, Франції та Англії на 2,5 роки, де, на жаль, захворів і помер. Завідувачем кафедри, водночас директором і організатором першої акушерсько-гінекологічної клініки став О. П. Матвеев (1844–1882 рр.), який уперше запропонував метод профілактики гонобленореї шляхом закапування очей новонароджених 2%-м розчином азотнокислого срібла і довів його успішність [22]. При клініці він організував школу для акушерок і написав спеціальний посібник "Керівництво до повивального мистецтва для повитух" (Київ, 1853), який витримав три видання, та "Курс акушерства. У 3-х частинах" (Київ, 1861). У 1865–1871 та 1875–1878 рр. він був ректором Університету Святого Володимира [23].

Вагомий внесок в акушерську науку належить І. П. Лазаревичу, який сформував теорію родового акту,

уперше сконструював акушерські щипці й обґрунтував їхнє застосування, написав підручник з акушерства.

1883 р. кафедру очолив проф. Г. Є. Рейн, який високо підніс організацію дородової допомоги, розвивав хірургічний напрямок у гінекології, широко застосовував у клінічній практиці асептики й антисептики. З його ім'ям пов'язане створення першого в Україні, у Києві Наукового товариства акушерів-гінекологів.

В 1901–1917 рр. кафедру акушерства і гінекології очолював А. А. Муратов, який водночас став директором акушерсько-гінекологічної клініки та повивальної школи при університеті [24]. Він був одним з організаторів відкриття медичного відділення Вищих жіночих курсів на базі медичного факультету університету. За успіхи в роботі його обрано довічним членом Міжнародного конгресу акушерства та гінекології, а 1912 р. удостоєно звання заслуженого ординарного професора Університету Святого Володимира.



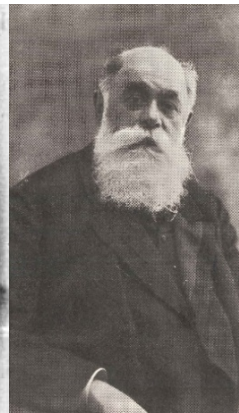
О. П. Матвеев



Г. Є. Рейн



А. А. Муратов



В. Є. Чернов

Курс дитячих хвороб викладався також на цій кафедрі, доки на медичному факультеті не відкрилася 1889 р. самостійна кафедра дитячих захворювань, яку очолив проф. В. Е. Чернов [25]. Експериментальна та лікувальна робота співробітників кафедри проводилася в дитячій клініці, яка відкрилася 1891 р. в Олександрівській лікарні. Вона мала терапевтичне, інфекційне та хірургічне відділення. Саме тут проф. В. Е. Чернов працював як педіатр, інфекціоніст і дитячий хірург. Наукові напрямки кафедри – дослідження дитячих інфекційних хвороб, захворювань нирок у дітей, основи раціонального харчування здорових дітей тощо. У його клініці викладачем кафедри працював випускник медичного факультету (1891 р.) проф. В. Є. Скловський, який 1906 р. відкрив першу в Російській імперії консультацію для новонароджених, 1909 – дитячу консультацію при акушерській клініці університету, 1911 – перші в Україні дитячі ясла, а 1914 р. – лікарню для грудних дітей.

1915 р. кафедру очолив проф. Ф. Д. Румянцев, який продовжив започатковані проф. В. Е. Черновим напрямки досліджень. Саме із цієї кафедри розпочався генезис вітчизняної школи педіатрії.

Тривалий час на медичному факультеті лікуванням шкірних та венеричних хвороб займалися лікарі-терапевти і хірурги, тому деякі лекції із цієї дисципліни читали на різних кафедрах. У Києві 1863 р. вперше на теренах Російської імперії відкрито університетську клініку надшкірних хвороб при військовому шпиталі, яку очолив доктор медицини, доцент кафедри спеціальної терапії Л. К. Горещкий. Йому також було доручено читати як окрему дисципліну – хвороби шкіри та сифілісу для студентів медичного факультету. І лише за новим Статутом в 1884 р. було відкрито кафедру шкірних та

сифілітичних хвороб медичного факультету Університету Святого Володимира, яку впродовж 1884–1897 рр. очолював проф. М. І. Стуковенков. 1886 р. за його ініціативи у Київському військовому шпиталі відкрито клінічне відділення надшкірних, сифілітичних та венеричних хвороб, що значно розширило можливості лікування цих досить поширених на той час хвороб. Кількість ліжок у ньому досягла 120. Це була зразкова, добре оснащена клініка з діагностичною та гістологічною лабораторіями, муляжними експонатами патології шкіри, які допомагали студентам і лікарям вивчати різні, навіть рідкісні патології шкіри. У жовтні 1887 р. М. І. Стуковенкова затверджено ординарним професором Університету Святого Володимира. Його кредо в роботі: "Дерматология, как и остальные отрасли практической медицины, должна пользоваться всеми средствами, даваемыми нам наукой, для исследования не только кожи и её патологических процессов, но и всего человека, и этим путём раскрывать внутреннюю связь организма с дерматозами, а следовательно и причину развития последних". Особливу увагу він надавав дослідженню стану нервової системи хворих. Він першим діагностував і описав множинну геморагічну саркому Капоші, грибоподібний мікоз, стрічкоподібну пухирчатку й інші хвороби, обґрунтував терапевтичні дози ртутних лікарських препаратів при терапії сифілітичної інфекції. М. І. Стуковенков основоположник знаменитої київської школи дерматологів, успіхи якої відомі на весь світ. Після М. І. Стуковенкова короткочасно (1897–1898 рр.) кафедру шкірних і венеричних хвороб очолював проф. І. Ф. Зеленець, який видавав власним коштом "Российский журнал кожных и венерических болезней" (1900–1916 рр.). У період 1898–1916 рр. кафедру очолював

проф. С. П. Томашевський, який продовжив вивчення проблем етіології, патогенезу та лікування сифілісу. Він був одним з організаторів жіночого медичного відділу при Вищих жіночих курсах у Києві (1907 р.), який 1913 р. перетворено на Жіночий медичний інститут, який за сумісництвом він і очолював. 1900 р. С. П. Томашевський заснував Київське наукове товариство дерматовенерологів, керував його роботою до 1916 р., був почесним членом Петербурзького, Паризького та Віденського товариств дерматовенерологів [26].

Серед учнів проф. С. П. Томашевського був випускник медичного факультету (1916 р.) М. О. Булгаков. У роки навчання студент Булгаков проводив лабораторні дослідження, глибоко вивчав хірургію та дерматовенерологію. Після закінчення університету М. О. Булгаков працював у госпіталях на фронтах Першої світової війни, пізніше практикував як лікар-дерматовенеролог. Упродовж 1917–1919 рр. кафедру очолював проф. В. І. Теремінський, який вивчав гістопатологію шкіри й їхтіоз, удосконалював клінічну діагностику сифілісу.

Отже, провідні галузі клінічної медицини – хірургія та терапія в Університеті Святого Володимира набули значного розвитку, а його вчені своїми досліджен-

нями зробили вагомий внесок у скарбницю вітчизняної медицини.

Згідно зі Статутом Університету Святого Володимира 1835 р. на медичному факультеті була відкрита кафедра державного лікарства, де викладали такі дисципліни: судова медицина, медична поліція з гігієною, лікарське законодавство, тобто устрій лікарського управління в державі, а також відомості про цивільну службу і правознавство в обсязі, необхідному для лікаря, ветеринарна поліція з епізоотичними хворобами, яку в різний час очолювали завідувачі – І. Ф. Леонов (1842–1853 рр.), Ф. Ф. Мерінг (1853–1857 рр.), Ф. Ф. Ергардт (1857–1889 рр.), М. А. Оболенський (1889–1913 рр.), В. А. Таранухін (1914–1917 рр.). Професор І. Ф. Леонов уперше запровадив судово-медичний розтин трупів тих осіб, які померли насильницькою смертю, чим започаткував судово-медичну експертизу в Києві. З 1853 до 1857 р. кафедру очолював проф. Ф. Ф. Мерінг, який займався проблемами гігієни, терапії і викладав курс історії медицини. Курс судової медицини читав ад'юнкт кафедри Ф. Ф. Ергардт, пізніше – ординарний професор цієї кафедри (1860 р.), який приклав багато зусиль для становлення кафедри державного медицинознавства, а потім і кафедри судової медицини.



І. Ф. Леонов



Ф. Ф. Ергардт



М. О. Оболенський



В. А. Таранухін

1862 р. він водночас очолює судово-медичне відділення та відділення для душевнохворих шпиталю, де проводилися практичні заняття для студентів упродовж кількох років. Ф. Ф. Ергардт мав репутацію знаного експерта й ерудованого вченого. Прекрасний організатор проф. Ф. Ф. Ергардт тричі був деканом медичного факультету (1865–1868 рр.; 1875–1883 рр.; 1887–1890 рр.). Під час його завідування відбувся поділ кафедри на дві самостійні: судової медицини з епізоотичними хворобами та ветеринарною поліцією, яку очолював проф. Ергардт, та кафедру гігієни, медичної поліції, медичної географії та статистики. Його наступником став проф. М. О. Оболенський, який очолював кафедру до 1913 р., а впродовж 1902–1913 рр. водночас був деканом медичного факультету.

З метою супроводити лекції демонстрацією конкретних судово-медичних експертиз він організував судово-медичний музей, відкрив секційну залу, хімічну та фотографічну лабораторії. Написав "Пособие при судебно-медицинском исследовании трупа и при исследовании вещественных доказательств", що стало практичним путівником для широкого кола лікарів. 1914 р. на кафедру судової медицини екстраординарним професором був призначений В. А. Таранухін, випускник медичного факультету (1899 р.), який викладав судову медицину з психопатологією та токсикологією. Його наукові інтереси – патогенез, імунологія, лікування і профілактика інфекційних хвороб. Оскільки за Статутом викладачі із судової

медицини були відсторонені від практичної експертизи, то судова медицина – дисципліна суто практична – була власне теоретичним предметом не лише в Університеті Святого Володимира, а й у всіх університетах царської Росії. Та незважаючи на це, названі вище судові медики університету збагатили науку багатьма видатними досягненнями в галузі судової травматології, токсикології, учення про речові докази тощо.

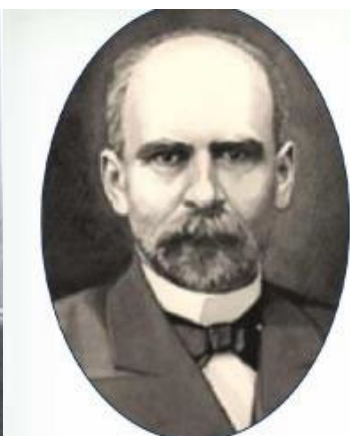
Перші дослідження в галузі хімії живого в Університеті Святого Володимира започаткував переведений із Віленської медико-хірургічної академії професор кафедри хімії Г. М. Фонберг, який багато уваги приділяв вивченню якості вод київських колодязів і ставків. Та лише з відкриттям медичного факультету згідно зі статутом 1863 р. було засновано самостійну кафедру медичної хімії та фізики, де після захисту докторської дисертації "О прохождении белых кровяных шариков сквозь коллоидные оболочки" в Санкт-Петербурзькій медико-хірургічній академії працював О. С. Шкляревський, – спочатку приват-доцентом, а з 1877 р. – ординарним професором. Лекції з патологічної хімії читав професор кафедри анатомії М. І. Козлов. Пізніше, за Статутом 1884 р. було відкрито першу кафедру медичної хімії з лабораторією для наукових біохімічних досліджень. Очолювали вказану кафедру завідувачі: О. О. Шеффер, В. Ф. Кистяковский, О. А. Садовень, А. Г. Ракоці.



В. Ф. Кистяковський



О. А. Садовень



А. Г. Ракочі

Викладання біохімії на той час зводилося переважно до вивчення хімічного складу сечі й інших фізіологічних рідин. Наукова робота кафедри за керівництва О. О. Шеффера – хімія крові, біохімія травлення та властивості білків. О. О. Шеффер видав підручник "Фізіологічна хімія" (1882 р.). Дослідження в галузі біохімії перетравлення їжі були продовжені у 1886–1889 рр. вже під керівництвом В. Ф. Кистяковського. Було проведено глибокі дослідження особливостей білкового обміну, механізмів перетворення білірубину й обміну глікогену. Наступні 1889–1919 рр. завідувачем кафедри медичної хімії був проф. О. А. Садовень, який читав курс лекцій із медичної хімії. У 1914–1919 рр. був деканом медичного факультету, а в 1917–1918 рр. обирався ректором університету. Упродовж 1919–1920 рр. керівництво кафедрою медичної хімії здійснював його учень – проф. А. Г. Ракочі, який уперше видав практичний посібник із фізіологічної та патологічної хімії, досліджував питання єдності ферментів пепсину і хімосину. 1920 р. через відокремлення медичного факультету від університету кафедра медичної хімії припинила своє існування.

Становлення фізіологічних досліджень в Університеті Святого Володимира також пов'язане з організацією медичного факультету. Першу кафедру фізіології здорової людини 1841 р. очолив ординарний професор

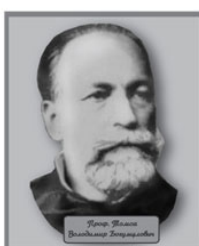
Е. Е. Мірам, анатом за фахом, який до цього працював на кафедрі анатомії у Віленській медико-хірургічній академії. Тому для стажування з фізіології його командировали до знаних наукових установ Німеччини, Англії і Франції. Після повернення впродовж 1842–1862 рр. він керував цією кафедрою. Е. Е. Мірам уперше запровадив у викладання фізіології проведення експериментальних досліджень на лабораторних заняттях, уперше організував фізіологічну лабораторію та віварій, поповнив колекцію порівняльно-анатомічного кабінету. Також проф. Е. Е. Мірам займався лікувальною практикою, завідував холерними лікарнями у Києві, брав активну участь у боротьбі з тифом та іншими захворюваннями. В 1854–1862 рр. був деканом факультету. Короткочасно (1862–1865 рр.) за сумісництвом кафедру очолював О. П. Вальтер, теж анатом за фахом, але його завжди приваблювала фізіологія. Загальне визнання знайшли його роботи про судинозвужувальний вплив симпатичних нервів, теплоутворення у тварин, вплив підвищення і зниження температури тіла на стан організму. Зауважимо, що започатковане Е. Е. Мірамом та О. П. Вальтером тісне поєднання анатомії та фізіології збереглося донині. Упродовж 1865–1884 рр. роботою кафедри керував проф. В. Б. Томса – випускник Празького університету.



Е. Е. Мірам



О. П. Вальтер



В. Б. Томса



С. І. Чир'єв



В. Ю. Чаговець

Видатні фізіологи університету другої половини XIX – першої половини XX ст.

Він розширив фізіологічну лабораторію, перевівши її з анатомічного театру до головного корпусу, обладнав її двома лабораторіями – фізіології та біохімії, відкрив наукову бібліотеку. Тематика його досліджень – функції травної, кровоносної та нервової систем, фізіологія лімфатичних судин окремих органів, лімфоутворення тощо. За його керівництва захистили докторські дисертації В. А. Субботін ("Матеріали для фізіології жирової тканини"), 1869 р.; В. Кистяковський ("Матеріали для фізіології травлення і засвоєння білкових речовин"), 1873 р., та ін. В 1881 р. В. Б. Томса видав

підручник із фізіології, який відобразив його найновіші на той час наукові висновки.

1884 р. В. Б. Томса повернувся до Празького університету, а кафедру очолив С. І. Чир'єв, учень І. М. Сеченова. Як і його вчитель, він виявив значний інтерес до вивчення фізіології і морфології нервової системи, зокрема електрофізіології нервів і м'язів, чим започаткував електрофізіологічні дослідження в Університеті Святого Володимира. С. І. Чир'єв оснастив фізіологічну лабораторію електрофізіологічними обладнаннями, зокрема, дзеркальними гальванометрами, сконструював капіля-

ний електрометр для фізіологічних досліджень із фотографічною реєстрацією показів електрометра, які на той час оцінювалися на рівні найвищого класу. Він описав чутливі нервові закінчення, першим висловив думку про анатомічний субстрат вищих психічних процесів. Його підручник "Фізіологія людини", перша частина якого присвячена фізиці, а друга – фізіології, витримав кілька видань. Як практикуючий лікар працював клінічним професором при Київському військовому шпиталі. 1919 р. Міністерством народної освіти С. І. Чир'єву присвоєно звання заслуженого професора.

Упродовж 1910–1919 рр. роботою кафедри керував В. Ю. Чаговець, який уже мав світову славу завдяки власній теорії проіонної природи механізмів походження біоелектричних потенціалів у тканинах і конденсаторній теорії електричного подразнення живих тканин. Він мав неабиякий конструкторський талант і у фізіологічній лабораторії завжди велась конструкторська робота зі створення нових приладів. Ним було придбано струнний гальванометр, кімограф, електричні вимірювальні апарати, оптичні прилади – найсучасніші на той час. Він по праву став основоположником сучасної електрофізіології.

Фізіологічний напрямок частково розвивався і на кафедрі фармакології. Така кафедра була заснована 1841 р. під дещо іншою назвою: "Врачебное вещество-словие с рецептурой" і об'єднувалася з кафедрою загальної терапії (перший завідувач – проф. М. І. Козлов). М. І. Козлов читав курс фармакології з рецептурою, досліджував деякі питання загальної фармакології. 1843 р. на посаду екстраординарного професора кафедри був зарахований В. В. Беккер, який 1845 р. зайняв посаду ординарного професора з фармакології та загальної терапії, яку займав до 1859 р. За його керівництва були розроблені навчальні програми із загальної терапії, фармакології і рецептури, продовжувалися дослідження зі спеціальної фармакології, започатковані М. І. Козловим. В 1859–1861 рр. кафедру очолював О. П. Вальтер, потім (1861–1865 рр.) проф. О. О. Шеффер. З 1865 до 1868 р. кафедру очолював К. Г. Гейбель. Наукові інтереси якого – дослідження фармакокінетики лікарських засобів, розподілу свинцю, йоду й інших речовин в організмі. Та особливо вагомий внесок у розвиток фармакології вніс випускник медичного факультету (1858 р.) В. І. Дибковський, який 1868 р. зайняв посаду професора кафедри фармакології і загальної терапії Університету Святого Володимира. Результати його досліджень, покладені в основу його докторської дисертації "Фізіологічне дослідження отрут, що специфічно діють на серце" (1861 р.), започаткували основи експериментально-фізіологічного напрямку у фармакології. За його ініціативи, на кафедрі значно інтенсифікувалася наукова і методична робота. Він підготував підручник із загальної та спеціальної фармакології (чотири видання), уперше друком вийшло 1871 р., з великим натхненням читав лекції українською мовою. У підручнику вперше наведено класифікацію ліків, обґрунтовано залежність їхнього впливу від їх фізико-хімічних властивостей та стану організму хворого, обґрунтовано закономірності взаємодії ліків і організму. Дано характеристику різного типу мінеральних вод і рекомендації щодо їхнього застосування для лікування певних хвороб.

З 1871 р. короткочасно професором та завідувачем кафедри був П. П. Суцанський, який дещо доповнив і видав "Руководство к фармакологии", (2-ге і 3-тє вид., Київ, 1873, 1878), підготовлене його попередником із кафедри, проф. В. І. Дибковським. Значно пізніше відомий професор фармакології В. О. Підвисоцький (Казанський університет) у 1885–1889 рр. здійснив 4-те ви-

дання "Лекцій з фармакології" професора В. І. Дибковського. Після від'їзду П. П. Суцанського до Москви кафедрою фармакології знову завідує з 1876 по 1897 р. проф. К. Г. Гейбель, а з 1898 р. її очолює проф. Ю. П. Лауденбах – випускник Університету Святого Володимира 1889 р. Він 1894 р. захистив докторську дисертацію "Кровотворна діяльність селезінки", в якій обґрунтував роль селезінки у процесі кровотворення, висвітлив якісні й кількісні зміни складових крові після її екстирпації. За його керівництва на кафедрі широко проводилися дослідження багатьох проблем гематології, фізіології та фармакології серцево-судинної системи, механізмів дії кардіотонічних засобів, впливу токсинів на кров і внутрішні органи. Ю. П. Лауденбах зробив вагомий внесок у розроблення теорії гемоцитопоезу, а також продовжував розроблення питань загальної фармакології. 1908 р. Ю. П. Лауденбах очолює кафедру фізіології.

З 1909 р. по 1922 р. кафедрою фармакології завідував А. А. Тржецевський. 1899 р. він захистив докторську дисертацію "Про вплив соляної кислоти на процеси гниття в кишечнику". За керівництва проф. А. А. Тржецевського на кафедрі продовжувалися оригінальні дослідження із загальної і спеціальної фармакології.

Великий вклад у розвиток теоретичної медицини вніс проф. Н. А. Тржаска-Хржонцевський, завідувач кафедри патологічної фізіології (1868–1888 рр.) – один із засновників гістофізіології та санітарної освіти населення в Російській імперії. Упродовж 1861–1864 рр. працював у провідних німецьких лабораторіях, був учнем Рудольфа Вірхова, у лабораторії якого оволодів найкращими на той час методами гістологічних досліджень. 1859 р. захистив докторську дисертацію щодо будови надниркових залоз (*De glandulis suprarenalibus ratione histologica perbustratis*). Функція цих залоз була невідома світовій науці і Н. А. Хржонцевський став першим у вивченні ендокринної системи в Російській імперії. Також уперше у світі довів наявність епітелію в альвеолах легень, розробив метод фізіологічної ін'єкції для забарвлення живих клітин і тканин. Дослідив анатомію та гістологію легневих альвеол, будову нирок, печінки, жовчних проток, кров'яних і лімфатичних судин. Зробив внесок у вивчення причин інфаркту і впливу порушення кровопостачання нирок на виділення сечі. Досліджував іннервацію і кровоносні судини внутрішніх органів. Професору Н. А. Хржонцевському довелося практично самостійно вести і наукову, і педагогічну роботу, оскільки кафедра складалася із самого професора та лаборанта-прибиральника. Тому саме його студенти виконували наукові дослідження з вивчення іннервації печінки, лімфатичної системи, кровообігу в нирках, чим було започатковано новий напрям у науці – експериментальна гістофізіологія. 1875 р. біля анатомічного театру побудовано окрему будівлю, де розмістилися лабораторії загальної патології й гістології. Деякі студентські роботи виконувалися одразу в обох лабораторіях, оскільки професори Н. А. Хржонцевський і П. І. Перемежко підтримували добрі особисті стосунки та мали спільні наукові інтереси.

У лабораторії проф. Н. А. Хржонцевського виконувалися також експериментально-патологічні дослідження. З 1869 до 1872 р. Н. А. Хржонцевський був деканом медичного факультету. У цей час він став засновником першої в Києві лікарні для хворих, що приходять із поліклініки, організував уперше у світі популярні лекції з медицини для населення. Професор Н. А. Тржаска-Хржонцевський, як і його сучасники О. П. Вальтер, В. О. Беєв, Г. М. Мінх, П. І. Перемежко, великого значення надавав профілактиці хвороб, що

завжди пропагував у науковій, педагогічній і громадській роботі. Зазначимо, що керівництво університету було невдоволене його активною позицією щодо студентів із бідних верств населення. Яскравим прикладом ставлення адміністрації до Н. А. Хржонцевського була негативна реакція на висунення ним Сергія Боткіна у почесні професори Київського університету 1884 р. На нього писали доноси в органи влади, наприклад, про те, що "Хржонцевський все літо на дачі ходив у малоросійській сорочці, оточений студентами, і це робить поведінку його незадовільною і шкідливою". Скінчилося це тим, що за 7 місяців до заслуженої 25-річної працею пенсії у травні 1888 р. його звільнили з університету. Це викликало обурення серед університетської професури, після чого ректор звернувся до Міністерства освіти і спеціальним дозволом імператора Н. А. Хржонцевському все ж було призначено повну пенсію. Аж до травня 1891 р. Н. А. Хржонцевський, якому належить значний внесок у гістологію, гістофізіологію, патологічну фізіологію, намагався повернутися до Університету, проте йому було відмовлено у читанні лекцій.

Світового визнання набули роботи послідовника Н. А. Хржонцевського, випускника медичного факультету (1884 р.) В. В. Підвисоцького. 1886 р. він захистив докторську дисертацію "Відродження тканин печінки" в лабораторії проф. Ернста Циглера (Тюбінген, Німеччина), а в 1885–1887 рр. як бактеріолог працював в Інституті Л. Пастера (Париж).

Упродовж 1887–1900 рр. В. В. Підвисоцький завідував кафедрою загальної й експериментальної патології медичного факультету Університету Святого Володимира. Його наукові дослідження присвячено регенерації печінки, слинних залоз, нирок та каріокінезу, а також патології клітини і тканини, зокрема некробіозу та регенерації, некрофагії тощо. В. В. Підвисоцький вивчав

захисні функції організму людини, вплив на нього збудників хвороб, патології мікроорганізмів. Серед його учнів були О. Богомолець, Д. Заболотний. Разом із ними вчений вивчав регенеративну здатність шлунка, нирок, мейбомієвих і слинних залоз. 1888 р. за його керівництва О. Маньківський уперше отримав адреналін, назвавши його наднирковим стимуліном. Професор В. В. Підвисоцький був одним з ініціаторів ендокринологічних досліджень: вивчав розвиток граафових пухирців яєчника, діяльність надниркових залоз. Він вивчав захисні функції організму людини, вплив на нього збудників хвороб, патології мікроорганізмів. Результатом цих досліджень стала фундаментальна монографія "Основи загальної та експериментальної патології. Керівництво до вивчення хворої людини" (1891 р.), яка витримала понад 20 видань і перекладена на 17 іноземних мов. 1890 р. В. В. Підвисоцький очолив заклади Червоного Хреста у Києві, брав участь у боротьбі з епідемією холери в 1891 р. З 1895 по 1902 р. видавав щомісячний журнал "Русский архив патологии, клинической медицины и бактериологии", в якому співпрацювали І. Мечников, В. Високович, М. Філатов. Він був найвидатнішим дослідником не тільки в галузі експериментальної патології та фізіології, але і в бактеріології. Вагоме місце в розвитку вітчизняної медичної науки й освіти належить проф. П. І. Перемежко, який був запрошений на посаду екстраординарного професора Університету Святого Володимира 1868 р. З 1870 р. він завідувач кафедри гістології, ембріології і порівняльної анатомії, у 1872–1875 став деканом медичного факультету. З 1865 р. П. І. Перемежко пройшов стажування за кордоном, де відвідав шість лабораторій у Європі. Під час закордонного відрядження він дослідив мікроскопічну будову щитоподібної залози, описав іннервацію залози, будову фолікулів, їхнє зростання у ході розвитку тварин.



П. І. Перемежко

Наукові дослідження П. І. Перемежко присвячено вивченню будови і регенерації скелетних м'язів, клітинної структури гіпофіза, будови залоз внутрішньої секреції, каріокінезу ("Про поділ тваринних клітин", 1878; "Поділ клітинних ядер", 1881) принесли йому світову славу. Він написав декілька розділів ("Вчення про клітину", "Тканина епітелію", "Система сечових органів"), частину "Системи статевих органів" у підручнику "Основи до вивчення мікроскопічної анатомії людини і тварин" (1888 р.). Гістологічними дослідженнями на медичному факультеті та в Університеті Святого Володимира займалися також учені кафедр анатомії, фізіології, загальної патології й інших (Н. А. Хржонцевський, В. В. Підвисоцький, О. О. Ковалевський, О. М. Северцев, І. І. Шмальгаузен).

Наприкінці XIX ст. через бурхливий розвиток бактеріології на медичному факультеті інтенсивно проводи-

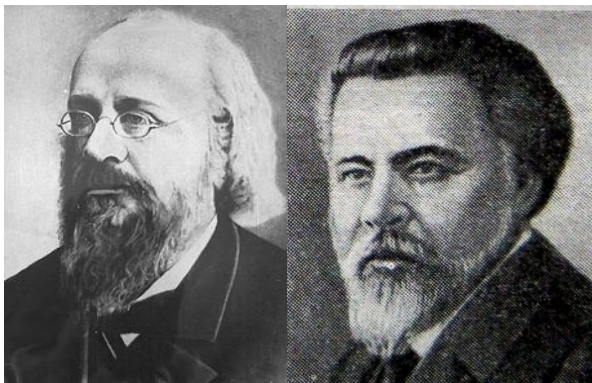
лися дослідження етіології і патогенезу інфекційних захворювань. Одним із найвидатніших дослідників у цій галузі став професор кафедри патологічної анатомії Г. М. Мінх (1876–1895 рр.). 1869 р. захистив докторську дисертацію "К учению о развитии ложных оболочек на серозных поверхностях", яка була опублікована німецькою мовою 1870 р. в роботі Rindfleisch'a "Lehrbuch der pathol. Gevebelehre". Величезну наукову цінність мають його роботи з патогенезу й епідеміології тифу, чуми, прокази, сибірки. Вивчаючи сибірку, Г. М. Мінх уперше відкрив її кишкову форму, у 1863–1865 рр. установив, що кишкова й легенева форми сибірки мають єдине походження. Він був учасником багатьох експедицій у місця розповсюдження прокази, результатом яких стала його фундаментальна праця "Lepa arabica на юге России" (1883–1884 рр.). Сміливий експериментатор-новатор провів на собі дослід із зараження кров'ю хво-

рого на поворотний тиф, чим довів заразність крові цих хворих і можливість передачі хвороби через кровосисних комах. Більшість його наукових праць перекладено іноземними мовами, завдяки чому Г. М. Мінх став широко відомим серед зарубіжних учених.

Наступником Г. М. Мінха став В. К. Високович, якого 27 липня 1895 р., після 18-річної плідної наукової, викладацької і прозекторської діяльності в Харківському університеті "Височайшим приказом по гражданскому ведомству" було призначено на посаду ординарного професора Університету Святого Володимира. У Києві проф. В. К. Високович очолив кафедру патологічної анатомії – Патологоанатомічний інститут (заснований за ініціативи проф. Г. М. Мінха 1887 р.), і насамперед він продовжив науково-творчі зв'язки київської кафедри патологічної анатомії – Патологоанатомічного інституту Університету Святого Володимира з Патологоанатомічними інститутами університетів Німеччини за часів проф. Ю. І. Мазона і проф. Г. М. Мінха. 1897 р. були встановлені й підтримувані до 1912 р. зв'язки із Патологоанатомічним інститутом Felix Marschand'a (Лейпціг) і Патологоанатомічним інститутом Hans Chiari (німецький університет у Празі). До його наукових відкриттів належать: фагоцитарна здатність бактеріальних інфекцій ендотеліальних клітин, кров'яних судин і блукаючих клітин сполучної тканини при бактеріальних інфекціях, збільшення кількості лейкоцитів у крові під впливом бактеріальних токсинів, значення регіонарних лімфатичних вузлів у патогенезі, імунітет як реакція всього організму і його нервової системи, непрохідність бактерій для бактерій, що принесли світову славу як загальновищого вченого в галузі патології, бактеріології й епідеміології. Він розробив учення про ретикуло-ендотеліальну систему (нині її називають системою мононуклеарних фагоцитів), удосконалив методи імуні-

зації проти чуми, сибірки, правця, черевного тифу. 1897 р. В. К. Високович очолив експедицію в Бомбей для боротьби з епідемією чуми в Індії, куди входив один із кращих у світі знавець епідеміології чуми, випускник медичного факультету Д. К. Заболотний. Загальновідома самовіддана боротьба В. В. Високовича та Д. К. Заболотного наприкінці XIX – на початку XX ст. з епідеміями холери та чуми на території Росії і за її межами – в Індії, Монголії, Месопотамії, Португалії, Марокко, Китаї та Маньчжурії. Зазначимо, що в 1847–1849 рр. безпосередню участь у боротьбі з епідеміями холери в Києві брали професори: О. П. Вальтер, Ф. С. Цицурін, Х. Я. Гюббенет. 1856 р. для боротьби з епідемією тифу на позиції, де велися воєнні дії, виїжджали професори Ф. Ф. Мерінг та С. П. Алфер'єв. Для подолання епідемії чуми та прокази на південь Росії, в Астраханську губернію, в Персію, Єгипет і Палестину виїжджав проф. Г. М. Мінх. У 1877–1878 рр. у боротьбі з епідемією висипного тифу в Києві загинули професори В. Т. Покровський та М. С. Афанасьєв. 1908 р. В. К. Високович створив кафедру патологічної анатомії Жіночого медичного інституту й очолював її до 1911 р., водночас очолюючи 1910 р. Київський бактеріологічний інститут (нині – Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л. В. Громашевського НАМН України).

З 1913 до 1920 р. вказану кафедру очолював проф. В. М. Константинович – учень В. К. Високовича. Він захистив докторську дисертацію "К вопросу о жировом перерождении. Физиологическое отложение жира в организме различных позвоночных животных" (1903 р.). В. М. Константинович значну увагу надавав викладанню патологічної анатомії, науковим дослідженням патогенезу та патологічної анатомії дистрофій, запаленням, туберкульозу і риносклеромії.



Н. А. Тржаска–Хржонцевський

В. В. Підвисоцький



Г. М. Мінх

В. К. Високович

В. М. Константинович

Надзвичайно складні часи пережив Університет Святого Володимира в часи Першої світової війни й революційних подій 1917 р. Восени 1915 р. університет (за винятком медичного факультету – викладачі і студенти, якого надавали допомогу пораненим бійцям) був евакуйований до Саратова і повернувся до Києва вже восени 1916 р. Цей переїзд завдав багатьох збитків лабораторіям, науковому обладнанню та й усьому колективу університету. Особливо гостра класова боротьба розгорнулася після революційних подій 1917 р., у часи Української Народної Республіки, Гетьманату, Директорії (1917–1919 рр.) та в період німецької, денікінської, більшовицької окупації. За часів УНР було відкрито Київський народний університет, що працював в стінах Університету Святого Володимира у другу зміну. У період існування Української держави за гетьмана П. Скоропадського Університет Святого Володимира набув офіційного статусу російського університету Києва. Поряд із ним, у липні 1918 р. створено Київський український державний університет. Як зазначено вище, жінки не мали права навчатися в університетах Російської імперії до 1917 р., тому за ініціативи професорів медичного факультету Університету Святого Володимира ще 1907 р. було відкрито медичне відділення на Вищих жіночих курсах, яке 1915 р. перетворено на окремий Жіночий медичний інститут.

Отже, в 1917–1919 рр. у Києві існувало три вищі медичні заклади: медичний факультет Університету Святого Володимира, медичний факультет Київського українського державного університету, створений у серпні 1918 р. гетьманом П. Скоропадським та Київський

жіночий медичний інститут. У лютому 1919 р. більшовики зайняли Київ. Університет Святого Володимира та Київський український державний університет було об'єднано в одну установу – Київський університет. Об'єднано й обидва медичні факультети, але збережено викладання українською та російською мовами відповідно.

В університетах скасовувалися всі, так звані, "буржуазні пережитки", а самі вони втратили будь-яку автономію: було ліквідовано керівництво університетів (ректори, проректори), замість них вводилась посада комісара навчального закладу. Крім цього, відмінялися всі вчені ступені та звання. Проте навіть у такому вкрай обмеженому вигляді університети, на думку керівників Наркомату освіти УРСР, не мали права на існування. Вони були оголошені "буржуазними" центрами, і внаслідок цих реформ у 1920 р. Київський університет (поряд з іншими університетами України) розформовано. У березні 1920 р. за наказом № 111 Київської губнаросвіти в Києві створено Інститут охорони здоров'я, до складу якого ввійшли медичний факультет університету та Жіночий медичний інститут. Та вже в січні 1921 р. його перейменували на Київську державну медичну академію, а у грудні – академію знову перейменували на Київський медичний інститут, який проіснував до 1992 р. Отже, медичний факультет Імператорського університету Святого Володимира проіснував з 1841 до 1920 р. і був одним з основних центрів підготовки лікарів у Російській імперії, а також осередком наукових досліджень у галузі медицини та біології [27, 28].



Університет Святого Володимира (1919 р.)

Весна 1920 р. стала останньою в історії Університету Святого Володимира. За розпорядженням Наркомосвіти УРСР № 38 від 23 липня 1920 р. на базі університету, ліквідованого цим же розпорядженням створено Вищий інститут народної освіти імені Драгоманова (ВІНО), який з 1926 р. також називався Київський інститут народної освіти (КІНО). У ньому функціонував шкільний факультет, що мав відділ природничих наук із підвідділом органічної природи й циклами: ботанічним, зоологічним та антропологічним.

Зазначимо, що в поліпшенні якості роботи вищої школи в тодішній УРСР вагомою стала Постанова ЦВК СРСР від 19 вересня 1932 р. та РНК СРСР від 11 жовтня 1932 р. "Про учбові програми і режим у вищій школі і технікумах". Для її виконання було розпочато роботу щодо підвищення рівня теоретичної і практичної фахової підготовки випускників вузів. Та найважливішим був той факт, що Постанова передбачала відтворення університетів в Україні.

Згідно з указаною Постановою колегія Наркомосвіти УРСР ухвалила з вересня 1933 р. відкрити в Києві на базі Інституту професійної освіти та Фізико-хіміко-математичного інституту Київський державний університет у складі 6 факультетів, серед яких був і біологічний (природничий). У радянський час після ліквідації Київського університету до складу створеного натомість Київського інституту народної освіти ввійшли і кафедри біологічного профілю. Незважаючи на майже 15-річні "КІНО-поневірвання", усі вони вижили й дочекалися часів свого відновлення в 1933 р. [28].

Медичний факультет був відокремлений на біологічному факультеті, але це не завадило вченим-

біологам продовжити фундаментальні наукові дослідження в галузі здоров'я людини [29]. Так, у період реформування вищої освіти в УРСР кафедра фізіології людини, очолювана В. В. Радзимовською, функціонувала у ВІНО на факультеті профосвіти. Після відновлення університету з 1933 р. цю кафедру впродовж наступних 30 років очолював А. І. Ємченко, який з 1921 р. працював на різних посадах на вказаній кафедрі.

Після А. І. Ємченка кафедру фізіології людини і тварин очолювали П. Д. Харченко (1964–1973 рр.), П. Г. Богач (1973–1979 рр.), В. Д. Сокур (1979–1985 рр.), В. О. Цибенко (1985–1993 рр.), Г. М. Чайченко (1993–1999), М. Ю. Макаруч (1999–2018 рр.).



П. Д. Харченко



П. Г. Богач



В. Д. Сокур



В. О. Цибенко



Г. М. Чайченко



М. Ю. Макаруч

Оскільки стара фізіологічна лабораторія університету на чолі з академіком В. Ю. Чаговцем у ході його реорганізації перейшла до новоствореного медичного інституту, А. І. Ємченку довелося організовувати нову фізіологічну лабораторію з нуля. Ним підготовлено й видано українською мовою тритомний посібник "Лабораторна фізіологічна хімія". На той час учні кафедри вели дослідження за такими основними напрямками: фізіологія серцевого м'язу, дослідження його фізико-хімічних властивостей; фізіологія слинних залоз і травної системи взагалі, електрофізіологія, вища нервова діяльність. Упродовж 1945–1956 рр. професором кафедри був майбутній академік АН УРСР (1957 р.) Д. С. Воронцов, який вивчав природу і внутрішні механізми збудження й гальмування, електричні сигнали у корі великих півкуль мозку з використанням електрофізіологічних методів дослідження. Разом із ним дослідження проводили випускники цієї кафедри, також майбутні академіки П. Г. Костюк (1969 р.) та В. І. Скок. (1979 р.). У пе-

редвоєнний час на кафедру прийшли майбутні корифеї в галузі фізіології людини П. Г. Богач та П. Д. Харченко. 1939 р. на кафедрі почав роботу П. Г. Богач, який за дорученням проф. А. І. Ємченка досліджував хімічні складові слини при рефлекторному слиновиділенні. П. Д. Харченко продовжив дослідження А. І. Ємченка про зміни діяльності серця під впливом різних іонів, характер їхнього впливу на ритм та амплітуду скорочень шлуночків і передсердь, детально проаналізував явище контрактири серця. Та основним напрямком наукових досліджень П. Д. Харченка, стала фізіологія вищої нервової діяльності. Результати його досліджень узагальнено в монографії "Запаздывающие условные рефлексы" (1960 р.). Не полишає його і давній інтерес до дослідження механізмів регуляції діяльності серцевої судинної системи. За його керівництва в 1965–1973 рр. на кафедрі фізіології успішно продовжуються дослідження ролі гіпоталамуса в регуляції діяльності серця, судинного тону, процесів утворення лімфи, лі-

мфообігу. 1970 р. на посаду доцента кафедри зараховано Г. М. Чайченка, який разом із П. Д. Харченком займався фізіологією ВНД і успішно працював у цій галузі всі наступні роки. Професор П. Д. Харченко на-

писав підручник "Фізіологія вищої нервової діяльності", багато зусиль віддав створенню нових кафедр і лабораторій (вірусології, біофізики, генетики).



Українська фізіологічна еліта Київського університету середини ХХ ст.

1973 р. П. Г. Богач переходить на посаду завідувача кафедри фізіології людини і тварин, на якій ще 1939 р. почалась його університетська біографія. На цей час П. Г. Богач був проректором університету і науковим керівником кафедри біофізики та Інституту фізіології, який очолював багато років, тому він прекрасно розумів, що обидві його кафедри й інститут є нерозривним цілим. Наукова діяльність проф. П. Г. Богача надзвичайно багатогранна і розпочалася в галузі фізіології травлення, ставши невід'ємною частиною всього його життя. Другий напрямок досліджень П. Г. Богача пов'язано з виявленням ролі гіпоталамуса, лімбічних структур і кори в регуляції вегетативних функцій. Третій напрямок – дослідження електрогенезу м'язових і секреторних клітин, біофізики м'язових скорочень – розвивався більше 15 років. Заслугою П. Г. Богача є впровадження в наукові дослідження НДІ фізіології Київського університету нового напрямку – біофізики м'язів. Упродовж 80-х рр. ХХ ст. увагу вченого зосереджено на вивченні електрогенезу м'язових і секреторних клітин і біофізиці м'язового скорочення. Безпосередньо на кафедрі фізіології П. Г. Богач поставив питання про об'єднання всього колективу навколо єдиної наукової проблеми "Гіпоталамічні механізми регуляції рівня цукру крові й участь у них печінки, травної і серцево-судинної систем", до розроблення якої було залучено майже весь колектив кафедри. 1972 р. П. Г. Богача обрано членом-кореспондентом АН УРСР, а 1978 – академіком АН УРСР. З 1978 р. він обіймав посаду академіка-секретаря відділення біохімії, фізіології та теоретичної медицини АН УРСР, а, крім того – першого проректора університету. Така зайнятість змусила П. Г. Богача передати повноваження завідувача кафедри своєму учню – доц. В. Д. Сокуру, який 1979 р. став її завідувачем. Його наукова діяльність упродовж усіх років була пов'язана з проблемами фізіології травлення й обміну речовин. 1981 р. В. Д. Сокур як завідувач кафедри стає і науковим керівником кафедральної наукової теми "До-

слідити взаємовідношення ендокринної діяльності підшлункової залози і процесів глікогенезу-глікогенолізу в печінці при подразненні гіпоталамічних структур, які регулюють рівень цукру в крові". Як викладач В. Д. Сокур багато років читав загальний курс фізіології людини і тварин та спецкурси з фізіології травлення й основ патологічної фізіології, лекції з анатомії й еволюції нервової системи для психологів, а також вів спецпрактикум з експериментальної хірургії. З 1982 р. при кафедрі існувала лабораторія фізіологічної кібернетики та психофізіології. Наукові дослідження лабораторії велися в напрямку вивчення механізмів формування і корекції психофізіологічних станів організму людини в нормі та при функціональному перенапруженні.

З 1985 р. посаду завідувача кафедри фізіології обіймав В. О. Цибенко. У науково-дослідній роботі кафедри за його керівництва виділилося два напрями: 1) фізіологія вісцеральних систем – дослідження ролі пептидних гормонів у регуляції кровопостачання, дихання і вуглеводного обміну печінки, 2) фізіологія ВНД людини – дослідження ефективності навчання студентів і школярів залежно від індивідуально-типологічних властивостей їхньої нервової системи. Упродовж 1993–1999 рр. кафедру очолював Г. М. Чайченко – член-кореспондент АПН України (відділення психології, вікової фізіології та дефектології). Він керував дослідженнями за двома темами: "Оцінка та корекція функціонального стану людини" та "Дослідження психофізіологічних механізмів розумової діяльності". Дослідження вищої нервової діяльності із часом стали основою наукової школи "Психофізіологічні основи діяльності людини", якою керує академік Академії наук вищої школи, проф. М. Ю. Макаруч – завідувач кафедри в 1999–2018 рр. У межах самої школи сформувалося два основні наукові напрями. Перший вивчає зв'язок основних властивостей нервової системи та певних психофізіологічних характеристик із розумовою працездатністю, та другий, який

зосереджує свою увагу на вивченні фізіологічних змін у діяльності основних фізіологічних систем, що супроводжують таку діяльність, та визначає ефективні засоби підвищення розумової працездатності й усунення наслідків психічного перенапруження у процесі роботи людини у критичних ситуаціях виробничої чи військової діяльності.

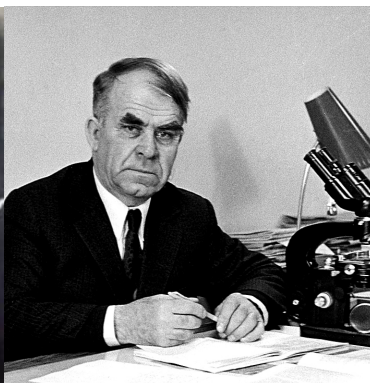
На основі проведених досліджень розроблено кілька оригінальних неінвазивних прикладних комп'ютеризованих методик оцінювання структури короточасної пам'яті людини, взаємодії півкуль головного мозку при вивченні вербальної і невербальної інформації та її емоційного навантаження, що може бути широко вико-

ристано і за прогностичного оцінювання розумової працездатності людини, і в тестуванні надійності [30].

На біологічному факультеті за активної участі професора О. А. Івакіна з 1934 р. кафедру гістології університету Святого Володимира було відновлено як кафедру анатомії, гістології й ембріології. Професор О. І. Івакін підготував кілька підручників, зокрема, перший підручник анатомії людини з елементами гістології й ембріології українською мовою. О. А. Івакін був завідувачем указаної кафедри з 1934 до 1941 р. Його наукова діяльність була присвячена питанням експериментальної морфології, анатомії, гістології і трансплантації. 1944 р. кафедру анатомії, гістології й ембріології очолив проф. Б. Г. Новиков.



О. А. Івакін



Б. Г. Новиков



В. М. Гордієнко

За його ініціативи на біологічних факультетах університетів введено нормативний курс "Біологія індивідуального розвитку" (1963 р.). Із цього часу кафедра має назву кафедри цитології, гістології та біології розвитку. 1981 р. на посаду завідувача кафедри цитології, гістології та біології розвитку обрано доктора медичних наук, лауреата Державної премії України В. М. Гордієнка. Наукові дослідження на кафедрі продовжувалися за тематикою, визначеною Б. Г. Новиковим, і були пов'язані з аналізом функціонального і морфологічного диференціювання нейросекреторної системи у різних у біологічному відношенні тварин. Надалі дослідження колективу здійснювалися і в морфології, і у фізіології. В 1990-х рр. вони ввійшли до комплексної наукової програми Київського університету "Здоров'я людини".

Уже на початок 30-х рр. все більшого значення серед біологічних наук набувала біохімія, тому постало питання про підготовку кваліфікованих кадрів за даним фахом в університеті на новоствореній кафедрі біохімії. Кафедра біохімії біологічного факультету була заснована 1934 р. Президентом Академії наук України академіком Олександром Володимировичем Палладіним, ученим зі світовим ім'ям [30, 31]. Нею він керував упродовж двох десятиліть. О. В. Палладін – засновник ряду актуальних наукових напрямків, що стали основою сучасної біохімії і молекулярної біології, теоретичної і практичної медицини. Серед них біохімія нервової діяльності (нейрохімія), м'язової діяльності, харчування, зокрема біохімія вітамінів, гіпо- та авітамінозних станів, порівняльна й еволюційна біохімія, а його роботи з вивчення особливостей обміну речовин та енергії у м'язах стали основою теорії фізичної культури та біохімії спорту.

Ще 1924 р. видано перший в СРСР "Підручник фізіологічної хімії" О. В. Палладіна, що протягом

30 років був єдиним і витримав 25 видань дев'ятьма мовами. За його керівництва на кафедрі розгортаються дослідження з біохімії головного мозку, обміну речовин у м'язах, вітамінів. О. В. Палладін заклав славетну традицію кафедри і всього біологічного факультету навчати студентів у тісній взаємодії з академічною наукою та із залученням їх до проведення широкомасштабних фундаментальних наукових досліджень. У роки Другої світової війни за керівництва О. В. Палладіна розпочато розроблення ліків, які б сприяли припиненню кровотеч та найшорішому загоюванню ран. Було розроблено новий водорозчинний аналог вітаміну К, названий вікасолем – препарат, який одразу ж став широко використовуватися в госпіталях. Успішна робота кафедри, перервана війною, була відновлена 1944 р. тимчасово у приміщенні Інституту біохімії АН УРСР, звідки була переведена до червоного корпусу університету лише 1951 р. О. В. Палладін – один із засновників міжнародного нейрохімічного товариства, товариств фізіологів, біохіміків і фармакологів України, Харківського медичного товариства, а також засновник "Українського біохімічного журналу" і міжнародних журналів "The Journal of Neuroscience", "The International Journal of Neuroscience". В 1935–1938 рр. О. В. Палладін – секретар Президії АН УРСР, в 1939–1946 був віцепрезидентом АН УРСР, в 1946–1962 рр. – Президент Академії наук УРСР.

З 1944 р. посаду професора кафедри зайняв Д. Л. Фердман – перший учень О. В. Палладіна, який дбайливо зберігав і розвивав закладені ним наукові й педагогічні традиції. Він завідував кафедрою з 1954 по 1960 р., викладав нормативні курси "Біохімія" та "Радіобіологія", а також спецкурси "Біополімери", "Біохімія м'язів", "Обмін речовин", "Історія біохімії", "Гормони", які продовжував читати до 1970 р. Зробив вагомий

внесок у розвиток біохімії м'язів, зокрема вивчав обмін фосфорних сполук та їхньої ролі у біохімічних механізмах функціонування м'язів, одним із перших в СРСР застосував у своїх експериментах радіоактивні ізотопи. Л. Д. Фердман став фундатором наукової школи, яка й нині активно працює.

З 1960 по 1973 р. кафедрою біохімії завідував Є. Ф. Сопін, який першим запровадив метод мічених атомів, модифікував методи дослідження обміну ліпідів, білків, деяких компонентів аеробного окиснення, обміну нуклеїнових кислот, фосфопротеїнів, активності ферментів за різних станів організму. На основі досліджень у галузі впливу іонізуючої радіації на обмін речовин Є. Ф. Сопін запропонував гіпотезу первинного механізму променевого ураження. 1955 р. роботи Є. Ф. Сопіна і Д. Л. Фердмана з використання мічених атомів при дослідженні обміну речовин отримали премію АН СРСР і були представлені на Міжнародній конференції з мирного використання атомної енергії в Женеві.

У різні роки на кафедрі працювали такі видатні вчені України: академики Р. В. Чаговець, В. К. Лішко, С. В. Комісаренко; професори С. Б. Серебряний, В. П. Короткоручко, О. С. Циперович, С. О. Костерін, М. Ф. Стародуб та ін. Особливо вагомий внесок у розвиток не лише кафедри, а й біологічного факультету вніс М. Є. Кучеренко – засновник школи радіаційної біохімії в Україні, який з 1973 до 2004 р. очолював кафедру біохімії. Сфера наукових інтересів М. Є. Кучеренка – дослідження процесів фосфорилування, метилювання, ацетилювання та АДФ-рибозилування різних біологічних субстратів, роль кальцію, кальмодуліну, системи циклічних нуклеотидів у функціонуванні біологічних мембран. Протягом багатьох років

вивчав механізми біологічної дії іонізуючої радіації на метаболічні процеси в теплокровних організмах. Основні наукові висновки та розробки було сформульовано в монографічних виданнях "Структура та функція біологічних мембран", "Біологічне метилювання та його модифікація на ранніх етапах променевого ураження", "Основи молекулярної радіобіології", "Радіорезистентність і регуляція метаболізму нервової тканини", "Біохімічна модель регуляції активності хроматину" та ін. 1983 р. М. Є. Кучеренко став лауреатом Палладінської премії за монографію "Біологічне метилювання і його модифікація у ранній період променевого ураження", яка була присвячена первинним механізмам розвитку порушень процесів біологічного метилювання в опроміненому організмі, передусім на ранніх етапах дії іонізуючого випромінювання, а також пошуку шляхів спрямованої дії на ці процеси. Випускник університету (1962 р.) працював асистентом, доцентом, професором, заступником декана (1965–1972 рр.) та деканом біологічного факультету (у 1977–1978 та 1987–2003 рр.), проректором з навчальної роботи (1978–1984 рр.). М. Є. Кучеренко – доктор біологічних наук, заслужений професор Київського університету, віцепрезидент Українського біохімічного товариства, дійсний член НАН України, заслужений діяч науки і техніки, лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки, лауреат Премії імені академіка О. В. Палладіна. За його ініціативи в науководослідних інститутах НАН України сформовано три філіали кафедри біохімії – молекулярної біології, радіобіології та біотехнології – з метою підготовки кадрів для нових і перспективних галузей біології.



О. В. Палладін

Д. Л. Фердман

Є. Ф. Сопін

М. Є. Кучеренко

Л. І. Остапченко

З 2004 до 2014 р. кафедру біохімії очолювала випускниця кафедри біохімії (1976 р.) Л. І. Остапченко. За її керівництва кафедра зберегла й розвинула славетні традиції, закладені видатними попередниками. У цей період науково-дослідна робота здійснюється за напрямком наукової програми "Здоров'я людини" і присвячена дослідженню механізмів розвитку патологічних порушень метаболізму та шляхів їх корекції із застосуванням сучасних біохімічних, фармакологічних, нанобіотехнологічних підходів. На кафедрі біохімії працює лабораторія фізико-хімічної біології, де вивчають біохімічні механізми дії іонізуючої радіації і проводять пошук препаратів, що підвищують резистентність організму до дії опромінення, всебічно досліджують системи проведення регуляторних сигналів у клітині за нормального та патологічного станів. Професор Л. І. Остапченко – академік АН ВШ Украї-

ни, заслужений діяч науки і техніки України, лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки та лауреат премії імені академіка О. В. Палладіна. З 2002 р. проф. Л. І. Остапченко обіймала посаду декана біологічного факультету, з 2010 – директора Навчально-наукового центру "Інститут біології", з 2016 р. і донині – директора Навчально-наукового центру "Інститут біології та медицини". З 2015 р. і донині кафедру біохімії очолює випускник кафедри біохімії, доктор біологічних наук, проф. О. М. Савчук.

1962 р. в Київському університеті вперше в тодішньому СРСР відкрито кафедру вірусології, яка розпочала підготовку спеціалістів-вірусологів. Організатором і завідувачем кафедри вірусології стала відомий вірусолог та епідеміолог, доктор медичних наук, проф. Ніна Петрівна Корнюшенко, яка керувала кафедрою протягом 1962–1978 рр. Активну участь у

створенні кафедри брали викладачі: доценти М. К. Топчій, В. Г. Байшева, О. В. Сидоренко. Наукову діяльність Н. П. Корнюшенко присвятила вивченню грипу, патогенезу і хіміотерапії інфекційних хвороб – черевного тифу, туберкульозу, дизентерії тощо. Доцент В. Г. Байшева проводила біохімічні дослідження клітин під впливом парагрипозних вірусних

інфекцій, доц. О. В. Сидоренко досліджувала гетерогенність популяції вірусу грипу, вивчала закономірності циркуляції вірусів грипу в епідемічні та міжепідемічні періоди серед домашніх тварин і в дикій природі. Доцент М. К. Топчій вивчала арбовірусні інфекції у клітинах тварин і рослин.



Завідувач кафедри вірусології Н. П. Корнюшенко зі співробітниками

Бачимо, що вже в перше десятиріччя на кафедрі проводились наукові роботи з дослідження гетерогенності популяції вірусу грипу та її ролі в епідемічному процесі.

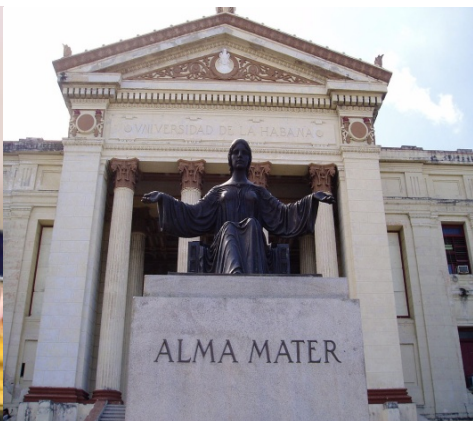
Отже, навіть цей короткий огляд є свідченням того, що в різний час із перших років заснування навчального закладу, в університеті працювали талановиті видатні вчені-біологи та медики, які своїми важливими відкриттями принесли світову славу нашому Університету [32].

Нинішні системні зміни у вітчизняній медицині потребують нової генерації якісно підготовлених лікарів [33]. Реагуючи на виклики часу та відновлюючи історичні традиції, 2011 р. за ініціати ректора Київського

національного університету імені Тараса Шевченка академіка Л. В. Губерського та директора ННЦ "Інститут біології" проф. Л. І. Остапченко прийнято рішення відновити давні традиції університету щодо навчання медицини [34]. І вже 23 лютого 2011 р. згідно з наказом № 112-32 було створено кафедру фундаментальної медицини в Навчально-науковому центрі "Інститут біології", яка стала першою кафедрою медичного спрямування у Київському національному університеті імені Тараса Шевченка.



Л. В. Губерський



Л. І. Остапченко

Пізніше 2016 р. було створено "Інститут біології та медицини" у складі 16 кафедр: анатомії та патологічної фізіології, біології рослин, біомедицини, біофізики

та медичної інформатики, біохімії, вірусології, внутрішньої медицини, екології та зоології, загальної та медичної генетики, клінічної медицини, мікробіології та

імунології, мовної підготовки, фізіології людини і тварин, фундаментальної медицини, хірургії, цитології, гістології та репродуктивної медицини. Клінічними базами стали: Державна наукова установа "Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини" Державного управління справами; Національний військово-медичний клінічний центр "Головний військовий клінічний госпіталь"; ДУ "Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова", "Національний інститут раку МОЗ України" та "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової" НАМН України; Державний науководослідний експертно-криміналістичний центр МВС України; Центральна поліклініка МВС України; Університетська клініка; Київська клінічна лікарня на залізничному транспорті № 1; Міська клінічна лікарня № 4; Київська міська клінічна лікарня № 8; Київська обласна клінічна лікарня № 2; ТОВ "Медична клініка "Інновація", "Медична лабораторія" та "МЛ "ДІЛА""; Патоморфологічна лабораторія "CSDHealthCare"; Приватна клініка "Verum". Так розпочався новий етап розвитку медичної науки й освіти в нашій Alma Mater...

Список використаних джерел

1. Університет Святого Володимира – Київський державний університет: генезис біологічної науки Київського національного університету імені Тараса Шевченка (1834–1933) / М. Мусієнко, Л. Остапченко, Н. Таран та ін. // Вісник Київ. ун-ту. Біологія. – 2014. – № 66. – С. 5–14.
2. Київський державний університет імені Т. Г. Шевченка: становлення і розвиток біологічної освіти і науки (1933–1945 рр.) / М. Мусієнко, Л. Остапченко, Н. Таран та ін. // Вісник Київ. ун-ту. Біологія. – 2015. – № 69. – С. 5–14.
3. Київський державний університет – Київський ордена Леніна державний університет імені Т. Г. Шевченка: становлення і розвиток біологічної освіти і науки (1944–1959 рр.) / М. Мусієнко, Л. Остапченко, Н. Таран та ін. // Вісник Київ. ун-ту. Біологія. – 2017. – № 73. – С. 5–17.
4. Київський державний університет – Київський ордена Леніна державний університет імені Т. Г. Шевченка: становлення і розвиток біологічної освіти і науки (1959–1988 рр.) / М. Мусієнко, Л. Остапченко, Н. Таран та ін. // Вісник Київ. ун-ту. Біологія. – 2017. – № 74. – С. 7–32.
5. Минуле і сучасне біологічної науки Київського національного університету імені Тараса Шевченка (1834–2014 рр.) / М. Мусієнко, Л. Батманова // Фактори експериментальної еволюції організмів. – 2014. – Т. 14. – С. 9–13.
6. Минуле в сьогоденні заради майбутнього: імператорський університет Святого Володимира – Київський національний університет імені Тараса Шевченка: генезис аграрної науки і освіти (1834–2019 рр.) / М. Мусієнко, Л. Остапченко, Н. Таран, Л. Батманова // Вісник Київ. ун-ту. Біологія. – 2019. – № 3(79). – С. 7–23.
7. Історія Імператорського університету Св. Володимира / Сост. проф. М. Ф. Владимирский-Буданов. – Т. 1: Університет Св. Володимира в царствование імператора Николая Павловича – К., 1884. – 674 с.
8. Університетський Устав 1863 г. – СПб.: типография Иосафата Огрызко, 1863. – 128 с.
9. Высочайше утвержденный Устав Университета Святого Владимира. ПСЗРИ. 2-е собрание. Е. У111(1833). Ч. 1. – СПб.: типография 11 Отделения. Собст. Е. И. В. Канцелярии, 1934. – С. 790–798.
10. ЦДАЛ, ф. 733, оп. 69, спр. 111. Арк. 5–9, 1833.
11. Правила об управлениі клиник Университета Святого Владимира. – К., 1844. – С. 12.
12. Бойчак М. П. История Киевского военного госпиталя. Киевский госпиталь – учебная и научная база медицинского факультета университета Св. Владимира и Киевского медицинского института / М. П. Бойчак // Преса України. – К., 2005. – 360 с.
13. Биографический словарь профессоров и преподавателей Императорского университета Св. Владимира / Сост. под ред. проф. В. С. Иконникова. – К., 1884. – 36. – 816 с.
14. Грандо О. Визначні імена в історії української медицини / О. Грандо. – К.: РВА "Тріумф", 1997. – С. 157–158.
15. Народжені Україною. Меморіальний альманах. У 2-х т. – К.: ЄВРОІМДЖ, 2002. – 896 с.
16. Декани медичного факультету Університету Св. Володимира (Національного медичного університету імені О. О. Богомольця). 1841–1919: Біографічні нариси та бібліографія / В. Г. Коляденко, Я. В. Цехмістер, О. П. Яворовський, І. М. Полякова; за ред. академіка НАМН України, проф. В. Ф. Москаленка. – К.: ВД "Авіцена", 2011. – 152 с.
17. Історія Київського університету. – К.: Вид-во КДУ, 1959. – 617 с.
18. Бородулин В. И. Клиническая медицина от истоков до 20-го века / В. И. Бородулин. – М., 2015. – 504 с.
19. Poleshuk A. Professor F. F. Mering – starejsij kievskij terapevt [Professor F. F. Mehring, the oldest Kyiv therapist] / A. Poleshuk // Klinicheskaja medicina [Clinical medicine]. – Moscow. – Vol. 7, 1989. – P. 153–154.
20. Державний архів м. Києва (ДАК), фонд 16.
21. Довбонос Т. А. Михайло Микитович Лапінський. Відомі й невідомі сторінки біографії / Т. А. Довбонос // Український неврологічний журнал. – 2013. – № 3. – С. 18–23.
22. Писемский Г. Ф. Акушерско-гинекологическая клиника Императорского Университета Св. Владимира: основание, развитие, деятельность и устройство / Г. Ф. Писемский. – К., 1900. – 67 с.
23. Владимирский-Буданов М. Ф. Пятидесятилетие университета Св. Владимира / М. Ф. Владимирский-Буданов // Университетские известия. – 1884. – № 8. – С. 1–60.
24. Энциклопедический словарь Брокгауза и Эфрона. Петербург. В 86 т. Т. 82. – СПб., 1890–1907.
25. Климчук В. В. Василь Сторович Чернов – перший завідувач кафедри педіатрії університету Св. Володимира / В. В. Климчук // Клінічна медицина. – 2012. – № 1. – С. 64–67.
26. История Императорского университета Св. Владимира / Сост. проф. М. Ф. Владимирский-Буданов. – Т. 1: Университет Св. Владимира в царствование императора Николая Павловича. – К., 1884. – 674 с.
27. Розвиток науки в Київському університеті за 100 років. – К.: вид-во КДУ, 1935. – 325 с.
28. Київський національний університет імені Тараса Шевченка. 1834–2004 / редкол.: В. Литвин, Д. Табачник, В. Кремень, В. Скопенко. – К.: ВПЦ "Київський університет", 2004. – 183 с.
29. Маркевич О. П. Наука і наукові працівники в КДУ за 112 років його існування (1834–1946) – О. П. Маркевич // Наукові записки КДУ імені Т. Г. Шевченка. – 1946. – 5, № 1. – С. 21–42.
30. Александр Владимирович Палладин: Воспоминания современников / НАНУ. Ин-т биохимии им. А. В. Палладина: Под ред. Я. В. Белика. – К.: Наук. думка, 1995. – 171 с.
31. Патон Б. Е. История Академии наук Украинской ССР / Б. Е. Патон. – К.: Наук. думка. – 1979. – 835 с.
32. Биологи: Биографический справочник / Т. П. Бабий и др. – К.: Наук. думка, 1984. – 816 с.
33. Global Standards for Quality Improvement in Medical Education. European Specification. For Basic and Postgraduate Medical education and Continuing Professional Development / WFME/SMSE International Task Force. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.amse-med.eu/documents/EuropeanSpecifications.pdf> 9.
34. Київський національний університет імені Тараса Шевченка. Імена славних сучасників: довідково-біографічне видання / Авторі-упоряд.: О. Матвійчук, Н. Струк. – К.: вид-во ТОВ "Світ Успіху", 2004. – 287 с.

References

1. Musienko M. Universitet Svatogo Volodimira – Kiivs'kij derzhavnij universitet: genesis biologichnoj nauki Kiivs'kogo nacional'nogo universitetu imeni Tarasa Shevchenka (1834-1933) / Musienko M., Ostapchenko L., Taran N., Batsmanova L., Storozhenko V. // Visnik Kiivs'kogo nacional'nogo universitetu imeni Tarasa Shevchenka. Biologija. – 2014. – № 66. – С. 5–14
2. M. Musienko. Kiivs'kij derzhavnij universitet imeni T.G.Shevchenka: stanovlennja i rozvitok biologichnoj osvitu i nauki (1933-1945 rr.) / M.Musienko, L.Ostapchenko, N.Taran, L.Bacmanova, V.Storozhenko // Visnik Kiivs'kogo Nacional'nogo Universitetu imeni Tarasa Shevchenka. Biologija. – 2015. – № 69. – С. 5–14.
3. M. Musienko Kiivs'kij derzhavnij universitet – Kiivs'kij ordena Lenina derzhavnij universitet imeni T.G.Shevchenka: stanovlennja i rozvitok biologichnoj osviti i nauki (1944-1959 rr.) / Musienko M., Ostapchenko L., Taran N., Bacmanova L., Storozhenko V. // Visnik Kiivs'kogo Nacional'nogo Universitetu imeni Tarasa Shevchenka. Biologija. – 2017. – № 74. – С. 5–17.
4. M. Musienko. Kiivs'kij derzhavnij universitet – Kiivs'kij ordena Lenina derzhavnij universitet imeni T.G.Shevchenka: stanovlennja i rozvitok biologichnoj osviti i nauki (1959-1988 rr.) / M.Musienko, L. Ostapchenko, N. Taran, L. Batsmanova, V. Storozhenko // Visnik Kiivs'kogo Nacional'nogo Universitetu imeni Tarasa Shevchenka. Biologija. – 2017. – № 74. – С. 7–32.
5. Musienko M. M. Minule i suchasne biologichnoj nauki Kiivs'kogo nacional'nogo universitetu imeni Tarasa Shevchenka (1834–2014 rr.) / Musienko M.M., Batsmanova L.M. // Faktoru eksperimental'noj evolucij organizmiv. – 2014. – Т. 14. – С. 9-13.
6. Musienko M. Minule v s'ogodenni zaradi majbutn'ogo: imperators'kij universitet svjatogo Volodimira – Kiivs'kij nacional'nij universitet imeni Tarasa Shevchenka: genezis agrarnoj nauki i osviti (1834-2019 rr.) / Musienko M., Ostapchenko L., Taran N., Batsmanova L. // Visnik Kiivs'kogo nacional'nogo universitetu imeni Tarasa Shevchenka. Biologija. – 2019. – № 3(79). – С. 7–23.
7. Istoriya Imperatorskogo universiteta Sv. Vladimira / Sost.prof. M. F. Vladimirovskij-Budanov. – Т.1: Universitet Sv. Vladimira v carstvovanie imperatora Nikolaja Pavlovicha – К., 1884. – 674s.
8. Universitetskij Ustav 1863 g., SPb, tipografija Iosafata Ogrizko, 1863- 128s.

9. Vysochajshe utverzhennyj Ustav Universiteta Svjatogo Vladimira. PSZRI.2-e cobranie. E.U111(1833). Ch. 1. Spb, tip. 11 Otdelenija. Sobst. E. I. V. Kanceljarii, 1934. – s. 790-798.
10. CDIAL. f.733, op.69, spr. 111, ark. 5-9, 1833.
11. Pravila ob upravlenii kliniki Universiteta Sv. Vladimira. – Kiev, 1844. s.12.
12. M. P. Bojchak. Istorija Kievskogo voennogo gospiatalja. Kievskij gospiatal' – uchebnaja i nauchnaja baza medicinskogo fakul'teta universiteta Sv. Vladimira i Kievskogo medicinskogo instituta // Presa Ukrainu. – Kiev, 2005. – S. 360.
13. Biograficheskij slovar' professorov i prepodavatelej Imperatorskogo universiteta Sv. Vladimira / Sost. pod red. prof. V.S. Ikonnikova. – K, 1884. – 36.- 816 s.
14. Grando O. Vznachni imena v istorii ukrains'koj medicinu / O. Grando. – Kiiv: RVA "Triumf", 1997. – S. 157–158.
15. Narodzheni Ukrainoj. Memorial'nuj al'manah. U 2-h t. – K.: EVROIMIDZH, 2002.
16. Koljadenko V. G., Cehmister Ja. V., Javorovskij O. P., Poljakova I. M. Dekanu medicnogo fakul'tetu Universitetu Sv. Volodimira (Nacional'nogo medicnogo universitetu imeni O. O. Bogomol'cja). 1841–1919: Biografichni narusu ta bibliografija. / Za red.akademika NAMN Ukrainu, prof. Moskalenka V. F. – K.: VD "Avicena", 2011. – 152 s.
17. Istorija Kiivs'kogo universitetu. – K.: Vid. KDU, 1959. – 617 c.
18. Borodulin V.I. Klinicheskaja medicina ot istokov do 20-go veka. – M, 2015. – 504 s.
19. Poleshhuk, A. Professor F.F. Mering – starejsij kievskij terapevt [Professor F. F. Mering, the oldest Kyiv therapist]. Klinicheskaja medicina [Clinical medicine], vol. 7. Moscow, 1989. – 153-154.
20. Derzhavnij arhiv m. Kueva (DAK) fond 16.
21. Dobonos T.A. Mihajlo Mikitovich Lapinskij. Vidomi i nevidomi storinki biografii // Ukrains'kij nevrologichnij zhurnal. – 2013. – № 3.-S. 18-23.
22. Pisemskij G. F. Akushersko-ginekologicheskaja klinika Imper. Universiteta sv. Vladimira: osnovanie, razvitie, dejatel'nost' i ustrojstvo / G. F. Pisemskij. – Kiev, 1900. – 67 s.
23. Vladimirov-Budanov M.F. Pjatesjatiletie universiteta Sv. Vladimira // Universitetskije izvestija. – 1884. – № 8. – S. 1-60.
24. Enciklopedicheskij slovar' Brokgauza i Jefrona. – Peterburg. – t. 82. – SPB, 1890-1907.

25. Klimchuk V.V. Vasil' Egorovich Chernov – persij zaviduvach kafedri pediatrii universitetu Sv. Volodimira / Klinichna medicina.- 2012.- №1.- s. 64-67.
26. Istorija Imperatorskogo universiteta Sv. Vladimira / Sost. prof. M. F. Vladimirov-Budanov. – T.1: Universitet Sv. Vladimira v carstvovanie imperatora Nikolaja Pavlovicha – K., 1884. – 674 s.
27. Rozvitok nauki v Kuivs'komu universiteti za 100 rokov. – K.: vid. KDU, 1935.- 325 s.
28. Kuivs'kij nacional'nij universitet imeni Tarasa Shevchenka. 1834-2004: [Iljustrativno-informacijne vidannja] / Red. kol.: V. Litvin, D. Tabachnik, V. Kremen', V. Skopenko. – K.: VPC "Kiivs'kij universitet", 2004. – 183 s.;
29. Markevich O.P. Nauka i naukovy pracivnuku v KDU za 112 rokov jogo isnuvannja (1834–1946) // Naukovi zapusku KDU im. T.G.Shevchenka. – 1946. – 5, № 1. – S. 21–42.
30. Aleksandr Vladimirovich Palladin: Vospominanija sovremennikov / NANU. In-t biohimii im. A.V. Palladina: Pod red. Ja. V. Belika. – K.: Nauk. dumka, 1995. – 171 s.
31. Paton B. E. Istorija Akademii nauk Ukrainskoj SSR. – K. – Nauk. Dumka. – 1979. – 835 s.
32. Biologi: Biograficheskij spravocnik/ T. P. Babij, L. L. Kohanova, G. G. Kostjuk i dr. – K.: Naukova dumka, 1984. – 816 s.
33. Global Standards for Quality Improvement in Medical Education. European Specification. For Basic and Postgraduate Medical education and Continuing Professional Development /WFME/SMSE International Task Force. – [Electronic source]. – Access mode: <http://www.amse-med.eu/documents/EuropeanSpecifications.pdf> 9.
34. Kiivs'kij nacional'nij universitet imeni Tarasa Shevchenka. Imena slavnih suchasnikov. (Dovidkovo-biografichne vidannja) / Avtori-uporjad. O. Matvijchuk, N. Struk – K.: Vid-vo TOV "Svit Uspihu", 2004. – 287 s.

Надійшла до редколегії 3.09.2020
Отримано виправлений варіант 5.10.2020
Підписано до друку 5.10.2020

Received in the editorial 3.09.2020
Received a revised version on 5.10.2020
Signed in the press on 5.10.2020

Н. Мусиенко, д-р биол. наук, проф., акад. НААН України,
Л. Остапченко, д-р биол. наук, проф., Н. Таран, д-р биол. наук, проф., Л. Батманова, канд. биол. наук, ст. науч. сотр.
Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна

К 180-летию
открытия медицинского факультета

ИМПЕРАТОРСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ СВЯТОГО ВЛАДИМИРА – КИЕВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ТАРАСА ШЕВЧЕНКО: ГЕНЕЗИС МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ (1840–2020)

Приведен исторический очерк развития медицинского образования и науки в Киевском национальном университете имени Тараса Шевченко за период 1840–2020 гг.
Ключевые слова: медицина, образование, история науки.

N. Musienko, acad. National Academy of Agrarian Sciences of Ukraine, Dr Sci., Prof.,
L. Ostapchenko, Dr Sci., Prof., N. Taran, Dr Sci., Prof., L. Batsmanova, PhD
Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

To the 180th anniversary of the
opening of the Faculty of Medicine

IMPERIAL UNIVERSITY OF SAINT VLADIMIR - TARAS SHEVCHENKO NATIONAL UNIVERSITY OF KYIV: GENESIS OF MEDICAL EDUCATION AND SCIENCE (1840–2020)

The historical sketch of the development of medical education and science at the Taras Shevchenko National University of Kyiv for the period 1840–2020 is given.
Keywords: medicine, education, history of science.

УДК 616.71-007.234:547.771:577.161.2
DOI 10.17724/1728_2748.2020.82.29-35

М. Великий, д-р біол. наук, проф.
Д. Лабудзинський, канд. біол. наук,
О. Лісаковська, канд. біол. наук,
Е. Пасічна, пров. інж.

Інститут біохімії імені О. В. Палладіна НАН України, Київ, Україна,
С. Івонін, д-р хім. наук
Інститут органічної хімії НАН України, Київ, Україна

СУМІСНА ДІЯ НОВИХ ПІРАЗОЛВМІСНИХ БІСФОСФОНАТІВ І ВІТАМІНУ D₃ ЗА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗУ

Нині бісфосфонати є одними з найдієвіших засобів лікування захворювань опорно-рухового апарату, а розробка нових досконаліших їхніх аналогів має широкі перспективи практичного застосування. Комбінуючи методи біоінформатичного аналізу та віртуального скринінгу серед широкого спектра можливих варіантів було відібрано та синтезовано ряд аналогів бісфосфонатів, радикалом яких обрано похідні піразолу. Дослідження присвячено вивченню ефективності поєднаної дії синтезованих нітрогенемісних бісфосфонатів (піразолемісних аналогів) та вітаміну D₃ у корекції порушень мінерального обміну за остеопорозу. Роботу проводили на моделі аліментарного остеопорозу у щурів, розвиток якого характеризується гіпокальціємією, гіпофосфатемією, зниженням концентрації 25ОНD у сироватці крові та вираженою демінералізацією кісткової тканини. Синтезовані піразолемісні бісфосфонати з різною ефективністю гальмували процес демінералізації (резорбції) кісткової тканини та покращували мінеральний обмін у щурів з аліментарною формою остеопорозу. За дії обраних сполук зростала концентрація кальцію, неорганічного фосфату та знижувалась активність лужної фосфатази та її ізоензимів у сироватці крові. Підвищувалась зольність, вміст кальцію і фосфору у золі великогомілкової кістки, так само як і її остеометричні характеристики (довжина та товщина проксимального епіметафізу). Особливо ефективним у корекції порушень мінерального обміну за остеопорозу виявилось поєднання експериментальних піразолемісних бісфосфонатів із вітаміном D₃, який нормалізує концентрацію 25ОНD у сироватці крові та забезпечує синтез біологічно активних, гідроксильованих похідних форм холекальциферолу. За результатами роботи, найперспективнішим для подальших досліджень є вивчення сумісної дії вітаміну D₃ з бісфосфонатом ISP-30, як сполукою з найвищою біологічною ефективністю щодо регулювання процесу ремоделювання кісткової тканини, пригнічення резорбції та посилення остеогенезу.

Ключові слова: піразолемісні бісфосфонати, аліментарний остеопороз, мінеральний обмін, вітамін D₃, 25ОНD.

Вступ. Нині, незважаючи на суттєві успіхи у лікуванні системного остеопорозу та його ускладнень, широке використання глюкокортикоїдів у клінічній практиці сприяє зростанню частоти остеопоротичних переломів, зниженню якості життя хворих і збільшенню медико-соціальних витрат на профілактику й лікування цього захворювання [1].

Втрата маси кісткової тканини є основною причиною більшості захворювань скелета. Остеопороз, як метаболічне захворювання кісткової тканини, супроводжується порушенням узгодженості ремоделювання, переважанням остеокласто залежної резорбції кістки над її остеобласт-опосередкованим формуванням і мінералізацією, що веде до втрати щільності, порушень мікроархітектури кісток та, зрештою, до зростання ризику переломів [2]. Засобами, які здатні загальмувати втрату кісткової маси за рахунок пригнічення резорбції кісткової тканини, вважають кальцій, естрогени, кальцитонін, бісфосфонати і вітамін D₃ [3].

Препаратами першої ланки захисту за остеопорозу є бісфосфонати (БФ) – синтетичні стабільні аналоги неорганічного пірофосфату. Вони широко застосовуються у терапії таких метаболічних порушень кісткової тканини: постменопаузний і глюкокортикоїд-індукований остеопороз, хвороба Педжета, асоційована із запаленням втрата кісткової тканини, а також для прискорення репарацій переломів [4, 5]. БФ селективно поглинаються остеокластами кісткового матриксу і викликають їх морфологічні зміни, що веде до пригнічення резорбтивної активності та зменшення розпаду гідроксиапатиту.

Терапевтичне використання бісфосфонатів ефективно пригнічує процес демінералізації кісткової тканини, нормалізуючи мінеральний обмін, але суттєво не впливає на процеси заміщення кісткової тканини або ж остеогенезу. Ключову роль у підтримці балансу ремоделювання кісткової тканини, зокрема остеогенезу, відіграє гормонально активна форма вітаміну D₃ – 1,25(ОН)₂D₃ [6]. Молекулярні ефекти 1,25(ОН)₂D₃ опосередковуються функціонуванням рецепторів вітаміну D₃ (VDR), що належать до родини ядерних рецепторів

стероїдних гормонів і мають класичну доменну структуру. Утворений комплекс 1,25(ОН)₂D₃-VDR проникає у клітинне ядро та зв'язується з X-рецептором ретиноєвої кислоти (RXR). Ліганд-залежні конформаційні зміни просторової структури VDR обумовлюють гетеродимеризацію з ретиноїдними X-рецепторами і комплекс 1,25(ОН)₂D₃-VDR/RXR взаємодіє з консенсусною послідовністю промоторної ділянки гена-мішені, відомою як елементи відповіді на вітамін D₃ (vitamin D-responsive elements) (VDRE). Активация промоторної ділянки індукує зростання рівня протеїнів-коактиваторів та подальше формування мультипротеїнового коактиваторного комплексу. Коактиваторний комплекс, у свою чергу, процесує ремоделювання хроматину й регулює активність промоторів за участю компонентів ініціації транскрипції. Отже VDR функціонують як ліганд-активовані транскрипційні фактори, які, зв'язуючись зі специфічними послідовностями ДНК у вітаміні D₃ регульованих генах, змінюють швидкість їхньої транскрипції РНК-полімеразою II й синтез регуляторних протеїнів [7, 8].

Метою роботи було дослідження ефективності синергічної дії новосинтезованих піразолемісних бісфосфонатів, які зменшують кісткову резорбцію, та вітаміну D₃ – основного регулятора процесу ремоделювання кісткової тканини й активатора остеогенезу в коригуванні порушень мінерального обміну за аліментарного остеопорозу.

Об'єкт і методи досліджень. Розроблення підходів, дизайн і синтез нітрогенемісних бісфосфонатів (піразолемісних аналогів) здійснювали співробітники Інституту органічної хімії НАН України, які є співавторами цієї статті.

Дослідження біологічної ефективності синтезованих піразолемісних бісфосфонатів проводили на щурах-самцях лінії Wistar (вік – 1 місяць, вихідна маса – 90±5 г). Аліментарний остеопороз викликали шляхом утримання щурів протягом 30 днів на D-гіповітамінному раціоні, згідно з ГОСТ 11222-65 збалансованому за вмістом кальцію та фосфору (вміст кальцію

– 1,2 %, фосфору – 0,8 %, співвідношення Ca^{2+}/P – 1,5). Дослідним тваринам через 30 діб утримання на D-гіповітамінозному раціоні вводили препарати протягом наступних 30 діб один раз на добу внутрішньошлунково об'ємом 0,1 мл за допомогою зонду. Контрольні тварини утримувались на повноцінному раціоні віварію. Усі маніпуляції із тваринами проводили під легким ефірним наркозом. Досліджувані бісфосфонати: ISP-30 та ISP-50 вводили *per os* із розрахунку 1,7 мг/кг маси тіла у вигляді водної суспензії, вітамін D₃ (холекальциферол, Sigma) вводили у вигляді масляної суспензії (400 МО/кг маси тіла).

Забезпеченість організму вітаміном D₃ оцінювали за концентрацією 25OHD₃ у сироватці крові, який визначали методом імуноензимного аналізу згідно з протоколом для використання набору 25-Hydroxy Vitamin D EIA (IDS, США). Реєстрацію сигналу здійснювали на автоматичному мікропланшетному рідері (Sinnova ER-500 BiORad) за довжини хвилі 450 нм. Рівень кальцію в сироватці крові визначали за допомогою біотест-набору (ЛАХЕМА, Чехія), стандартний розчин містив 25 мМ CaCO_3 , розчиненого у 1,7% HCl. Концентрацію неорганічного фосфату вимірювали після осадження протеїнів 12% розчином ТХУ методом Duce [9]. Активність загальної лужної фосфатази визначали біотест-наборами виробництва ЛАХЕМА. Активність ізоензимів лужної фосфатази, а саме кісткової термолабільної ізоформи, визначали після інкубації проб при 55 °C, та кишкової ізоформи – з використанням L-фенілаланіну як інгібітора [10, 11].

Зольність кісткової тканини визначали методом сухої мінералізації за температури 500–600 °C після її знежирювання гексаном протягом 7 діб і розраховували відносно маси кісткової тканини. Вміст мінеральних компонентів у золі визначали вищеописаними методами після розчинення золи в 0,5 мл 1н HCl. В отриманий

розчин солей додавали 9,5 мл бідистильованої води з подальшим розведенням розчину бідистильованою водою у співвідношенні 1:40. Отримані результати піддавали статистичній обробці за допомогою програми "Microsoft Excel". Статистичну значимість оцінювали з використанням *t*-критерію Стюдента, достовірними вважали відмінні при $P < 0,05$.

Результати та їхнє обговорення. Попередній аналіз бази даних MDDR засвідчив відсутність похідних піразолу серед відомих нітрогенвмісних бісфосфонатів [12]. Тому, враховуючи вірогідність існування шести топологічно можливих ізомерів піразолвмісних бісфосфонатів (формули 2–7 на рис. 1) загальної формули Маркуша (формула 1 на рис. 1), співробітниками Інституту органічної хімії НАН України на основі експериментальних досліджень розроблено нові підходи та препаративні методи синтезу 4-R-1,3-діалкілпіразолів і піразолвмісних гідроксибісфосфонатів, які складаються з послідовних перетворень відповідних піразолвмісних карбонових кислот на їх хлорангідриди з подальшою взаємодією із трис(триметилсіліл)фосфітом і гідроксилвмісними аліфатичними сполуками [13]. Віртуальний скринінг отриманої віртуальної бібліотеки передбачав порівняння амінокислотних послідовностей та ідентичності сайтів зв'язування протеїнів-ензимів FPPS людини, миші та щура. На основі результатів докінг-досліджень окреслено групу найперспективніших представників. Різна довжина лінкера, що зв'язує бісфосфонатний фрагмент із піразольним ядром і спосіб приєднання лінкера до атома нітрогену або карбону піразолу було обрано основними характеристиками селекції. У результаті увагу зфокусовано на двох найперспективніших БФ, ISP-30 та ISP-50 і досліджено їх біологічну ефективність окремо, як потенційних лікарських засобів, що нормалізують мінеральний обмін і гальмують розвиток експериментального аліментарного остеопорозу.

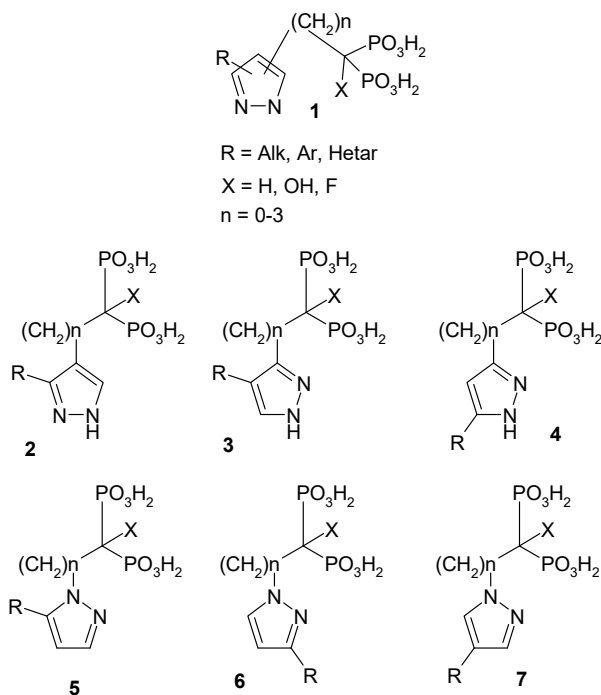


Рис. 1. Топологічно можливі ізомери піразолвмісних бісфосфонатів (формули 2–7) загальної формули Маркуша (1)

Біологічна ефективність синтезованих піразолвмісних бісфосфонатів досліджувалась на моделі аліментарного остеопорозу у щурів, для якої характерними є системні патологічні зміни, зокрема спостерігається

виражена гіпокальціємія, гіпофосфатемія та зростання у сироватці крові активності лужної фосфатази – біомаркера стану мінералізації кісткової тканини. Як нами раніше було продемонстровано, розвиток остеопорозу

у молодих щурів обумовлював сповільнення росту кісток, порушення структури компактною кісткової тканини й епіфізарного хряща, зниження маси і зольності великогомілкової кістки, зниження вмісту в ній мінеральних компонентів і послаблення клітинної ланки імунітету (зниження кількості та гальмування фагоцитарної активності гранулоцитів і моноцитів) [10].

Дослідження кальцієвого гомеостазу в організмі є невід'ємною складовою формування терапевтичних стратегій лікування остеопенії й остеопорозу. Враховуючи критичну важливість внутрішньоклітинного пулу кальцію як вторинного месенджера у сигнальних шляхах і кофактора деяких ензимів клітини, важко переоцінити і його позаклітинні ефекти – є фактором згортання крові й елементом гідроксипатитів кісткового матриксу, задіяний у формуванні потенціалу на мембрані збудливих клітин та виступає як первинний месенджер [14]. Остання функція обумовлена тим, що позаклітинний іонізований кальцій слугує лігандом для мембранних кальцієвих рецепторів, спряжених із G-протеїном (GPCR – G-protein-coupled receptor). Такі рецептори отримали назву кальцієві рецептори, що містять центр зв'язування Ca^{2+} (CaSR – calcium-sensing receptor) [15]. Головна функція CaSR полягає у підтриманні гомеостазу Ca^{2+} через узгодженість процесів абсорбції кальцію з гастроінтестинального тракту, екскреції нирками, вивільнення й акумулювання кістковою тканиною. На молекулярному рівні CaSR разом із метаболічними глутаматними рецепторами й іншими кальцій-зв'язувальними протеїнами мембрани через G-білки (після зв'язування Ca^{2+}) запускають ефекторний внутрішньоклітинний сигнальний каскад [16]. Безпосереднє регулювання рівня позаклітинного кальцію здійснюється паратиреоїдним гормоном, вітаміном D_3 і кальцитоніном [7], що може слугувати дієвими важелями впливу на мінеральний обмін у сироватці крові й у кістковому матриксі за умов патології.

Уведення щурам на тлі остеопорозу досліджуваних піразолвмісних БФ суттєво вплинуло на стан мінерального обміну. Рівень загального кальцію як інтегрального показника забезпеченості організму мінеральними компонентами, який знижувався в сироватці крові на 29,5 % за остеопорозу, зростав при введенні піддослід-

ним тваринам досліджуваних бісфосфонатів. Зокрема, під час застосування БФ ISP-30 концентрація кальцію зростала на 33,5 %, а ISP-50 – на 15,2 %, порівняно з остеопорозом (табл. 1). Необхідно зазначити, що виявлені зміни концентрації кальцію у сироватці крові відбуваються в основному за рахунок фракції іонізованого (ультрафільтрувального) кальцію, відносний вміст якого у контролі складає 91 %. Концентрація іонізованого кальцію зростала за дії БФ ISP-30 – на 36,4 %, а ISP-50 – на 16,4 % порівняно з остеопорозом (табл. 1). Досліджувані БФ суттєво не впливали на концентрацію фракції протеїнзв'язаного кальцію. Вони певною мірою нормалізували мінеральний обмін, однак рівень кальцію та його функціональних форм у сироватці крові не досягав значень характерних для контрольних тварин.

Гіпокальціємія за остеопорозу супроводжувалася слабо вираженою гіпофосфатемією, концентрація фосфатів у сироватці крові знижувалася на 25,2 %. Введення досліджуваних препаратів викликало помірне підвищення рівня неорганічного фосфату, зокрема за дії БФ ISP-30 – на 21,2 %, а ISP-50 – на 14,4 % порівняно з остеопорозом (табл. 1). Виявлені зміни рівня кальцію та неорганічного фосфату забезпечували підтримання сталості відношення $\text{Ca}^{2+}/\text{P}_i$ в межах 1,5, що є сталою величиною для організму.

Дослідження активності лужної фосфатази – біомаркерна ензиму, що характеризує інтенсивність процесу мінералізації кісткової тканини, засвідчили її суттєве зростання (на 67,6 %) у сироватці крові за аліментарного остеопорозу. Активність лужної фосфатази сироватки крові за остеопорозу суттєво зростала. Основний вклад у зростання загальної активності ензиму вносить кісткова ізоформа, яка складає 82,9 % загальної активності лужної фосфатази сироватки крові й активність якої зростала за остеопорозу на 78,2 % (табл. 2). Нормалізація обміну кальцію і фосфатів під впливом досліджуваних бісфосфонатів корелювала зі зниженням і наближенням до значень контролю активності загальної лужної фосфатази та її кісткової ізоформи у сироватці крові. Так, загальна активність ЛФ знижувалась під впливом БФ ISP-30 – на 32,2 %, а ISP-50 – на 18,5 %. Активність кісткової ізоензиму знижувалась під впливом БФ ISP-30 – на 35,8 %, а ISP-50 – на 22,4 %.

Таблиця 1. Концентрація мінеральних компонентів у сироватці крові щурів за аліментарного остеопорозу та введення досліджуваних бісфосфонатів і вітаміну D_3 , $\text{M} \pm \text{m}$, $n=9$

Дослідні групи	Кальцій, $\text{ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$			Фосфат неорганічний, $\text{ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$
	Кальцій загальний	Кальцій протеїнзв'язаний	Кальцій ультрафільтрувальний	
Контроль	2,24 $\pm$ 0,12	0,20 $\pm$ 0,01	2,04 $\pm$ 0,10	1,95 $\pm$ 0,09
Аліментарний остеопороз	1,58 $\pm$ 0,08*	0,18 $\pm$ 0,02	1,40 $\pm$ 0,08*	1,46 $\pm$ 0,07*
Остеопороз + вітамін D_3	2,10 $\pm$ 0,12#	0,19 $\pm$ 0,02	1,92 $\pm$ 0,13	1,78 $\pm$ 0,11#
Остеопороз + алендронат	1,71 $\pm$ 0,09	0,17 $\pm$ 0,03	1,53 $\pm$ 0,07#	1,50 $\pm$ 0,06
Остеопороз + алендронат + вітамін D_3	2,00 $\pm$ 0,15#	0,20 $\pm$ 0,02	1,80 $\pm$ 0,09#	1,65 $\pm$ 0,08#
Остеопороз + ISP-30	2,11 $\pm$ 0,14#	0,20 $\pm$ 0,01	1,91 $\pm$ 0,12#	1,77 $\pm$ 0,09#
Остеопороз + ISP-30 + вітамін D_3	2,31 $\pm$ 0,16#	0,20 $\pm$ 0,02	2,10 $\pm$ 0,14#	2,15 $\pm$ 0,19#
Остеопороз + ISP-50	1,82 $\pm$ 0,09#	0,19 $\pm$ 0,01	1,63 $\pm$ 0,19	1,67 $\pm$ 0,08#
Остеопороз + ISP-50 + вітамін D_3	2,15 $\pm$ 0,13#	0,23 $\pm$ 0,02#	1,92 $\pm$ 0,15#	1,98 $\pm$ 0,11#

* – різниця, порівняно з контролем, вірогідна ($p < 0,05$);

– різниця, порівняно з остеопорозом, вірогідна ($p < 0,05$).

Гальмування процесу фізіологічної мінералізації завичай веде до втрати мінеральних компонентів, зниження щільності кісткової тканини та, зрештою, до розвитку остеопорозу. Стан кісткової тканини піддослідних щурів, яким вводили препарати, характеризували за зольністю, вмістом кальцію та фосфору у золі велико-

гомількових кісток, а також за показниками остеометрії. Результати, наведені в табл. 2 свідчать, що за остеопорозу зольність великогомілкової кістки (ВГК) щурів знижувалась на 25,6 %, вміст кальцію на 34,3 %, вміст фосфору на 33,8 % відносно контролю. Введення БФ ISP-30 збільшувало зольність на 22,2 %, вміст кальцію

на 36,6 % та вміст фосфору на 36,1%. Введення експериментального препарату ISP-50 призводило до зростання зольності великогомілкової кістки на 9,7 %, вмісту кальцію на 21,9 %, неорганічного фосфору на 28,7 % порівняно з аліментарним остеопорозом. Слід також зазначити, що нормалізуючі ефекти піразолвмісних БФ

на вміст мінеральних компонентів великогомілкової кістки корелював із покращенням її остеометричних показників. Так, за дії БФ ISP-30 довжина ВГК зростала на 11 %, а ISP-50 – на 15,0 %, у той час як товщина проксимального епіметафізу збільшувалася на 7,1 % та 12,5 % відповідно (табл. 3).

Таблиця 2. Активність лужної фосфатази та її ізоензимів у сироватці крові щурів за аліментарного остеопорозу та введення досліджуваних бісфосфонатів і вітаміну D₃, M±m, n=9

Дослідні групи	Активність лужної фосфатази, од/л		
	Загальна активність	Кишковий ізоензим	Кістковий ізоензим
Контроль	230,2±11,7	48,9±2,2	190,9±12,3
Аліментарний остеопороз	386,0±14,0*	73,0±3,7*	320,2±20,9*
Остеопороз + вітамін D ₃	281,1±7,8	61,9±4,1#	223,3±11,6#
Остеопороз + алендронат	301,6±16,4#	59,9±4,2#	280,7±13,6
Остеопороз + алендронат + вітамін D ₃	263,2±5,4#	64,3±3,8	199,2±10,4#
Остеопороз + ISP-30	261,6±16,4#	71,5±5,7	205,6±9,9#
Остеопороз + ISP-30 + вітамін D ₃	232,6±16,6#	62,3±3,4#	191,6±7,8#
Остеопороз + ISP-50	314,6±26,5#	67,8±3,9	248,6±15,6#
Остеопороз + ISP-50 + вітамін D ₃	271,5±19,7#	59,7±4,2#	223,2±13,3#

* – різниця, порівняно з контролем, вірогідна ($p < 0,05$);

– різниця, порівняно з остеопорозом, вірогідна ($p < 0,05$).

Таблиця 3. Остеометрія та вміст мінеральних компонентів у великогомілкової кістці щурів за дії досліджуваних бісфосфонатів і вітаміну D₃ на тлі аліментарного остеопорозу, M±m, n=11

Дослідні групи	Остеометрія великогомілкової кістки		Зольність, % сухої маси	Вміст кальцію, % у золі	Вміст фосфору % у золі
	Довжина, мм	Товщина проксимального епіметафізу, мм			
Контроль	36,3±2,3	7,0±0,3	56,8±2,5	35,3±2,3	16,3±0,6
Аліментарний Остеопороз	28,6±3,1*	5,6±0,4*	42,3±1,8*	23,2±1,6*	10,8±0,4*
Остеопороз + вітамін D ₃	35,3±3,3#	6,8±0,5#	51,7±3,2#	37,3±4,3#	15,4±0,8#
Остеопороз + алендронат	30,9±2,2	5,9±0,4	45,0±1,7	27,5±1,2#	11,8±0,3#
Остеопороз + алендронат + вітамін D ₃	32,5±2,7	6,0±0,5	49,3±2,7#	31,4±2,0#	13,5±0,5#
Остеопороз + ISP-30	31,8±3,5	6,0±0,3	51,7±3,1#	31,7±2,1#	14,7±0,6#
Остеопороз + ISP-30 + вітамін D ₃	38,3±2,7#	7,1±0,4#	59,3±3,7#	41,45±2,9 ^{#жквс}	17,5±0,7#
Остеопороз + ISP-50	32,9±3,1	6,3±0,5	46,4±2,8#	28,3±1,7#	13,9±0,6#
Остеопороз + ISP-50 + вітамін D ₃	35,1±3,0#	6,6±0,4#	51,9±4,5#	30,4±2,5#	16,1±0,9#

* – різниця, порівняно з контролем, вірогідна ($p < 0,05$);

– різниця, порівняно з остеопорозом, вірогідна ($p < 0,05$).

Аліментарний остеопороз викликали у молодих щурів шляхом їх утримання протягом двох місяців на D-гіповітамінозному раціоні, що обумовлювало значне (майже у 3 рази) зниження концентрації 25OHD в сироватці крові ($34,0\pm3,7$ нмоль·л⁻¹ за остеопорозу проти $97,5\pm4,3$ нмоль·л⁻¹ у контролі). Рівень гідроксильованої форми вітаміну D₃ 25OHD в сироватці крові, вважається найоб'єктивнішим показником забезпеченості організму вітаміном та у нормі складає 75–150 нмоль·л⁻¹ [8, 10]. Виявлений низький рівень 25OHD (рис. 2) у сироватці крові щурів з аліментарним остеопорозом, згідно із сучасною класифікацією забезпеченості організму вітаміном D₃, можна охарактеризувати як стан глибокого D₃-вітамінного дефіциту [6].

Як свідчить велика кількість досліджень, фізіологічна та фармакологічна дія 1,25(OH)₂D₃ із залученням рецепторів вітаміну D₃, притаманих широкому колу клітин-мішеней, обумовлює значний терапевтичний потенціал вітаміну D₃ у контексті значної кількості захворювань, включаючи серцево-судинні, аутоімунні, онкологічні та, особливо, захворювань скелета [7, 8]. Відповідно, дефіцит вітаміну D₃ розглядається як універсальний чинник ризику розвитку мультифакторних

захворювань і підвищує вірогідність смерті від них [17]. Отже, враховуючи достатньо ефективну антирезорбтивну дію нових піразолвмісних бісфосфонатів, актуальним було дослідити їх комплексну дію з холекальциферолом на моделі аліментарного остеопорозу у щурів.

Індивідуальне терапевтичне введення досліджуваних бісфосфонатів тваринам з експериментальним остеопорозом практично не впливало на рівень 25OHD в сироватці крові. Водночас щоденне введення піддослідним щурам 40 МО вітаміну D₃ забезпечувало достатню нормалізацію концентрації 25OHD ($89,7\pm5,2$ нмоль·л⁻¹) (рис. 2). Найцікавішим став факт спільного введення препарату вітаміну D₃ та досліджуваних бісфосфонатів, результатом якого стала більш ефективна нормалізація рівня 25OHD у сироватці. Було показано, що сумісне ведення вітаміну D₃ із БФ ISP-50 сприяло зростанню рівня 25OHD у сироватці крові щурів до $103,2\pm8,1$, водночас подібне застосування ISP-30 із холекальциферолом значно підвищувало рівень маркерного метаболіту 25OHD до $121,2\pm6,7$ нмоль·л⁻¹, відповідно, порівняно з остеопорозом, та навіть введенням препарату холекальциферолу окремо.

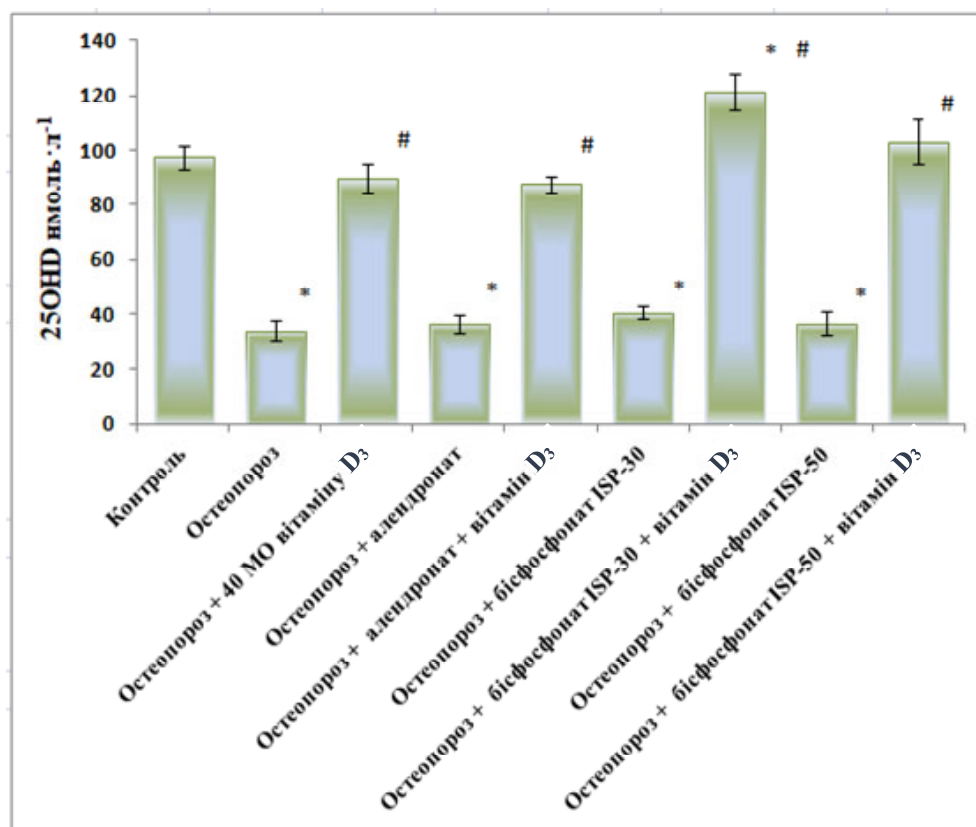


Рис. 2. Концентрація 25OHD в сироватці крові щурів за аліментарного остеопорозу та введення досліджуваних бісфосфонатів і вітаміну D₃, $M \pm m$, $n=9$

* – різниця, порівняно з контролем, вірогідна ($p < 0,05$);

– різниця, порівняно з остеопорозом, вірогідна ($p < 0,05$).

На тлі сумісного терапевтичного введення бісфосфонатів із холекальциферолом спостерігалася виразніша нормалізація рівня мінеральних компонентів у сироватці крові щурів з аліментарним остеопорозом. Так, концентрація загального кальцію зростала у групі терапії ISP-50 із вітаміном D₃ на 36,1 %, а ISP-30 + D₃ на суттєві 46,2 % порівняно з групою остеопорозу (табл. 1). Слід зазначити, що у групі введення ISP-30 + D₃ ілюстративним є виразне зростання рівня ультрафільтрувального кальцію до $2,10 \pm 0,14$ ммоль·л⁻¹, тобто на 50 % вище, ніж у групі остеопорозу. Нормалізуючий вплив комплексної дії бісфосфонатів і холестеролу також виявлявся і на рівень неорганічного фосфату у сироватці крові. У випадку комплексної дії ISP-50 із вітаміном D₃ рівень неорганічного фосфату зростав на 35,6 %, порівняно з остеопорозом, відповідаючи рівню контрольних значень, а використання ISP-30 + D₃ призвело до його збільшення на 47,2 %, що навіть перевершило вміст PO₄³⁻ у сироватці контрольних щурів.

Регуляторна дія піразолвмісних БФ у комбінації з вітаміном D₃ на вміст компонентів мінерального обміну у сироватці крові тісно корелював з їх нормалізуючими ефектами ензиматичної активності лужної фосфатази, включаючи її ізоензими. Терапевтичне введення щурам з остеопорозом ISP-50 + D₃ засвідчило достовірне зниження ензиматичної активності ЛФ на 29,7 %, у той час як застосування комбінації ISP-30 + D₃ дозволяло досягнути зменшення цього показника на 39,7 % порівняно з експериментальним остеопорозом (табл. 2).

Компенсація остеопороз-асоційованої гіпокальціємії гіпофосфатемії у сироватці крові під дією БФ + D₃ терапії супроводжувалася корегувальною дією на мінеральний обмін у кістковій тканині. Результати з табл. 3

свідчать, що група введення ISP-50 + D₃ характеризувалася зростанням зольності великомілкової кістки на 22,7 %, вміст кальцію зріс на 31,0 % та неорганічний фосфат на 49,1 % порівняно з аліментарним остеопорозом, водночас комбінація ISP-30 + D₃ показала зростання на 40,2, 78,7 та 62,0 % відповідно. Більш того, це корелювало з результатами остеометричного аналізу. Так, за дії БФ ISP-50 + D₃ довжина ВГК зростала на 15,7 %, а ISP-30 + D₃ – на 33,9 %, у той час як товщина проксимального епіметафізу збільшувалася на 17,9 та 26,8 % відповідно (табл. 2). Цікавим є факт, що комбінація ISP-30 із холекальциферолом виявилася більш ефективною, ніж така ж препарату порівняння алендронату та групи індивідуального введення вітаміну D₃. Викладене засвідчує і ще раз підтверджує регуляторну роль вітаміну у процесах диференціювання й активації остеобластів [18, 19], а його застосування в комбінованій терапії із піразолвмісними бісфосфонатами посилює остеотропні та протирезорбтивні ефекти БФ.

Висновки. Результати проведених досліджень свідчать, що розвиток аліментарного остеопорозу, викликаного утриманням щурів на D-авітамінозному раціоні, супроводжується вираженою гіпокальціємією, гіпофосфатемією, зростанням активності лужної фосфатази та її кісткового ізоензиму, а також значними порушеннями вмісту мінеральних компонентів та остеометрії кісток у щурів. Введення тваринам на тлі остеопорозу досліджуваних піразолвмісних бісфосфонатів та препарату порівняння алендронату (4-аміно-1-гідроксибутиліден-бісфосфонату) з різною ефективністю гальмувало процес демінералізації (резорбції) кісткової тканини та посилювало мінеральний обмін у щурів за маркерними показниками крові та кісткової

тканини. Комбінована терапія остеопорозу піразолвмісними бісфосфонатами у поєднанні з холекальциферолом показало ефективніші нормалізуючі ефекти і на мінеральний обмін у сироватці крові, і на вміст мінеральних компонентів у кістковій тканині порівняно з індивідуальним введенням цих сполук. Найпотужніші корегувальні ефекти спостерігалися у групі сумісного введення ISP-30 + D₃. Узагальнюючи викладене, ефективність терапії піразолвмісних БФ у поєднанні з вітаміном D₃ в контексті описаних параметрів мінерального метаболізму була вищою, ніж аллендронат із вітаміном D₃, що свідчить про високий остеотропний потенціал досліджуваних бісфосфонатів та спонукає до подальших досліджень їх терапевтичної дії.

Список використаних джерел

1. Langdahl B. L. Treatment of Osteoporosis: Unmet Needs and Emerging Solutions / B. L. Langdahl, J. D. Andersen // Br. J. Clin. Metab. – 2018. – Vol. 25, N 3. – P. 133–140. DOI: 10.11005/jbm.2018.
2. Aging and menopause reprogram osteoclast precursors for aggressive bone resorption / A. M. J. Møller, J. Delaissé, J. B. Olesen et al. // Bone Res. – 2020. – Vol. 8, N 27. – P. 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41413-020-0102-7>.
3. Katsimbri P. The biology of normal bone remodeling / P. Katsimbri // Eur. J. Cancer Care (Engl.). – 2017. – Vol. 26, N 6:10. 1111/ecc.12740. DOI:10.1111/ecc.12740.
4. Riggs M. M. Pharmacometrics and systems pharmacology for metabolic bone diseases / M. M. Riggs, S. Cremers // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2019. – Vol. 85, N 6. – P. 1136–1146. DOI:10.1111/bcp.13881.
5. Kehoe T. Regulatory aspects of the development of drugs for metabolic bone diseases – FDA and EMA perspective / T. Kehoe, E. Blind, H. Janssen // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2019. – Vol. 85, N 6. – P. 1208–1212. DOI:10.1111/bcp.13791.
6. Anderson P. H. Vitamin D Activity and Metabolism in Bone / P. H. Anderson // Curr Osteoporosis Rep. – 2017. – Vol. 15, N 5. – P. 443–449.
7. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects / S. Christakos, P. Dhawan, A. Verstuyf et al. // Physiol Rev. – 2016. – Vol. 96, N 1. – P. 365–408. DOI: 10.1152/physrev.00014.2015.
8. Rochel N. Structural aspects of Vitamin D endocrinology / N. Rochel, F. Molnár // Mol. Cell. Endocrinol. – 2017. – Vol. 453. – P. 22–35. DOI: 10.1016/j.mce.2017.02.046.
9. Dyce B. J. A rapid nonenzymatic assay for 2,3-DPG in multiple specimens of blood / B. J. Dyce, S. P. Bessman // Arch. Environ. Health. – 1973. – Vol. 27, N 2. – P. 112–115. DOI: 10.1080/00039896.1973.10666331.
10. Імуномодулююча дія вітаміну D₃ та бісфосфонатів при аліментарному остеопорозі в щурів / В. Рясний, Л. Апуховська, М. Великий та ін. // Укр. біохім. журн. – 2012. – Вип. 84 (2). – С. 73–80.
11. Плеханов Б. Щелочная фосфатаза: современное состояние вопроса / Б. Плеханов, Т. Цветкова, Т. Пиперков // Лаб. дело. – 1989. – 11. – С. 4–7.
12. <http://accelrys.com/products/databases/bioactivity/mddr.htm>.
13. N-Alkylhydrazones of aliphatic ketones in the synthesis of 1,3,4-trisubstituted non-symmetric pyrazoles / S. P. Ivin, B. B. Kurpil, E. B. Rusanov et al. // Tetrahedron Lett. – 2014. – Vol. 55, N 14. – P. 2187–2189. DOI: 10.1016/j.tetlet.2014.02.058.
14. Carafoli E. Why Calcium? How Calcium Became the Best Communicator / E. Carafoli, J. Krebs // J. Biol. Chem. – 2016. – Vol. 291, N 40. – P. 20849–20857. DOI:10.1074/jbc.R116.735894.
15. Ray K. Calcium-Sensing Receptor: Trafficking, Endocytosis, Recycling, and Importance of Interacting Proteins / K. Ray // Prog. Mol. Biol. Transl. Sci. – 2015. – Vol. 132. – P. 127–150. doi:10.1016/bs.pmbts.2015.02.006.
16. Design of Calcium-Binding Proteins to Sense Calcium / S. Tang, X. Deng, J. Jiang et al. // Molecules. – 2020. – Vol. 5, N 9. – P. 2148. DOI: 10.3390/molecules25092148.
17. Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis / Y. Zhang, F. Fang, J. Tang et al. // BMJ. – 2019. – Vol. 366, N 14673. DOI: 10.1136/bmj.14673.

Н. Великий, д-р биол. наук, проф., Д. Лабудзинский, канд. биол. наук, О. Лисаковская, канд. биол. наук., Е. Пасичная, вед. инж. Институт биохимии имени А. В. Палладина НАН Украины, Киев, Украина, С. Ивин, д-р хим. наук Институт органической химии НАН Украины, Киев, Украина

СОВМЕСТНОЕ ДЕЙСТВИЕ НОВЫХ ПИРАЗОЛСОДЕРЖАЩИХ БИСФОСФОНАТОВ И ВИТАМИНА D₃ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОСТЕОПОРОЗЕ

Бисфосфонаты являются одними из наиболее эффективных препаратов для лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата, а разработка их более совершенных аналогов имеет широкие перспективы для дальнейшего практического применения. Комбинируя методы биоинформационного анализа и виртуального скрининга среди широкого спектра возможных вариантов были отобраны и синтезированы аналоги бисфосфонатов, радикалом которых являются производные пиразола. Исследование посвящено изучению эффективности комбинированного действия синтезированных азотсодержащих бисфосфонатов (пиразолсодержащих аналогов) и витамина D₃ в коррекции нарушений минерального обмена при остеопорозе. Работу выполняли на модели алиментарного остеопороза у крыс, раз-

18. Role of nutritional vitamin D in osteoporosis treatment / Y. C. Hou, C. C. Wu, M. T. Liao et al. // Clin Chim Acta. – 2018. – Vol. 484. – P. 179–191. DOI:10.1016/j.cca.2018.05.035.
19. Bhattarai H.K. Vitamin D, Calcium, Parathyroid Hormone, and Sex Steroids in Bone Health and Effects of Aging / H.K. Bhattarai, S. Shrestha, K. Rokka, R. Shakya // J. Osteoporos. – 2020. – Vol. 2020, N 9324505. 10.1155/2020/9324505.

References

1. Langdahl B.L., Andersen J.D. Treatment of Osteoporosis: Unmet Needs and Emerging Solutions. J. Bone Metab. 2018 Aug; 25(3): 133–140. doi: 10.11005/jbm.2018.25.3.133.
2. Møller A.M.J., Delaissé J.M., Olesen J.B. et al. Aging and menopause reprogram osteoclast precursors for aggressive bone resorption. Bone Res. 2020 Jul 1; 8: 27. doi: 10.1038/s41413-020-0102-7.
3. Katsimbri P. The biology of normal bone remodelling. Eur J Cancer Care (Engl). 2017; 26(6): 10.1111/ecc.12740. doi:10.1111/ecc.12740.
4. Riggs MM, Cremers S. Pharmacometrics and systems pharmacology for metabolic bone diseases. Br. J. Clin. Pharmacol. 2019; 85(6): 1136–1146. doi:10.1111/bcp.13881.
5. Kehoe T., Blind E., Janssen H. Regulatory aspects of the development of drugs for metabolic bone diseases – FDA and EMA perspective. Br. J. Clin. Pharmacol. 2019; 85(6): 1208–1212. doi:10.1111/bcp.13791.
6. Anderson P.H. Vitamin D Activity and Metabolism in Bone. Curr Osteoporosis Rep. 2017 Oct;15(5):443–449. doi: 10.1007/s11914-017-0394-8.
7. Christakos S., Dhawan P., Verstuyf A. et al. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. Physiol Rev. 2016 Jan; 96(1): 365–408. doi: 10.1152/physrev.00014.2015.
8. Rochel N., Molnár F. Structural aspects of Vitamin D endocrinology. Mol Cell Endocrinol. 2017 Sep 15; 453: 22–35. doi: 10.1016/j.mce.2017.02.046.
9. Dyce B.J., Bessman S.P. A rapid nonenzymatic assay for 2,3-DPG in multiple specimens of blood. Arch Environ Health. 1973 Aug; 27(2): 112–5. doi: 10.1080/00039896.1973.10666331.
10. Riasnyi V.M., Apukhovska L.I., Veliky M.M. et al. Immunomodulatory effects of vitamin D₃ and bisphosphonates in nutritional osteoporosis in rats. Ukr Biokhim Zh. 2012 Mar-Apr; 84(2): 73–80.
11. Plekhanov B. Shchelochynaya fosfataza: sovremennoye sostoyaniye voprosa. Laboratornoye delo. 1989. Vyp. 11. S. 4–7.
12. <http://accelrys.com/products/databases/bioactivity/mddr.htm>.
13. Ivin S.P., Kurpil B.B., Rusanov E.B. et al. N-Alkylhydrazones of aliphatic ketones in the synthesis of 1,3,4-trisubstituted non-symmetric pyrazoles. Tetrahedron Lett., 55 (14): 2187–2189. doi: 10.1016/j.tetlet.2014.02.058.
14. Carafoli E., Krebs J. Why Calcium? How Calcium Became the Best Communicator. J Biol Chem. 2016; 291(40): 20849–20857. doi:10.1074/jbc.R116.735894.
15. Ray K. Calcium-Sensing Receptor: Trafficking, Endocytosis, Recycling, and Importance of Interacting Proteins. Prog Mol Biol Transl Sci. 2015; 132: 127–150. doi:10.1016/bs.pmbts.2015.02.006.
16. Tang S., Deng X., Jiang J. et al. Design of Calcium-Binding Proteins to Sense Calcium. Molecules. 2020 May 4; 25(9): 2148. doi: 10.3390/molecules25092148.
17. Zhang Y., Fang F., Tang J. et al. Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2019 Aug 12; 366: l4673. doi: 10.1136/bmj.l4673.
18. Hou Y.C., Wu C.C., Liao M.T. et al. Role of nutritional vitamin D in osteoporosis treatment. Clin Chim Acta. 2018; 484: 179–191. doi:10.1016/j.cca.2018.05.035.
19. Bhattarai H.K., Shrestha S., Rokka K. et al. Vitamin D, Calcium, Parathyroid Hormone, and Sex Steroids in Bone Health and Effects of Aging. J Osteoporos. 2020; 2020: 9324505. Published 2020 Jun 17. doi:10.1155/2020/9324505.

Надійшла до редколегії 3.09.2020

Отримано виправлений варіант 5.10.2020

Підписано до друку 5.10.2020

Received in the editorial 3.09.2020

Received a revised version on 5.10.2020

Signed in the press on 5.10.2020

вигляд якого характеризується гіпокальціємією, гіпофосфатемією, зниженням концентрації 25OHD в сировотці крові і вираженою демінералізацією костної тканини. Синтезовані піразолсодержащіе бисфосфонати з різною ефективністю інгібували процес демінералізації (резорбції) костної тканини і улучшали мінеральний обмін у крыс з алиментарною формою остеопороза. Действие вибраних соединений приводило к росту концентрации кальция, неорганического фосфата и снижению активности щелочной фосфатазы и ее изоэнзимов в сыворотке крови. Также повышалась зольность, содержание кальция и фосфора в золе большеберцовой кости, улучшались ее остеометрические показатели (длина и толщина проксимального эпиметафиза). Но более эффективным в коррекции нарушений минерального обмена при остеопорозе оказалось сочетание пиразолсодержащих бисфосфонатов и витамина D₃, который нормализует уровень 25OHD в сыворотке крови и обеспечивает синтез биологически активных, гидроксильированных производных форм холекальциферола. Согласно результатам работы, самым перспективным для дальнейших исследований является изучение совместного действия витамина D₃ с бисфосфонатом ISP-30, как веществом с наиболее высокой биологической эффективностью в регуляции процесса ремоделирования костной ткани, ингибировании резорбции и интенсификации остеогенеза.

Ключевые слова: пиразолсодержащие бисфосфонаты, алиментарный остеопороз, минеральный обмен, витамин D₃, 25OHD.

M. Veliky, Dr Sci., D. Labudzynski, PhD, O. Lisakovska, PhD, E. Pasichna, Sen. Engin.
Palladin Institute of Biochemistry of NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine,
S. Ivonin, Dr Sci.
Institute of Organic Chemistry of the NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

COACTION EFFECT OF NEW PYRAZOLE-CONTAINING BISPHOSPHONATES AND VITAMIN D₃ IN EXPERIMENTAL OSTEOPOROSIS

Bisphosphonates remain one of the most effective drugs to treat diseases of the musculoskeletal system. Among a wide range of possible options, the methods of bioinformatic analysis were developed, selected and synthesized analogs of bisphosphonates, the radical of which were selected pyrazole derivatives. The development of new advanced bisphosphonate analogues has broad prospects for medical application. The study is devoted to the investigation of the combined action of synthesized nitrogen-containing bisphosphonates (pyrazole-containing analogues) and vitamin D₃ in the correction of mineral metabolism disturbances in osteoporosis. The work was performed on a rat model of alimentary osteoporosis, which was characterized by the development of hypocalcemia, hypophosphatemia, decreased serum 25OHD concentration and severe bone tissue demineralization. New pyrazole-containing bisphosphonates inhibited the process of bone demineralization (resorption) and improved mineral metabolism in rats with alimentary osteoporosis with varying efficiency. The action of the investigated substances resulted in an increase in the concentration of calcium, inorganic phosphate and a decrease in the activity of alkaline phosphatase and its isoenzymes in the serum. The ash content, calcium and phosphorus level in the ash of the tibia was increased as well, along with improving osteometric characteristics of the tibia (length and thickness of the proximal epimetaphysis). The combination of pyrazole-containing bisphosphonates and vitamin D₃, which normalizes the concentration of 25OHD in the serum and provides the synthesis of biologically active, hydroxylated form of cholecalciferol, has been more effective in the correction of mineral metabolism impairments in rats with alimentary osteoporosis. According to the experimental results, the combination of vitamin D₃ with bisphosphonate ISP-30, as a substance with the highest biological efficiency in regulating bone remodeling, enhancing osteogenesis and inhibition of resorption, is the most promising for further research.

Keywords: pyrazole-containing bisphosphonates, alimentary osteoporosis, mineral metabolism, vitamin D₃, 25OHD.

УДК 535.212-57.083

DOI 10.17721/1728_2748.2020.82.35-41

^{1,2} О. Клімова, д-р біол. наук, ² А. Коробов, канд. фіз.-мат. наук, ^{1,2} К. Биченко, мол. наук. співроб.,
^{1,2} О. Лавінська, канд. біол. наук, ¹ Т. Кордон, канд. біол. наук, ¹ Л. Дроздова, канд. біол. наук
¹ ДУ "Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В. Т. Зайцева НАМНУ", Харків, Україна
² Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна

ВПЛИВ НИЗЬКОІНТЕНСИВНОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ ОПТИЧНОГО ДІАПАЗОНУ СПЕКТРА (λ=630–660 НМ) НА ПОКАЗНИКИ ІМУНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ У ТВАРИН 3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ПЕРИТОНИТОМ

Лікування запальних і септичних станів представляє серйозну проблему через існуючу стійкість до антибіотиків. Необхідні нові методи лікування з використанням біологічних і фізичних факторів, що впливають на перебіг запальних реакцій під час хронічних процесів. Важливим є досягнення розуміння механізмів взаємодії світлових фотонів із клітинними акцепторами, які забезпечують реактивність і резистентність.

Мета – оцінити вплив низькоінтенсивного світла червоного спектра (λ = 630–660 нм) на перебіг запального процесу у тварин з ЛПС-індукованим перитонітом. Було виділено 3 групи: А – інтактні тварини; Б – тварини з перитонітом, викликаним внутрішньочеревинним введенням ЛПС; В – тварини з ЛПС-індукованим перитонітом після багаторазового впливу червоного світла. Експерименти проводили світлодіодними матрицями Коробов А. В. – Коробов В. В. "Барва-Флекс/24ФМ", які випромінюють у червоній області спектра. Використовували методи світлової мікроскопії (оцінювання бар'єрної функції нейтрофілів у киснегенезисному фагоцитозі, визначення ступеня лімфоцитотоксичності) та спектрофотометрії (визначення концентрації циркулюючих імунних комплексів).

У тварин після індукції перитоніту (група В) спостерігали пригнічення фагоцитозу, яке проявлялося у зниженні адгезії й ендоцитозу антигенів нейтрофілами порівняно з контролем. Використання світлової дії червоного спектра (група С) активувало фагоцитарні клітини і зменшувало ступінь лімфоцитотоксичності і концентрацію циркулюючих імунних комплексів на різних стадіях запального процесу. Отже, дія червоного світла сприяла нормалізації імунорезистентності у тварин, тим самим знижуючи антигенне навантаження за рахунок активації інфільтраційної й ексудаційної стадії запального процесу й індуції регенеративних процесів після повторного опромінення в кінці експерименту.

Ключові слова: запалення, низькоінтенсивне випромінювання, фагоцитоз, цитотоксичність.

Вступ. Нині в багатьох медичних установах із терапевтичною метою застосовують видиме низькоінтенсивне червоне світло [1–3]. Дослідження щодо його впливу свідчать про здатність цього типу випромінювання змінювати функціональний стан тканин та органів, а також впливати на перебіг запальних процесів у організмі [4]. Біологічним компонентом світлової терапії є його здатність впливати на функціональну активність різних імунокомпетентних клітин в осередках запального про-

цесу [5]. За потрапляння світла в клітини-рецептори відбувається складна внутрішньоклітинна реакція, що приводить до активації клітин імунної системи, які різною мірою реагують на різних стадіях запальної реакції [6].

Низькоінтенсивна світлова терапія (НІСТ) відома вже близько половини сторіччя, проте досі не отримала широкого поширення через недостатню з'ясованість молекулярних і клітинних механізмів дії. Відомо, що НІСТ із використанням світлодіодів і лазерів, дає екві-

валентні результати, зокрема, для лікування болю та запальних процесів, а також у стимуляції регенерації тканин мішеней [7]. У серії робіт Н. О. Сибірної й інших авторів продемонстровано вплив низькоінтенсивного електромагнітного випромінювання на функціональну активність імункомпетентних клітин щурів за експериментального цукрового діабету [8–11]. Для розуміння механізмів взаємодії фотонів світла із клітинами, що забезпечують реактивність і резистентність організму, актуальним є вивчення світлового впливу з урахуванням стадійності запального процесу – фаз альтерації, інфільтрації, проліферації, які характеризуються певним станом тканини і клітин у зоні запалення [6].

Першими імунними клітинами в захисті організму від зовнішніх і внутрішніх патогенних факторів є фагоцитуючі клітини, які спрямовані на знищення флогогенного фактора в організмі й активуються на всіх стадіях запального процесу [6, 12]. Первинна стадія запалення – альтерація, яка обумовлена дією шкідливого чинника на тканину зі зміною в ній обміну речовин, структури та функцій. Альтерація ініціює системи гемостазу, що призводить до розвитку ексудативно-судинної реакції. Вплив мікробного антигену сприяє активації фагоцитуючих нейтрофілів, які володіють потужним цитотоксичним потенціалом, винятковою реактивністю і високою мобілізаційною готовністю на другій стадії інфільтрації, і які є першою лінією протиінфекційного захисту при запальних процесах, відіграючи провідну роль у запуску запалення [13]. Порушення фагоцитарних функцій при запальних процесах призводить до ослаблення всієї системи захисних механізмів [14]. Процес ексудації має двояке біологічне значення: адаптивне, яке полягає у фіксації у вогнищі запалення флогогену і створенні умов його інактивації й елімінації, і патогенне, тобто можливе розповсюдження запального процесу на сусідні тканини й утворення вогнищ деструкції. Важливим завершальним механізмом розвитку запальної реакції є заключна стадія – проліферація, за якої збільшується кількість стромальних і паренхіматозних клітин з утворенням міжклітинної речовини у вогнищі запалення, тим самим спрямовуючи ці процеси на регенерацію тканини [15]. Тривалість і виразність усіх фаз запального процесу багато в чому залежить від характеру пошкодження, етіологічних чинників, виразності окремих стадій запалення і розвитку імунodefіцитного стану організму. На сьогоднішній день механізми світлового впливу на різні стадії запалення до кінця не вивчені і викликають інтерес; малочисельними є дослідження дії низькоінтенсивного світлового впливу на різні стадії запальної реакції на моделях експериментальних тварин.

Метою роботи було оцінювання низькоінтенсивного світлового впливу ($\lambda = 630\text{--}660$ нм у червоному діапазоні спектра) на перебіг запальної реакції і процеси регенерації в експериментальних тварин з ЛПС-індукованим перитонітом.

Матеріали та методи. Експерименти проводили на 3-місячних щурах-самцях масою 190–220 г ($n = 180$), яких утримували у стандартних умовах виварію. Дослідження проводили відповідно до положення Європейської конвенції "Про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей" (Страсбург, 1986 г.). Усіх тварин було розділено на групи ($n = 60$ у кожній групі): група А – інтактні тварини (ІТ); група В – тварини з індукованим ліпополісахаридом (ЛПС) перитонітом (ЛПС-ІП), група С – тварини з індукованим ЛПС-перитонітом

після світлової дії (червоне світло $\lambda = 630\text{--}660$ нм) (ЛПС-ІП-світло). Гостре запалення викликали за допомогою внутрішньочеревинного введення ліпополісахариду (ЛПС), отриманого з *Escherichiacoli* штаму 0111:B4 ("Sigma", США) з розрахунку 100 мкг/кг маси тіла в 1 мл ізотонічного розчину NaCl.

Світлове опромінення червоним світлом ($\lambda = 630\text{--}660$ нм) зони запалення (5 хв на відстані 2 см від стінки очеревини) проводили відразу після виклику запалення, і далі щоденно протягом 23 днів. Для опромінення зони патології використовували світлодіодні матриці Коробова А. – Коробова В. "Барва-Флекс/24ФМ", які випромінюють у червоній ($\lambda = 630\text{--}660$ нм) області спектра. Інтегральна потужність випромінювання 24 світлодіодів становила 120 мВт, щільність потужності на опромінюваній поверхні – 2,5 мВт/см². Витримували 5-хвилинний інтервал для досягнення ідентичності дії у всіх тварин. Відповідно до послідовності й інтервалу тварини виводилися з експерименту: через 6 год після виклику запалення та надалі через 1, 2, 3, 7, 10, 13, 17, 20 і 23 доби.

У роботі вивчали активність нейтрофілів у кисне залежному фагоцитозі методом світлової мікроскопії (Olympus BX53). Про активність фагоцитуючих нейтрофілів судили за хемотаксисом, адгезією і ендцитозом антигену. Хемотаксис і адгезію фагоцитуючих нейтрофілів оцінювали за показниками фагоцитарного індексу (ФІ), що характеризує кількість нейтрофілів, які беруть участь у процесі фагоцитозу, виражених у відсотках від загальної кількості нейтрофілів крові, фагоцитарного числа (ФЧ), що відображає середню кількість клітин *Saccharomyces cerevisiae*, поглинутих одним нейтрофілом, і виражається в умовних одиницях, й індексу завершення фагоцитозу (ІЗФ), який відображає травну здатність нейтрофілів, який розраховували за співвідношенням фагоцитарного числа через 30 хв до фагоцитарного числа через 120 хв [16].

Ступінь лімфоцитотоксичності визначали за методом Терасакіза цитотоксичним ефектом компонентів автосироватки на автолімфоцити за присутності екзогенного комплексу. Про сироваткову лімфоцитотоксичність судили за ступенем деструкції клітинних мембран лімфоцитів після їх інкубації з автосироваткою за присутності білків комплексу. Реакцію здійснювали з використанням виділених у градієнті щільності 1,077 г/см³ фікол-верографінлімфоцитів периферичної крові об'ємом 100 мкл (клітиндо 10⁶) і сироватки крові об'ємом 100 мкл із додаванням до інкубованої суспензії 50 мкл комплексу гвінейської свинки для отримання взаємодіючих компонентів антиген + антитіло + комплекс (АГ + АТ + К). Оцінювання реакції проводили після фарбування препарату через 2 год за співвідношенням клітин із зруйнованою інтенсивно забарвленою мембраною (мертві клітини) і живих нефарбованих клітин. Підрахунок проводили методом світлової мікроскопії (Olympus BX53) при збільшенні $\times 400$ [17].

Вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), які представляють собою асоціацію між антигеном, антитілами і комплексом, оцінювали спектрофотометрично (СФ-46) після інкубації зразків сироватки в боратному буфері і поліетиленгліколі за кімнатної температури. Оптичну щільність утвореного преципітату вимірювали за довжини хвилі $\lambda = 450$ нм проти боратного буфера [18].

Отримані результати аналізували статистично із застосуванням *t*-критерію Стюдента ($p \leq 0,05$). Використовували програму Statistica 6.0. Дані представляли у вигляді середнього значення (M) і стандартної помилки середнього арифметичного (m).

Результати й обговорення. У експериментальних тварин з індукованим перитонітом (група В) у ранні терміни після введення ЛПС спостерігали зміну фізіологічних показників: підвищення температури тіла в середньому на 1,5 °С, зниження реакцій поведінки, втрату

апетиту. Вивчення фагоцитарної ланки імунітету у тварин після індукції перитоніту введенням ЛПС і в динаміці після світлової дії (червоне світло, $\lambda = 630\text{--}660\text{ нм}$) показало різноспрямовані зміни показників киснедозалежного фагоцитозу (рис. 1).

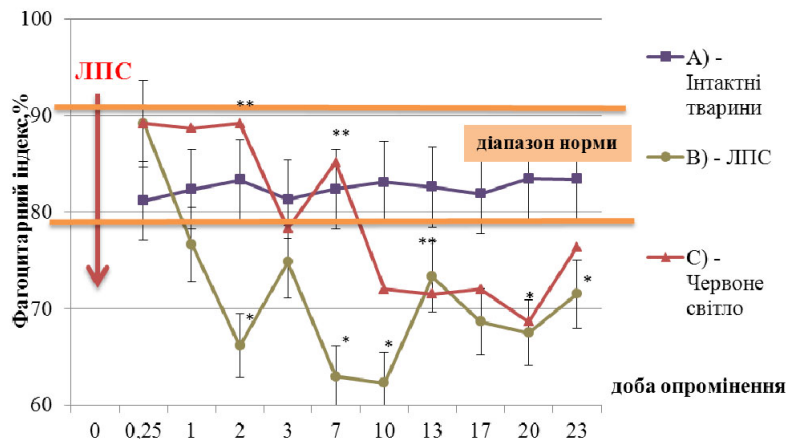


Рис. 1. Зміна фагоцитарного індексу (ФІ) у тварин: референтні значення – діапазон норми, А – інтактні тварини (ІТ), В – тварини з індукованим ЛПС перитонітом (ЛПС-ІП), С – тварини з індукованим ЛПС-перитонітом, яких багатократно опромінювали червоним світлом $\lambda = 630\text{--}660\text{ нм}$ (ЛПС-ІП-світло). Кожна експериментальна точка є середнім значенням ФІ, отриманим на 6 щурах ($M \pm m$, $n = 6$)

* – достовірні відмінності між показниками у групах А (ІТ) та В (ЛПС-ІП);

** – відмінності між показниками в групі тварин В (ЛПС-ІП) і С (ЛПС-ІП-світло); $p \leq 0,05$.

На тлі запальної реакції у тварин з індукованим перитонітом у групі В (ЛПС-ІП) виявили пригнічення бар'єрної функції вродженого імунітету: спостерігали зниження адгезії й ендоцитозу антигенів фагоцитуючими нейтрофілами, про що судили за показниками фагоцитарного числа (ФЧ), фагоцитарного індексу (ФІ) й індексу завершеності фагоцитозу (ІЗФ), які були знижені (на 10 % відповідно) порівняно з референтними значеннями. Після одноразового введення ЛПС уже з першої доби спостерігали незначне зниження ФІ до $(76,7 \pm 3,3) \%$ при $(83,0 \pm 2,1) \%$ у інтактних тварин. У період з 7-ї до 10-ї доби цей показник знизився до мінімальних значень $(62,3 \pm 2,1) \%$, і лише на 13-ту добу активність нейтрофілів стала підвищуватися. До 23-ї доби ФІ зріс до $(71,5 \pm 10,3) \%$. Після дії червоного світла на тлі одноразового введення ЛПС ФІ з 1-ї до

7-ї доби перебував у межах референтних значень, і був вищим щодо інтактних тварин. З 10-ї до 20-ї доби показник ФІ знизився на 10 %, але залишався нижче значень інтактних тварин. На 23-тю добу спостерігали підвищення цього показника до $(76,3 \pm 5,3) \%$ (рис. 1).

Фагоцитарне число, яке відображає середню кількість клітин *Saccharomyces cerevisiae*, поглинутих одним нейтрофілом, у тварин після опромінення червоним світлом ($\lambda = 630\text{--}660\text{ нм}$) на фоні введення ЛПС було зниженим на 2-гу добу до $(2,7 \pm 0,3)$ у. од. На 7-му добу експерименту цей показник зростає більш ніж удвічі, і з 7-ї по 23-тю добу залишався вище референтних значень і значень групи тварин з індукованим перитонітом без світлового впливу (група В, ЛПС-ІП) (рис. 2).

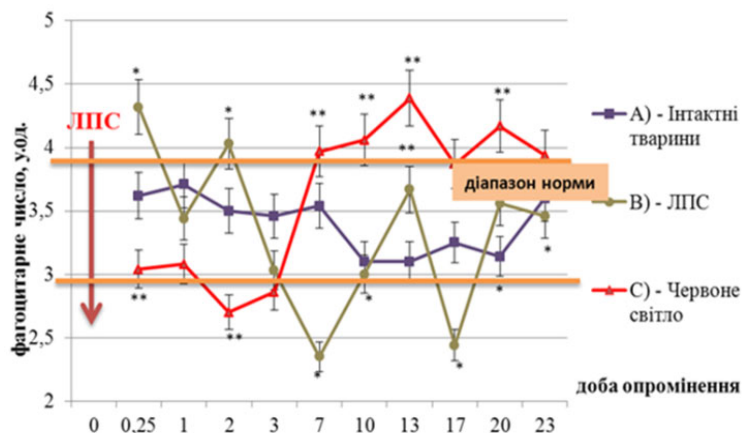


Рис. 2. Зміна фагоцитарного числа (ФЧ) у тварин: референтні значення – діапазон норми, А – інтактні тварини (ІТ), В – тварини з індукованим ЛПС перитонітом (ЛПС-ІП), С – тварини з індукованим перитонітом, яких багаторазово опромінювали червоним світлом $\lambda = 630\text{--}660\text{ нм}$ (ЛПС-ІП-світло). Кожна експериментальна точка є середнім значенням ФЧ, отриманим на 6 щурах ($M \pm m$, $n = 6$)

* – достовірні відмінності між показниками у групах А (ІТ) та В (ЛПС-ІП);

** – відмінності між показниками у групі тварин В (ЛПС-ІП) і С (ЛПС-ІП-світло); $p \leq 0,05$.

Індекс завершення фагоцитозу, який відображає травну здатність нейтрофілів у групі тварин з індукованим ЛПС-перитонітом (група В, ЛПС-ІП), починаючи з 2-ї по 7-му добу, знижувався відносно інтактних тварин. Мінімальне його значення спостерігали на

7-му добу ($0,83 \pm 0,02$) у. од. На 10-ту добу травна здатність нейтрофілів зросла до ($1,05 \pm 0,2$) у. од. З 10-ї до 23-ї доби рівень ІЗФ знижувався щодо інтактних тварин у середньому на 10 %.

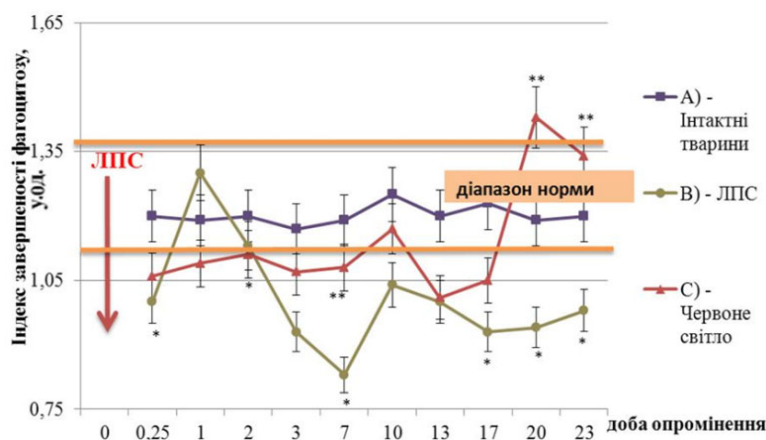


Рис. 3. Зміна індексу завершеності фагоцитозу (ІЗФ) у тварин: референтні значення – діапазон норми, А – інтактні тварини (ІТ), В – тварини з індукованим ЛПС перитонітом (ЛПС-ІП), С – тварини з індукованим ЛПС-перитонітом, яких багаторазово опромінювали червоним світлом $\lambda = 630-660$ нм (ЛПС-ІП-світло).
Кожна експериментальна точка є середнім значенням ІЗФ, отриманим на 6 щурах ($M \pm m$, $n = 6$)

* – достовірні відмінності між показниками у групах А (ІП) та В (ЛПС-ІП);

** – відмінності між показниками у групі тварин В (ЛПС-ІП) і С (ЛПС-ІП-світло); $p \leq 0,05$.

Після опромінення світлом червоного діапазону спектра у групі С (ЛПС-ІП-світло) на 7-му добу спостерігали підвищення травної здатності фагоцитуючих клітин порівняно з показниками у групі інтактних тварин (група А). З 17-ї по 20-му добу виявили різке зростання ІЗФ на 25 % до нормальних значень (рис. 3). Таким чином, після опромінення червоним світлом ($\lambda = 630-660$ нм) виявили позитивну стимуляцію фагоцитозу, що характеризувалася значною активацією адгезивних властивостей, поглинаючої здатності нейтрофілів й індексу завершення фагоцитозу і, тим самим, стимуляцію регенеративних процесів.

Рівень лімфоцитотоксичності (ЛЦТ), який характеризує ступінь запальної реакції, оцінювали за методом Терасакі. У тварин групи В (ЛПС-ІП) виявили достовірне збільшення ступеня ЛЦТ з 2-ї по 10-ту добу в середньому на 53 %, а з 17-ї по 23-тю добу – у 2,5 рази порівняно з інтактними тваринами (група А). Опромінення

тварин червоним світлом ($\lambda = 630-660$ нм) у групі С (ЛПС-ІП-світло) викликало активацію утворення і накопичення цитотоксичних факторів сироватки крові вже через 6 год після індукції перитоніту введенням ЛПС. Вочевидь, такі зміни відбувалися за рахунок збільшення й накопичення кількості факторів опсонізації антигенів та утворення циркулюючих імунних комплексів, що утворюються в результаті розвитку першої фази запального процесу – альтерації – в черевній порожнині у тварин із перитонітом. На 1-шу добу спостерігали позитивну максимальну активацію ЛЦТ до 73 %, однак до 2-гої доби відзначали стрімке зниження на 40 % ступеня ЛЦТ. Подальше збільшення рівня ЛЦТ з 10 до 40 % спостерігали із 7-ї до 17-ї доби. На 23-тю добу на тлі нівелювання запального процесу в черевній порожнині в експериментальних тварин виявили різке зниження цитотоксичних чинників до нижніх меж норми (рис. 4).

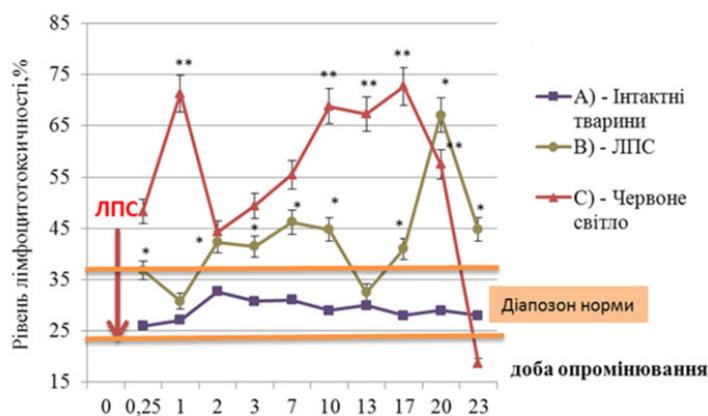


Рис. 4. Кількість клітин зі зруйнованою мембраною після впливу аутоантитіл.
Динаміка розвитку запальної реакції в тесті лімфоцитотоксичності (ЛЦТ) тварин: референтні значення – діапазон норми, А – інтактні тварини (ІТ), В – тварини з індукованим ЛПС перитонітом (ЛПС-ІП), С – тварини з індукованим ЛПС-перитонітом, яких багаторазово опромінювали червоним світлом $\lambda = 630-660$ нм (ЛПС-ІП-світло).
Кожна експериментальна точка є середнім значенням показника ЛЦТ, отриманим на 6 щурах ($M \pm m$, $n = 6$)

* – достовірні відмінності між показниками у групах А (ІЖ) та В (ЛПС-ІП);

** – відмінності між показниками у групі тварин В (ЛПС-ІП) і С (ЛПС-ІП-світло); $p \leq 0,05$.

Концентрація циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), що утворюються при взаємодії антитіл і антигенів і комплексу (АГ+АТ+К), які стимулюють імунну відповідь, у інтактних тварин складала $(69,25 \pm 8,6)$ од. Е при референтних значеннях $(65,2 \pm 12,0)$ од. Е. У нормі ЦІК швидко елімінуються із крові завдяки фагоцитозу. У тварин групи В з індукованим неінфекційним перитонітом (ЛПС-ІП) концентрація ЦІК підвищувалася з першої доби дослідження і залишалася високою до 20-ї доби (табл. 1). Опромінення тварин червоним світлом після введення ЛПС (група С, ЛПС-ІП-світло) призводило до коливань концентрації ЦІК, починаючи з 1-ї доби $(117,1 \pm 11,8)$ од. Е, після чого до 7-ї доби спостерігали зниження концентрації ЦІК в середньому на 30 %. На 10-ту добу виявили 2-й пік концентрації ЦІК $(129 \pm 13,6)$ од. Е, потім до 13-ї доби повторне зниження показника на 50 %. До 17-ї доби відзначали 3-й пік концентрації ЦІК $(116,5 \pm 19,4)$ од. Е, а максимальне значення цього показника виявили на 23-тю добу $(166,8 \pm 22,8)$ од. Е (табл. 1).

Отже, вплив червоного світла ($\lambda = 630\text{--}660$ нм) на фази запального процесу призводив до стимуляції показників кисненезалежного фагоцитозу, ступеня

лімфоцитотоксичності і концентрації циркулюючих імунних комплексів [26].

Вплив низькоінтенсивного світла має здатність інтегрувати деякі внутрішньоклітинні механізми на різних стадіях запальної реакції. Дія фотонів світла має значення, оскільки змінює енергетичний клітинний потенціал і впливає на механізми клітинних взаємодій [19]. Механізми світлової дії на живі об'єкти базуються на законах: Bunsen-Roscoe – фотохімічний ефект визначається дозою випромінювання, Stark-Einstein – одна молекула речовини поглинає один квант світла, Grotthus-Drawper – випромінювання має хвилю, яка відповідає довжині, оскільки поглинене світло здатне ініціювати її протікання. Спільна дія світла і кисню викликає фототоксичний ефект, який вперше описали 1900 р. О. Рааб і Х. фон Таппайнер [20]. Збуджені світлом молекули вступають в окисно-відновні реакції з перенесенням електронів і утворенням проміжних радикальних продуктів, які потім взаємодіють із киснем, переводячи його в синглетну форму й окиснюють біомолекули [21].

Таблиця 1. Концентрація циркулюючих імунних комплексів (ЦІК, од. Е) у тварин з індукованим перитонітом (група В, ЛПС) і тварин з індукованим перитонітом після опромінення червоним світлом, $\lambda = 630\text{--}660$ нм (ЛПС-ІП-світло) ($M \pm m$)

Терміни виведення тварин з досліджу, дів	n	Концентрація ЦІК у тварин з індукованим перитонітом у різні терміни після введення ЛПС (група В)	Концентрація ЦІК у тварин з індукованим перитонітом групи С після впливу червоного світла ($\lambda = 660$ нм) у різні терміни (група С)
0,25	6	$35,7 \pm 13,7^*$	$68 \pm 6,3$
1	6	$65,0 \pm 20$	$117,1 \pm 11,8^*$
2	6	$42,8 \pm 6,8^*$	$70,3 \pm 10,6$
3	6	$70,5 \pm 9,1$	$68,5 \pm 6,3$
7	6	$73,0 \pm 13$	$86,3 \pm 5,9$
10	6	$77,0 \pm 10^*$	$129 \pm 13,6^*$
13	6	$77,8 \pm 12,8^*$	$60,5 \pm 5,4$
17	6	$85,7 \pm 24,3^*$	$116,5 \pm 19,4^*$
20	6	$87,1 \pm 17^*$	$88,5 \pm 7,9$
23	6	$69,1 \pm 12$	$166,8 \pm 22,8^*$

Примітки: концентрація ЦІК у групі А інтактних тварин складала $(69,25 \pm 8,6)$ од. Е;

* – відмінності достовірні порівняно з групою інтактних тварин, $p \leq 0,05$.

У багатьох експериментальних роботах було показано, що вплив світла змінює біохімічний склад крові, покращує роботу органів, стимулює імунну систему, має протимікробну дію [2, 20, 22]. Внутрішньоклітинний світловий вплив стимулює синтез АТФ, регулює метаболізм, покращує функції зовнішнього дихання і транспорту кисню у клітинах [6, 14]. А. Акопов та інші вчені показали, що червоне світло з довжиною хвилі 660–740 нм здатне проникати як у поверхневі, так і в більш глибокі шари тканини [23]. Іншими авторами показано, що червоне світло з довжиною хвилі 460–620 нм підвищує біологічну активність ферментів [25]. Зміна активності молекул призводить до вироблення цитокінів, що впливають на тонус судин, модулюють каскад арахідонової кислоти, перекисне окиснення ліпідів, і змінює характер імунних реакцій [3, 25].

Оскільки імунні процеси представляють собою зміну періодів активації і зниження функції імунних факторів при розвитку запального процесу, то індукація фаз інфільтрації і ексудації за рахунок ЛПС відбувалася максимально швидко, відразу через 6 год після введення антигену, на 3–7-му добу розвитку запального процесу. Упродовж перших 13 дів розвитку індукованого ЛПС-перитоніту спостерігали нівелювання за-

пальної реакції за рахунок активації кисненезалежного фагоцитозу нейтрофілів, які ендоцитують цитотоксичні антигени. Завершення стадій запального процесу в експериментальних тварин з індукованим перитонітом узгоджується з отриманими результатами щодо вивчення активності фагоцитарної ланки імунітету (підвищення індексу завершеності фагоцитозу), лімфоцитотоксичності (зниження до кінця експерименту) і циркулюючих імунних комплексів (нормалізація концентрації) після дії червоного світла ($\lambda = 630\text{--}660$ нм) у хворих із хронічними тропічними виразками нижніх кінцівок, яке сприяло активації стадії інфільтрації й ексудації запального процесу [26].

Підвищений вміст ЦІК у сироватці крові вказує на їх накопичення у тканинах із наступною індуцією запального процесу. Зміна концентрації ЦІК у сироватці крові може бути наслідком порушення антиген-презентуючої функції фагоцитуючих клітин, оскільки відомо, що імунні комплекси середньої молекулярної маси важко елімінують з організму, особливо за зниження фагоцитарної активності імунної системи, і можуть активувати систему комплементу за альтернативним шляхом, що сприяє підтримці запального процесу.

Отже, яким чином дія низькоінтенсивного випромінювання червоного діапазону спектра зумовлює описані вище зміни? Ми вважаємо, що дія червоного спектра з довжиною хвилі ($\lambda = 630\text{--}660\text{ нм}$) стимулює у фагоцитах енергетичні процеси. Адсорбція світла в мітохондріях призводить до утворення АТФ, Ca^{2+} , оксиду азоту NO та активних форм кисню – іонів, вільних радикалів, перекису водню, що підсилює бактерицидні властивості фагоцитуючих клітин і приводить до модуляції метаболічних сигнальних шляхів. Таким чином, отримані дані свідчать про здатність низькоінтенсивного світла червоного діапазону активувати складні імунні реакції, які відіграють важливу роль у запальних процесах [15, 26].

Висновки. Дія червоного світла ($\lambda = 630\text{--}660\text{ нм}$) сприяла активації стадій альтерації й інфільтрації запального процесу на тлі експериментального перитоніту за рахунок підвищення бар'єрної функції кисне-незалежного фагоцитозу. Після впливу червоного світла до 20-ї доби спостерігали активацію фагоцитозу, опсонізуючу дію автоантитіл, нормалізацію рівня лімфоцитотоксичності, що відповідає показникам у інтактних тварин. На 23-тю добу спостерігали активацію утворення імунних комплексів (антиген + антитіло + комплемент), що сприяло опсонізації антигенів. Таким чином, застосування низькоінтенсивного світлового впливу червоного діапазону спектра у тварин з ЛПС-індукованим перитонітом чинить позитивний ефект на різні стадії запального процесу, що може бути використано у практиці лікування хворих з ускладненим перебігом ранового процесу, трофічними ранами й іншими видами гнійно-запальних захворювань.

Список використаних джерел

1. Карандашов В. Ультрафіолетовое облучение крови / В. Карандашов, Е. Петухов. – М.: Медицина, 1997. – 199 с.
2. Карандашов В. Фототерапия / В. Карандашов, Е. Петухов, В. Зродников. – М.: Медицина, 2001. – 159 с.
3. Light therapy by blue LED improves wound healing in an excision model in rats / N. Adamskaya, P. Dungal, R. Mittermayr et al. // *Injury*. – 2010. – 41(7). – P. 1038–1042. DOI: 10.1016/j.injury.2010.03.023
4. Васильев Н. Е. Иммунологические аспекты фотодинамической терапии / Н. Е. Васильев, Г. М. Сысоева, Е. Д. Даниленко // *Медицинская иммунология*. – 2003. – № 5. – С. 507–518.
5. Korbek M. Cancer treatment by photodynamic therapy combined with adoptive immunotherapy using genetically altered natural killer cell line / M. Korbek, J. Sun // *Int. J. Cancer*. – 2001. – Vol. 93. – P. 269–274. DOI: 10.1002/ijc.1326
6. Маколкин В. Метаболический синдром / В. Маколкин. – М.: Медицинское информ. агентство, 2010. – 144 с.
7. Rundo A. I. Application of the combined phototherapy in complex treatment of patients with complications of diabetic foot syndrome / A. I. Rundo, V. A. Kosinets // *Novosti Khirurgii*. – 2016. – Vol. 24 (2). – P. 131–137. DOI: 10.18484/2305-0047.2016.2.131
8. Вплив низькоінтенсивного електромагнітного випромінювання на функціональну активність лейкоцитів щурів за експериментального цукрового діабету / С. Тершак, О. Кармаш, М. Люта та ін. // *Молодь і поступ біології: збірник тез*. – Львів, 2018. – С. 101–102.
9. Effect of photobiomodulation therapy on differential white blood cells count and leukocyte antioxidant enzymes activity in streptozotocin-induced diabetic rats / O. I. Karmash, M. Y. Liuta, A. M. Korobov et al. // *Application of Lasers in Medicine and Biology: Book of abstracts*. – Kharkiv, 2018. – С. 176–178.
10. Antihyperglycaemic effect of laser acupuncture treatment at BL20 in diabetic rats / J. Cornejo-Garrido, F. Becerril-Chávez, G. Carlin-Vargas et al. // *Acupunct Med*. – 2014. – Vol. 32. – P. 486–494.
11. Effects of low-level light therapy on hepatic antioxidant defense in acute and chronic diabetic rats / J. Lim, Z. M. Ali, R. A. Sanders et al. // *J. Biochem. Mol. Toxicol*. – 2009. – Vol. 23(1). – P. 1–8.
12. Механизмы индукции воспаления / А. А. Майборода, Е. Г. Кирдей, И. Ж. Семинский, Б. Н. Цибель // *Сибирский мед. журн.* – 1994. – № 1(1-2). – С. 5–9.
13. Shmarakov I. O. Fundamentals of virology / I. O. Shmarakov, M. M. Marchenko, M. Ya. Spivak // *Chernovzi: Chernovezky national University*. – 2011. – 320 p.
14. Muniz-Junqueira M. I. Novel microtechnique for assessment of postnatal maturation of the phagocytic function of neutrophils and monocytes / M. I. Muniz-Junqueira, L. M. Peçanha, V. L. Silva-Filho et al. // *Clinical and diagnostic laboratory immunology*. – 2003. – Vol. 10. – P. 1096–1102.
15. Иммунокорригирующий эффект фотодинамической терапии у пациентов с гнойно-септическими осложнениями / Е. М. Климова, А. М. Коробов, В. В. Бойко и др. // *Применение лазеров в медицине и биологии: Збірник тез*. – Х., 2016. – С. 126–129.
16. Маянский Д. Н. Лекции по клинической патологии: руководство для врачей / Д. Н. Маянский, И. Г. Урсков. – Новосибирск, 1997. – 249 с.
17. Terasaki P. I. Microdroplet assay of human serum cytotoxins / P. I. Terasaki, J. D. Melelland // *Nature*. – 1964. – № 204. – P. 998–1000. <https://doi.org/10.1038/204998b0>
18. Гриневич Ю. А. Определение иммунных комплексов / Ю. А. Гриневич, Л. Н. Алферов // *Лабораторное дело*. – 1981. – № 8. – С. 493–496.
19. Raab O. The action of fluorescent material on infusorien / O. Raab // *Z. Biol. (Muenich)*. – 1900. – № 39. – С. 524–546.
20. Юрина Н. П. Светоиндуцируемые стрессовые белки плазмид фототрофов / Н. П. Юрина, Д. В. Мокерова, М. С. Одинцова // *Физиол. растений*. – 2013. – № 60(5). – С. 611–624.
21. Казначеев С. В. Изменение биохимических параметров животного под воздействием видимого света / С. В. Казначеев, Л. В. Молчанова // *Сб. Психическая саморегуляция* – Новосибирск, 1983. – № 3. – С. 301–311.
22. Daly S. M. Go with the flow: A review of methods and advancements in blood flow imaging / S. M. Daly // *J. Biophotonics*. – 2013. – № 6(3). – P. 217–255. DOI: 10.1002/jbio.201200071
23. Akopov A. Preoperative endobronchial photodynamic therapy improves resectability in initially irresectable (inoperable) locally advanced non-small cell lung cancer / A. Akopov, A. Rusanov, A. Gerasineta // *Photodiagnosis and photodynamic therapy*. – 2014. – Vol. 3. – P. 259–264. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2014.03.011
24. Клебанов Г. И. Изменение активности супероксиддисмутазы в процессе стимуляции полиморфно-ядерных лейкоцитов периферической крови / Г. И. Клебанов, М. В. Крейнина, И. И. Чукаева // *Бюллетень эксперимент. биологии и медицины*. – 1990. – № 09(4). – С. 333–334.
25. Любовцева Л. А. Возрастные и видовые различия нейроиммунных структур тимуса крыс, кошек и человека / Л. А. Любовцева, Е. В. Любовцева, О. В. Воробьева // *Актуальные вопросы клинической медицины: сб. материалов региональной науч.-практ. конф.* – Чебоксары, 2017. – С. 177–184.
26. Klimova O. M. Phagocytes barrier functions and complement system proteins in patients with lower limbs trophic ulcers before and after combined exposure / O. M. Klimova, O. V. Lavinska, E. A. Bychenko // *Scientific achievements of modern society. Abstracts of the 12th International scientific and practical conference*. Cognum Publishing House. – Liverpool, United Kingdom, 2020. – P. 17–22.

References

1. Karandashov V., Petuhov E. *Ultraviolet blood irradiation*. M.: Medicine, 1997. 199 p.
2. Karandashov V., Petuhov E., Zrodnikov V. *Phototherapy*. M.: Medicine, 2001. 159 p.
3. Adamskaya N., Dungal P., Mittermayr R. et al. Light therapy by blue LED improves wound healing in an excision model in rats. *Injury*. 2010; 41(7):1038-42. doi: 10.1016/j.injury.2010.03.023
4. Vasilev N., Sysoeva G., Danilenko E. Immunological aspects of photodynamic therapy. *Medical immunology*. 2003; 5:507-18.
5. Korbek M., Sun J. Cancer treatment by photodynamic therapy combined with adoptive immunotherapy using genetically altered natural killer cell line. *Int. J. Cancer*. 2001; 93:269-74. doi: 10.1002/ijc.1326
6. Makolkin V. *Metabolic syndrome*. M.: Medical Information Agency, 2010. 144 p.
7. Rundo A., Kosinets V. Application of the combined phototherapy in complex treatment of patients with complications of diabetic foot syndrome. *Novosti Khirurgii*. 2016; 24 (2): 131–137. doi: 10.18484/2305-0047.2016.2.131
8. Tershak S., Karmash O., Liuta M., Dudok K., Korobov A., Sibirna N. Influence of low-intensity electromagnetic radiation on the functional activity of rat leukocytes in experimental diabetes mellitus. "Youth and Progress in Biology": Book of abstracts, Lviv. 2018: 101-102.
9. Karmash O.I., Liuta M.Y., Korobov A.M., Sybirna N.O. Effect of photobiomodulation therapy on differential white blood cells count and leukocyte antioxidant enzymes activity in streptozotocin-induced diabetic rats. *Application of Lasers in Medicine and Biology: Book of abstracts*, Kharkiv. 2018:176-178.
10. Cornejo-Garrido J., Becerril-Chávez F., Carlin-Vargas G. et al. Antihyperglycaemic effect of laser acupuncture treatment at BL20 in diabetic rats. *Acupunct Med*. 2014;32:486-494.
11. Lim J., Ali Z.M., Sanders R.A. et al. Effects of low-level light therapy on hepatic antioxidant defense in acute and chronic diabetic rats. *J BiochemMolToxicol*. 2009; 23(1): 1-8.
12. Majboroda A.A., Kirdej E.G., Seminskij Zh., Cibiel B.N. *Inflammation induction mechanisms*. Siberian Medical Journal. 1994;1(1-2),5-9.
13. Shmarakov I.O., Marchenko M.M., Spivak M.Ya. *Fundamentals of virology*. Chernovzi: Chernovezky national University. 2011;320.

14. Muniz-Junqueira M.I., Peçanha L.M., Silva-Filho V.L. et al. Novel microtechnique for assessment of postnatal maturation of the phagocytic function of neutrophils and monocytes. *Clinical and diagnostic laboratory immunology*. 2003;10:1096-1102.
15. Klimova E.M., Korobov A.M., Bojko V.V. et al. Immunocorrective effect of photodynamic therapy in patients with purulent-septic complications. Application of lasers in medicine and biology: Book of abstracts, Kharkiv. 2016: 126-129.
16. Mayanskij D.N., Ursov I.G. Lectures in Clinical Pathology: A Guide for Physicians. Novosibirsk, 1997:249.
17. Terasaki P.I., Melelland J.D. Microdroplet assay of human serum cytotoxicity. *Nature*. 1964;204:998-1000 <https://doi.org/10.1038/204998b0>.
18. Grinevich Yu.A., Alferov L.N. Determination of immune complexes. *Laboratory work*. 1981;8:493-496.
19. Raab O. The action of fluorescent material on infusorians. *Z. Biol. (Muenich)*. 1900;39:524-546.
20. Yurina N.P., Mokerova D.V., Odincova M.S. Light-induced stress proteins of phototrophic plastids. *Plant physiology*. 2013;60(5):611-624.
21. Kaznatcheev C.V., Molchanova L.V. Changes in the biochemical parameters of an animal under the influence of visible light. *Mental self-regulation*. Novosibirsk. 1983;3:301-311.
22. Daly S.M. Go with the flow: A review of methods and advancements in blood flow imaging. *J. Biophotonics*. 2013;6(3):217-255. doi: 10.1002/jbio.201200071
23. Akopov A., Rusanov A., Gerasin A. et al. Preoperative endobronchial photodynamic therapy improves resectability in initially inoperable (inoperable) locally advanced non-small cell lung cancer. *Photodiagnosis and photodynamic therapy*. 2014;3:259-264. doi: 10.1016/j.pdpdt.2014.03.011

24. Klebanov G.I., Krejina M.V., Chukaeva I.I. Changes in superoxide dismutase activity during stimulation of polymorphonuclear leukocytes in peripheral blood. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1990;109.4:333-434.

25. Lyubovceva L.A., Lyubovceva E.V., Vorobeva O.V. Age and species differences in the neuroamine structures of the thymus of rats, cats and humans. *Topical issues of clinical medicine: collection of articles. materials of the regional scientific and practical conference*. Cheboksary; 2017:177-184.

26. Klimova O.M., Lavinska O.V., Bychenko E.A. Phagocytes barrier functions and complement system proteins in patients with lower limbs trophic ulcers before and after combined exposure. *Scientific achievements of modern society. Abstracts of the 12th International scientific and practical conference*. Cognum Publishing House. Liverpool, United Kingdom. 2020:17-22

Надійшла до редколегії 4.09.2020
Отримано виправлений варіант 5.10.2020
Підписано до друку 5.10.2020

Received in the editorial 4.09.2020
Received a revised version on 5.10.2020
Signed in the press on 5.10.2020

^{1,2} Е. Климова, д-р биол. наук, ² А. Коробов, канд. физ.-мат. наук, ^{1,2} Е. Быченко мл. науч. сотр.,

^{1,2} Е. Лавинская, канд. биол. наук, ¹ Т. Кордон, канд. биол. наук, ¹ Л. Дроздова, канд. биол. наук

¹ ГУ "Институт общей и неотложной хирургии имени В. Т. Зайцева НАМНУ", Харьков, Украина,

² Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Харьков, Украина

ВЛИЯНИЕ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ОБЛУЧЕНИЯ ОПТИЧЕСКОГО ДИАПАЗОНА СПЕКТРА ($\lambda = 630-660$ НМ) НА ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У ЖИВОТНЫХ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ПЕРИТОНИТОМ

Лечение воспалительных и септических состояний представляет серьезную проблему из-за существующей устойчивости к антибиотикам. Необходимы новые методы лечения с использованием биологических и физических факторов, влияющих на течение воспалительных реакций при хронических процессах. Важным является достижение понимания механизмов взаимодействия световых фотонов с клеточными акцепторами, которые обеспечивают реактивность и резистентность.

Цель – оценить влияние низкоинтенсивного света красного спектра ($\lambda = 630-660$ нм) на течение воспалительного процесса у животных с ЛПС-индуцированным перитонитом. Было выделено 3 группы: А – интактные животные; Б – животные с перитонитом, вызванным внутрибрюшинным введением ЛПС; В – животные с ЛПС-индуцированным перитонитом после многократного воздействия красного света. Облучение брюшной стенки проводили светодиодными матрицами Коробов А. В. – Коробов В. В. "Барва-Флекс / 24ФМ", излучающими в красной области спектра. Использовали методы световой микроскопии (оценка барьерной функции нейтрофилов в кислородонезависимом фагоцитозе, определение степени лимфоцитотоксичности) и спектрофотометрии (определение концентрации циркулирующих иммунных комплексов).

У животных после индукции перитонита (группа В) наблюдали угнетение фагоцитоза, которое проявлялось в снижении адгезии и эндоцитоза антигенов нейтрофилами по сравнению с контролем. Использование светового воздействия красного спектра (группа С) активировало фагоцитарные клетки и уменьшало степень лимфоцитотоксичности и концентрацию циркулирующих иммунных комплексов на разных стадиях воспалительного процесса. Таким образом, действие красного света способствовало нормализации иммунорезистентности у животных, тем самым снижая антигенную нагрузку за счет активации инфильтрационной и экссудационной стадий воспалительного процесса и индукции регенеративных процессов после повторного облучения в конце эксперимента.

Ключевые слова: воспаление, низкоинтенсивное излучение, фагоцитоз, цитотоксичность.

^{1,2} O. Klimova, Dr Sci., ² A. Korobov, PhD, ^{1,2} K. Bichenko, Junior Researcher,

^{1,2} O. Lavinska, PhD, ¹ T. Kordon, PhD, ¹ L. Drozdova, PhD

¹ State Institution "Zaitsev V. T. Institute of General and Urgent Surgery of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

² V. N. Karazin Kharkiv National University

INFLUENCE OF LOW-INTENSITY RADIATION OF THE OPTICAL RANGE SPECTRUM ($\lambda = 630-660$ NM) ON THE IMMUNORESISTANCE PARAMETERS IN ANIMALS WITH EXPERIMENTAL PERITONITIS

Treatment of inflammatory and septic conditions is a serious problem due to the existing antibiotic resistance. It is necessary to find new treatments using biological and physical factors that affect the course of inflammatory reactions in chronic processes. It is important to understand the mechanisms of interaction of light photons with cellular acceptors, which provide reactivity and resistance.

The aim – is to evaluate the low-intensity light effect of the red range spectrum ($\lambda = 630-660$ nm) on the course of the inflammatory process in experimental animals with LPS-induced peritonitis. Animals were divided into 3 groups: A – intact animals; B – animals with peritonitis induced by intraperitoneal administration of LPS; C – animals with LPS-induced peritonitis after repeated exposure to red light. Irradiation of the abdominal wall was performed with LED matrices Korobov A. – Korobov V. "Barva-Flex/24FM", which emit in the red region of the spectrum. Methods of light microscopy (study of the barrier function in oxygen-independent phagocytosis of neutrophils, estimation of the lymphocytotoxicity degree in the Terasaki test) and spectrophotometry (determination of the concentration of circulating immune complexes) were used.

In animals after induction of peritonitis (group B) was observed inhibition of phagocytosis, which manifested itself in reduced adhesion and endocytosis of antigens by neutrophils compared with intact animals. The use of light exposure of the red range spectrum (group C) significantly activated phagocytic cells and reduced the degree of lymphocytotoxicity and the concentration of circulating immune complexes at different stages of the inflammatory process. Thus, the action of red light contributed to the normalization of immunoresistance in animals, thereby reducing antigenic load by activating infiltration and exudation stages of the inflammatory process and induction of regenerative processes after repeated irradiation at the end of the experiment.

Keywords: inflammation, low-intensity radiation, phagocytosis, cytotoxicity.

УДК 616.831-073.97

DOI 10.17724/1728_2748.2020.82.42-47

Л. Березовчук, канд. біол. наук, М. Макарчук, д-р біол. наук
Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна

ВПЛИВ ФОТОСТИМУЛЯЦІЇ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЛЮДИНИ

У дослідженні встановлено, що під час застосування проби з фотостимуляцією, як за наявності феномена відтворення ритму світлових миготінь, так і за його відсутності, мозок проявляє виражену реакцію, що підтверджується значними змінами сумарної потужності біоелектричного сигналу в півкулях головного мозку (ГМ). За відсутності реакції засвоєння ритму світлових миготінь у обстежуваних у більшості випадків спостерігається зниження сумарної потужності сигналу в півкулях ГМ. За наявності реакції засвоєння ритму світлових миготінь, коли на ЕЕГ візуально спостерігаються коливання, що збігаються із частотою стимулу, сумарна потужність сигналу в півкулях ГМ може підвищуватись і знижуватись. Найбільше підвищення потужності сигналу окремих ритмів під час фотостимуляції не завжди спостерігається на частоті стимуляції. Результати дослідження дають підстави припустити, що феномен відтворення мозком ритму світлових миготінь, який спостерігається на ЕЕГ під час фотостимуляції, та зменшення чи збільшення сумарної потужності біоелектричного сигналу в півкулях ГМ, є різними фізіологічними явищами. Це може означати, що відсутність реакції засвоєння ритму світлових миготінь під час фотостимуляції є більш фізіологічною відповіддю мозку на подразник, ніж наявність такої реакції. Такий висновок дає підстави вважати, що наявність засвоєння ритму світлових миготінь на будь-якій із частот під час проведення проби з фотостимуляцією, а тим більше, наявність другої та третьої гармонік, є показником зниження функціонального стану ГМ або проявом певної патології мозку. Указаний підхід до оцінювання проби з фотостимуляцією корелює з результатами проби "з відкриванням очей", яка також застосовується для визначення реактивності ГМ людини.

Ключові слова: електроенцефалограма, фотостимуляція, сумарна потужність біоелектричного сигналу, функціональний стан мозку.

Вступ. Фотостимуляція є однією із загальноприйнятих функціональних проб, яку застосовують для визначення реактивності головного мозку людини. Із цієї метою обстежуваним із закритими очима пред'являють спалахи світла високої інтенсивності (0,3 Дж) з різною частотою [1–4]. За наявності або відсутності реакції засвоєння ритму світлових миготінь роблять висновок про нормальну, знижену або підвищену реактивність головного мозку. У цьому разі не всі результати фотостимуляції та їхнє оцінювання є зрозумілими.

Так, у більшості обстежуваних за проведення фотостимуляції феномен засвоєння ритму світлових миготінь відсутній. У деяких обстежуваних при такому подразненні зорового аналізатора і навіть закритих очей (як вимагають умови проведення проби з фотостимуляцією) може спостерігатися запаморочення, нудота і навіть надмірне подразнення структур ГМ, що може призвести до епілептичного нападу у людей із наявністю чи схильністю до епілепсії. Водночас, наприклад, у людей, які страждають на печінкову енцефалопатію, засвоєння ритму світлових миготінь спостерігається на високій частоті стимуляції (9 Гц) [5, 6], не дивлячись на виражені загальні фізіологічні зміни в організмі, пов'язані з цирозом печінки.

Таким чином, відсутність кореляції між загальним функціональним станом організму людини та проявом реактивності його ГМ за проведення фотостимуляції стало приводом для детальнішого вивчення впливу фотостимуляції на функціональний стан ГМ людини та правильності його оцінки [7, 8].

Метою роботи було виявлення особливостей впливу фотостимуляції на функціональний стан ГМ людини та закономірностей реагування мозку на дію світлового подразника.

Об'єкт та методи дослідження. Було обстежено 81 пацієнт (52 чоловіків та 29 жінок) віком від 20 до 70 років (середній вік 41 рік). Усім обстежуваним запис ЕЕГ за допомогою 16-канального електроенцефалографа "NeuroCom standart" (XAI-Медика, Україна), відповідно до міжнародної системи запису "10-20". Під час дослідження пацієнти перебували в темному екранованому приміщенні у сидячому положенні із закритими очима. Обстежуваним проводили запис фонові активності впродовж 1 хв та фотостимуляцію із частотою світлових спалахів 3, 6, 9, 12 і 15 Гц. У

10 пацієнтів, які мали вкрай протилежні результати – повну відсутність феномена засвоєння ритму світлових миготінь (5 обстежуваних), та феномен засвоєння ритму світлових миготінь на всіх частотах (5 обстежуваних), було детально проаналізовано зміни сумарної потужності біоелектричного сигналу: $F2(\text{бета}+\text{альфа}+\text{тета}+\text{дельта}) + F4(\text{бета}+\dots) + F8(\text{бета}+\dots) + T4(\text{бета}+\dots) + T6(\text{бета}+\dots) + C4(\text{бета}+\dots) + R4(\text{бета}+\dots) + O2(\text{бета}+\dots)$ правої та лівої півкулі ГМ, а також зміни сумарної потужності кожного з ритмів: бета($F2+F4+F8+T4+T6+C4+P4+O2$), альфа($F2+\dots+O2$), тета($F2+\dots+O2$), дельта($F2+\dots+O2$) у правій та лівій півкулях ГМ на всіх частотах стимуляції. Час фотостимуляції на кожній із частот становив 7,5 с, міжстимуляційний інтервал також становив 7,5 с. Епоха аналізу 7,5 с. Інтегральні показники: сумарна потужність сигналу всієї півкулі та сумарна потужність кожного з ритмів правої і лівої півкулі ГМ, були використані з метою визначення функціонального стану ГМ як цілісної структури.

Результати та їх обговорення. Результати проведеного дослідження свідчать про те, що у більшості обстежуваних при проведенні проби з фотостимуляцією феномен відтворення ритму світлових миготінь або реакція засвоєння ритму світлових миготінь відсутня. Із загальної кількості обстежуваних (81 особа) реакція засвоєння ритму світлових миготінь була відсутня у 44 осіб (54 %). У 5 обстежуваних (6 %) спостерігалось засвоєння ритму світлових миготінь на всіх частотах, у 12 обстежуваних (15 %) відбувалося засвоєння ритму світлових миготінь на двох частотах і у 20 обстежуваних (25 %) спостерігалось засвоєння ритму на одній із частот.

У 10 обстежуваних, які складали дві групи: 5 осіб із відсутністю феномена засвоєння ритму світлових миготінь і 5 осіб із наявністю феномена засвоєння ритму світлових миготінь на всіх частотах, проведено аналіз змін сумарних потужностей біоелектричного сигналу правої та лівої півкулі ГМ, та аналіз змін сумарних потужностей кожного з ритмів правої та лівої півкулі ГМ на всіх частотах стимуляції. Результати проведеного аналізу такі.

1) У групі обстежуваних із відсутністю феномена засвоєння ритму світлових миготінь при проведенні фотостимуляції в більшості випадків спостерігалось зниження сумарної потужності біоелектричного сиг-

налу у правій та лівій півкулях ГМ. На рис. 1 зображено епізод проби з фотостимуляцією на частотах 3 Гц та 6 Гц у обстежуваного С.

З табл. 1 видно, що в обстежуваного С за проведення проби з фотостимуляцією на всіх частотах стимуляції спостерігається зниження сумарної потужності біоелектричного сигналу у правій та лівій півкулях ГМ. І тільки в одному випадку, на частоті стимуляції 15 Гц, спостерігається збільшення сумарної потужнос-

ті біоелектричного сигналу у правій півкулі ГМ. Зменшення сумарної потужності біоелектричного сигналу при проведенні фотостимуляції спостерігається і у інших 4 обстежуваних цієї групи. Із 50 можливих результатів (5 обстежуваних, 5 стимулів, 2 півкулі) тільки у 7 випадках у обстежуваних спостерігалось підвищення сумарної потужності сигналу то в лівій, то в правій півкулях ГМ на різних частотах стимуляції.

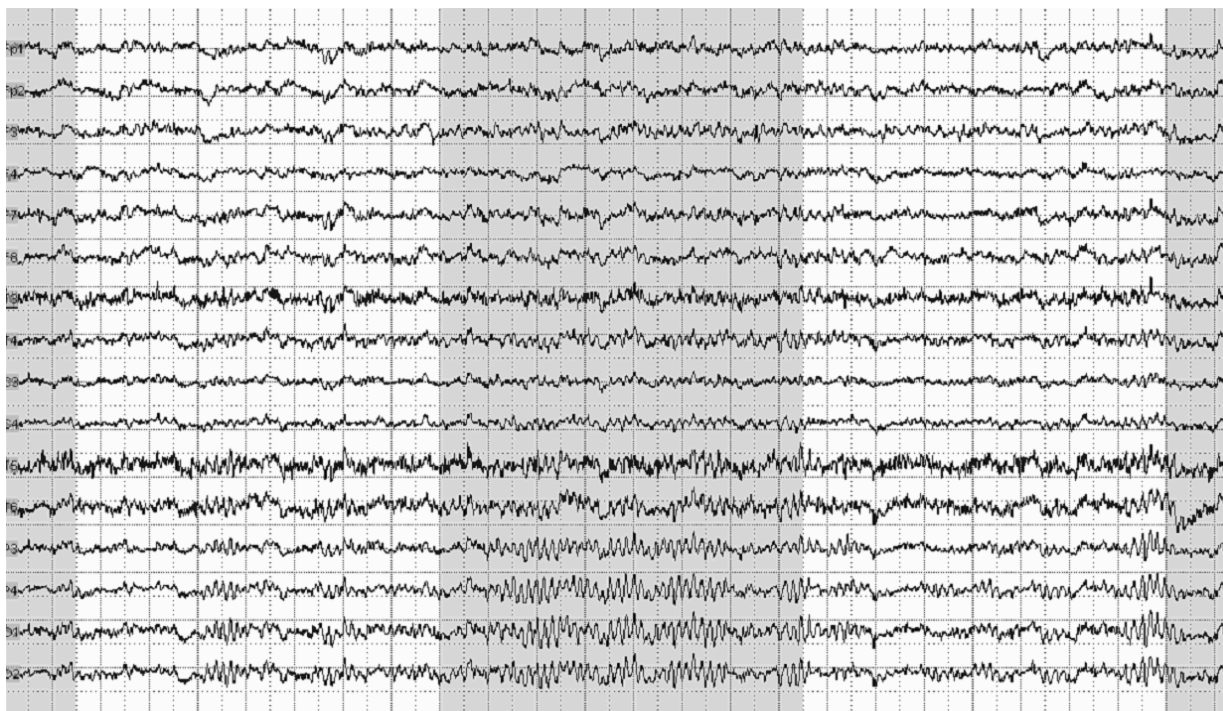


Рис. 1. Обстежуваний С, 52 роки. Епізод фотостимуляції частотами 3 Гц та 6 Гц. Засвоєння ритму відсутнє

Примітка: світлі проміжки запису ЕЕГ відповідають періодам стимуляції світлом частотою 3 Гц та 6 Гц.

Таблиця 1. Зміни сумарної потужності сигналу правої та лівої півкуль ГМ і сумарної потужності кожного з ритмів правої та лівої півкуль ГМ під час фотостимуляції частотами 3 Гц, 6, 9, 12 та 15 Гц у обстежуваного С

Частота стимулу	Σ потужність сигналу всієї півкулі, мкВ ²		Σ потужність β-ритму всієї півкулі, мкВ ²		Σ потужність α-ритму всієї півкулі, мкВ ²		Σ потужність θ-ритму всієї півкулі, мкВ ²		Σ потужність Δ-ритму всієї півкулі, мкВ ²	
	S	D	S	D	S	D	S	D	S	D
Фон	7688	6570	703	523	2129	2474	644	635	4201	2927
3 Гц	4547 (0,59)	4449 (0,67)	715 (1,02)	446 (0,85)	1008 (0,47)	1066 (0,43)	541 (0,84)	556 (0,87)	2271 (0,54)	2365 (0,81)
6 Гц	3541 (0,46)	3940 (0,59)	653 (0,93)	479 (0,91)	664 (0,31)	807 (0,32)	546 (0,85)	508 (0,80)	1665 (0,39)	2097 (0,72)
9 Гц	5120 (0,67)	5707 (0,86)	788 (1,12)	518 (0,99)	2153 (1,01)	2353 (0,95)	667 (1,04)	640 (1,0)	2139 (0,57)	2179 (0,74)
12 Гц	5449 (0,71)	5115 (0,78)	683 (0,97)	490 (0,93)	1703 (0,79)	1786 (0,72)	508 (0,78)	401 (0,63)	2590 (0,61)	2201 (0,75)
15 Гц	6880 (0,89)	7662 (1,17)	816 (1,16)	574 (1,10)	2725 (1,28)	3044 (1,23)	852 (1,32)	811 (1,27)	2474 (0,58)	3221 (1,1)

Примітки: S – ліва півкуля, D – права півкуля. Значення в дужках – відсоток, який становить потужність біоелектричного сигналу під час фотостимуляції щодо фонового значення. Значення, виділені жирним шрифтом – значення найбільшого зниження потужності сигналу на кожній із частот стимуляції.

Зазначимо, що сумарна потужність біоелектричного сигналу в півкулях під дією фотостимуляції може знижуватись у 2, 3 і навіть у 4 рази. Це свідчить про те, що мозок людини, навіть при закритих очах, відповідає вираженою реакцією на такий подразник, як спалахи світла інтенсивністю 0,3 Дж.

В обстежуваних із відсутністю феномена засвоєння ритму світлових миготінь зміни сумарної потужності біоелектричного сигналу кожного з ритмів у правій та лівій півкулях ГМ були такі. У обстежуваного С при фотостимуляції частотою 9, 12 та 15 Гц найбільше зниження потужності біоелектричного сигналу спостерігав-

лося в діапазоні дельта-ритму, при фотостимуляції частотою 3 та 6 Гц – найбільше зниження потужності біоелектричного сигналу було в діапазоні альфа-ритму. Така ж тенденція реагування на фотостимуляцію спостерігалася і в інших 4 обстежуваних цієї групи. Це дає нам підстави вважати, що при формуванні загальної реакції мозку на фотостимуляцію у людей із відсутністю феномена засвоєння ритму світлових миготінь головну роль відіграють низькочастотні ритми, а саме, дельта-ритм. Періодично, на перше місце виходить альфа-ритм.

2) У групі обстежуваних із наявністю феномена засвоєння ритму світлових миготінь на всіх частотах, змі-

ни сумарної потужності основних ритмів у правій та лівій півкулях ГМ були іншими. У двох обстежуваних спостерігалася загальна тенденція до підвищення сумарної потужності біоелектричного сигналу в півкулях ГМ. У двох обстежуваних сумарна потужність біоелектричного сигналу і збільшувалась, і зменшувалась. У одного обстежуваного спостерігалася виражене зниження сумарної потужності біоелектричного сигналу в півкулях ГМ на всіх частотах стимуляції. У цьому разі сумарна потужність біоелектричного сигналу в півкулях ГМ у такої групи обстежуваних під дією фотостимуляції підвищувалась або знижувалась у кілька разів (від 2 до 3,8).

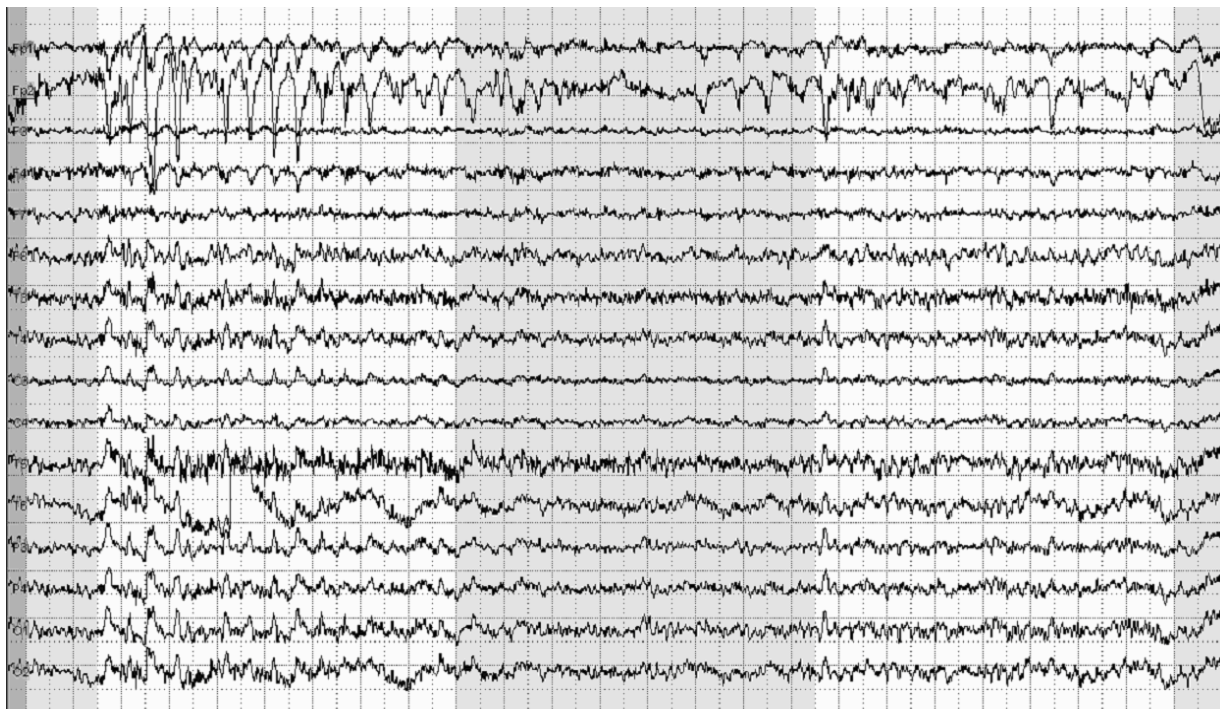


Рис. 2. Обстежувана К, 36 років. Епізод фотостимуляції частотами 3 та 6 Гц. Засвоєння ритму спостерігається на всіх частотах

Примітки такі самі, як на рис. 1.

Таблиця 2. Зміни сумарної потужності сигналу правої та лівої півкуль головного мозку та сумарної потужності кожного з ритмів правої та лівої півкуль у обстежуваній К при фотостимуляції

Частота стимулу	Σ потужність сигналу всієї півкулі, мкВ ²		Σ потужність β-ритму всієї півкулі, мкВ ²		Σ потужність α-ритму всієї півкулі, мкВ ²		Σ потужність Θ-ритму всієї півкулі, мкВ ²		Σ потужність Δ-ритму всієї півкулі, мкВ ²	
	S	D	S	D	S	D	S	D	S	D
Фон	4876	4639	1113	1204	617	892	732	742	2399	1791
3 Гц	7343 (1,5)	7546 (1,6)	2829 (2,5)	2696 (2,2)	1083 (1,7)	1475 (1,6)	1696 (2,3)	1449 (1,9)	2725 (1,1)	1870 (1,0)
6 Гц	10044 (2,1)	11607 (2,5)	2982 (2,6)	3030 (2,5)	1972 (3,1)	3715 (4,1)	2423 (3,3)	2275 (3,0)	2654 (1,1)	2575 (1,4)
9 Гц	9589 (2,5)	12165 (2,6)	3535 (3,1)	3850 (3,2)	3641 (5,9)	5136 (5,7)	830 (1,1)	1248 (1,7)	1570 (0,65)	1918 (1,1)
12 Гц	10649 (2,1)	10072 (2,1)	3256 (2,9)	3067 (2,5)	4184 (6,7)	3599 (4,0)	1754 (2,3)	1675 (2,2)	1444 (0,6)	1718 (0,95)
15 Гц	6922 (1,5)	7099 (1,5)	3195 (2,8)	2642 (2,2)	932 (1,5)	1298 (1,4)	498 (0,68)	654 (0,88)	2288 (0,95)	2389 (1,3)

Примітки такі самі, як у табл. 1.

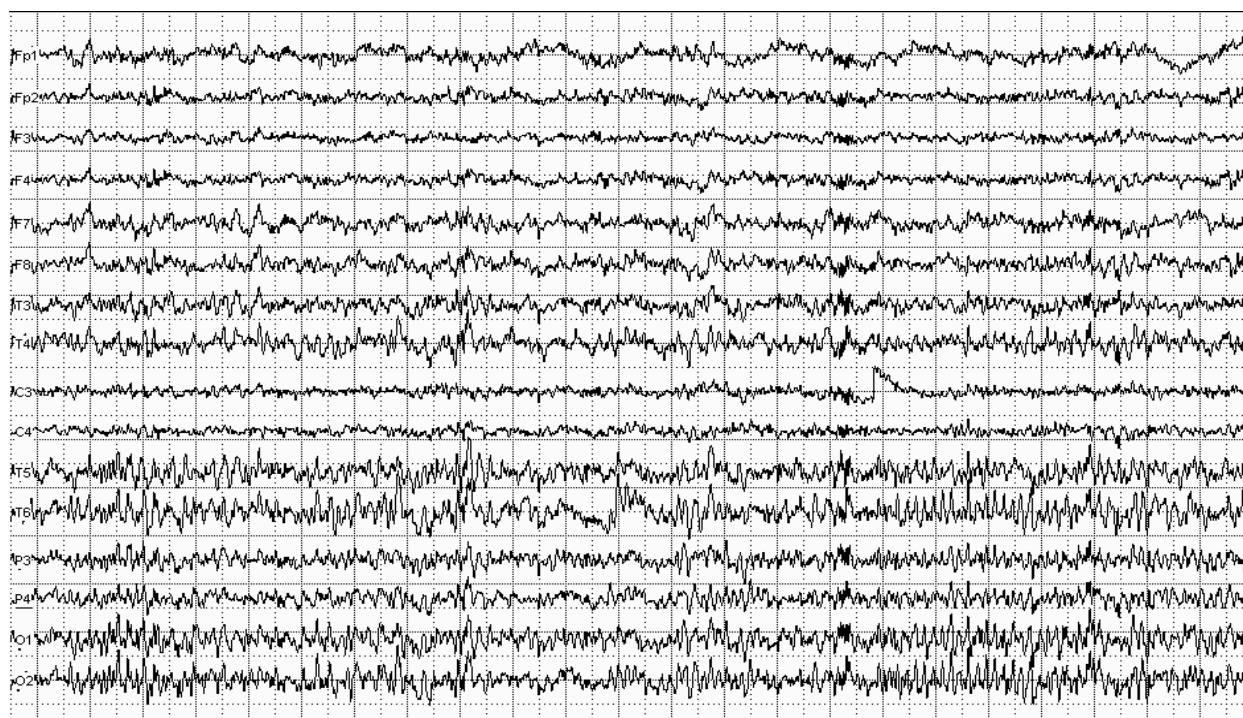


Рис. 3. Обстежувана А. Епізод фотостимуляції на частотах 3 та 6 Гц.
Засвоєння ритму спостерігається на всіх частотах

Таблиця 3. Зміни сумарної потужності сигналу правої та лівої півкулі головного мозку і сумарної потужності сигналу кожного з ритмів правої та лівої півкулі головного мозку обстежуваної А при фотостимуляції

Частота стимулу	Σ потужність сигналу всієї півкулі, мкВ ²		Σ потужність β-ритму всієї півкулі, мкВ ²		Σ потужність α-ритму всієї півкулі, мкВ ²		Σ потужність Θ-ритму всієї півкулі, мкВ ²		Σ потужність Δ-ритму всієї півкулі, мкВ ²	
	D	S	D	S	D	S	D	S	D	S
Фон	7165	8221	1087	1308	2616	3970	1210	1355	2247	1566
3 Гц	8035 (1,12)	7561 (0,92)	1569 (1,44)	1197 (0,92)	1706 (0,65)	1535 (0,38)	730 (0,60)	1103 (0,81)	3501 (1,49)	3715 (2,37)
6 Гц	8035 (1,12)	9491 (1,15)	1350 (1,24)	1743 (1,33)	1556 (0,59)	2221 (0,56)	3155 (2,6)	3348 (2,47)	1962 (0,87)	2169 (1,38)
9 Гц	8304 (1,15)	9367 (1,14)	1725 (1,59)	2340 (1,79)	2605 (0,99)	3237 (0,82)	1356 (1,12)	2089 (1,54)	2514 (1,12)	1690 (1,08)
12 Гц	8137 (1,13)	8364 (1,02)	1597 (1,47)	1644 (1,26)	2438 (0,93)	3053 (0,77)	895 (0,73)	1258 (0,19)	3197 (1,42)	2396 (1,51)
15 Гц	8053 (1,12)	9155 (1,11)	2068 (1,89)	1952 (1,49)	2021 (0,77)	1817 (0,46)	2181 (1,8)	2860 (2,11)	1774 (0,34)	2517 (1,61)

Примітки такі самі, як у табл. 1.

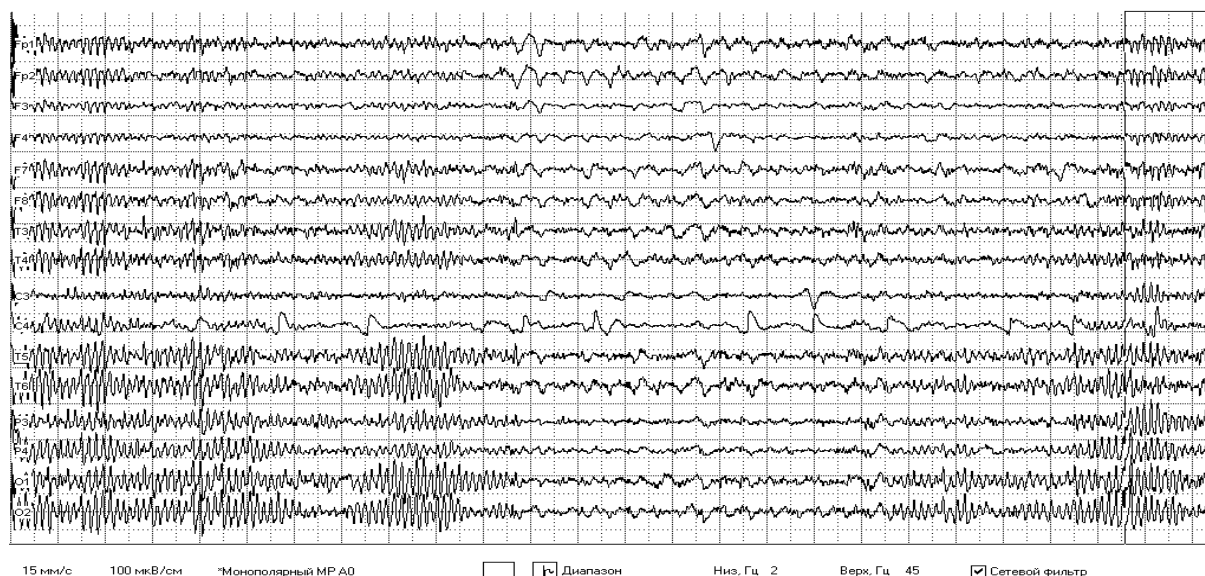


Рис. 4. Обстежувана В, 55 років. Епізод фотостимуляції на частоті 3 Гц. Засвоєння ритму спостерігається на всіх частотах

Таблиця 4. Зміни сумарної потужності сигналу правої та лівої півкуль головного мозку і сумарної потужності сигналу кожного з ритмів правої та лівої півкуль головного мозку обстежуваної В при фотостимуляції

Частота стимулу	Σ потужність сигналу всієї півкулі, мкВ ²		Σ потужність β-ритму всієї півкулі, мкВ ²		Σ потужність α-ритму всієї півкулі, мкВ ²		Σ потужність θ-ритму всієї півкулі, мкВ ²		Σ потужність Δ-ритму всієї півкулі, мкВ ²	
	D	S	D	S	D	S	D	S	D	S
Фон	5590	11184	963	767	3517	3441	411	458	686	888
3 Гц	2998 (0,54)	4261 (0,38)	358 (0,37)	329 (0,42)	616 (0,17)	453 (0,13)	760 (1,85)	1039 (2,27)	1480 (2,15)	2429 (2,75)
6 Гц	2681 (0,48)	3029 (0,27)	698 (0,72)	433 (0,57)	734 (0,21)	410 (0,12)	713 (1,73)	977 (2,13)	528 (0,76)	1198 (1,39)
9 Гц	4377 (0,78)	4826 (0,43)	480 (0,49)	956 (1,24)	2029 (0,57)	2381 (0,69)	380 (0,92)	434 (0,94)	487 (0,71)	1143 (1,18)
12 Гц	3089 (0,55)	4480 (0,40)	780 (0,81)	501 (0,65)	1353 (0,38)	2341 (0,68)	393 (0,95)	543 (1,19)	550 (0,8)	1077 (1,22)
15 Гц	3533 (0,63)	2899 (0,26)	1153 (1,19)	912 (1,19)	884 (0,25)	832 (0,24)	329 (0,8)	381 (0,83)	329 (0,48)	762 (0,31)

Примітки такі самі, як у табл. 1.

Приклади ЕЕГ обстежуваних із наявністю феномена засвоєнням ритму світлових миготінь зображено на рис. 2, рис. 3, рис. 4. Аналіз змін сумарних потужностей основних ритмів ЕЕГ під час проведення фотостимуляції представлено в табл. 2, табл. 3, табл. 4.

Результати аналізу змін сумарної потужності **кожного з ритмів** правої та лівої півкуль ГМ у групі з наявністю феномена засвоєння ритму світлових миготінь на всіх частотах такі.

У обстежуваних із загальною тенденцією до збільшення сумарної потужності окремих ритмів під час фотостимуляції найбільше підвищення потужності сигналу спостерігалось в діапазоні альфа- і бета-ритмів і відповідало частотам стимуляції: 9, 12 і 15 Гц (табл. 2). На частотах стимуляції 3 та 6 Гц найбільше підвищення потужності сигналу спостерігалось також у діапазоні бета- і альфа-ритмів відповідно, що не збігалось з частотою стимуляції (табл. 2).

У обстежуваного з наявністю і збільшення, і зменшення сумарної потужності окремих ритмів біоелектричного сигналу під час фотостимуляції найбільше підвищення сигналу спостерігалось на частотах 3 та 6 Гц і відповідало частоті стимуляції (табл. 3). На частотах стимуляції 9, 12 та 15 Гц найбільше підвищення потужності біоелектричного сигналу було на частотах бета-, дельта- і тета-ритмів відповідно, що не збігалось із частотою стимуляції (табл. 3).

У обстежуваного із загальною тенденцією до зниження сумарної потужності окремих ритмів біоелектричного сигналу під час фотостимуляції найбільше підвищення сумарної потужності ритмів спостерігалось на частотах 3, 6 та 15 Гц і збігалось із частотою стимуляції (табл. 4). На частотах стимуляції 9 та 12 Гц найбільше підвищення сумарної потужності ритмів спостерігалось на частотах бета-ритму у лівій півкулі ГМ та на частотах тета- і дельта-ритмів у лівій півкулі ГМ мозку і не відповідало частоті стимуляції.

Таким чином, результати проведеного аналізу свідчать про те, що між відтворенням ГМ частоти світлових миготінь і підвищенням, і зниженням потужності як сумарного біоелектричного сигналу, так і потужності сигналу окремих ритмів, не існує чіткої залежності [8].

Висновки. Підсумовуючи результати проведеного дослідження, доходимо висновків:

- під час проведення фотостимуляції і за наявності, і за відсутності реакції засвоєння ритму світлових миготінь мозок людини проявляє виражену реакцію, що підтверджується значними змінами сумарної потужності сигналу в півкулях ГМ;

- за відсутності реакції засвоєння ритму світлових миготінь у обстежуваних в більшості випадків спостерігається зниження сумарної потужності сигналу в півкулях ГМ;

- за наявності реакції засвоєння ритму світлових миготінь, коли на ЕЕГ візуально спостерігаються коливання, які відповідають частоті стимулу, сумарна потужність сигналу в півкулях може і підвищуватись, і знижуватись;

- найбільше підвищення потужності сигналу окремих ритмів під час фотостимуляції не завжди спостерігається на частоті стимуляції.

Указані дані дають підстави висловити припущення: відтворення мозком частоти світлових спалахів, що візуально спостерігається на ЕЕГ, та підвищення або зниження потужності сигналу окремих ритмів при фотостимуляції – це різні фізіологічні явища.

І, враховуючи той факт, що у більшості людей за фотостимуляції засвоєння ритму світлових миготінь відсутнє (54 % загальної кількості обстежуваних), можна припустити, що відсутність реакції засвоєння ритму світлових миготінь під час фотостимуляції є більш фізіологічною реакцією мозку, ніж її наявність.

Логічним буде такий висновок: наявність засвоєння ритму під час фотостимуляції на будь-якій із частот, а тим більше, наявність другої та третьої гармонік, є показником загального зниження функціональних можливостей ГМ чи проявом певної патології (слабкості) мозку.

Цей висновок, на наш погляд, має найважливіше значення, оскільки приводить до необхідності перегляду оцінювання результатів проби з фотостимуляцією. На сьогодні наявність реакції засвоєння ритму за фотостимуляції розцінюється як нормальна фізіологічна реакція мозку на подразнення. Однак результати проведеного дослідження свідчать про те, що сама по собі фотостимуляція є потужним, не фізіологічним (не адекватним) подразником, вплив якого нормальний мозок намагається нейтралізувати, або, іншими словами, блокувати. Тому, вочевидь, нормальною реактивністю мозку за фотостимуляції треба вважати зниження потужності сумарного сигналу в півкулях і відсутність реакції засвоєння ритму світлових миготінь. А наявність реакції засвоєння ритму світлових миготінь на будь-якій із частот, і особливо наявність других та третіх гармонік, слід вважати проявом патологічного стану головного мозку, який не здатний нейтралізувати зовнішній подразник. Такий підхід до оцінювання результатів проби з фотостимуляцією пояснює наявність реакції засво-

ення ритму на високій частоті (9 Гц), наприклад, у хворих на цироз печінки з ознаками печінкової енцефалопатії [6]. Також стає зрозумілим і той факт, що фотостимуляція як потужний подразник може викликати надмірне подразнення як стовбурових, так і нестовбурових структур мозку і навіть провокувати великий епілептичний напад у людей із наявністю чи схильністю до епілепсії. Крім того, за такого підходу до оцінювання результатів фотостимуляції простежується пряма кореляція між результатами проби з "фотостимуляцією" та проби "з відкриванням очей", що також застосовуються для визначення реактивності головного мозку людини. Зазначимо, що такий підхід до оцінювання проби з фотостимуляцією відкриває простір для пошуку кореляцій між частотою засвоєння ритму світлових миготінь у обстежуваного і певними патологічними станами і процесами в організмі, що призводять до зниження компенсаторних можливостей ГМ аж до їх повного зривання.

Список використаних джерел

1. Данилова Н. Н. Функциональное состояние: механизмы и диагностика / Н. Н. Данилова. – М.: Медицина, 1982. – 432 с.
2. Зенков Л. Р. Функциональная диагностика нервных болезней / Л. Р. Зенков, М. А. Ронкин. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 104 с.
3. Петренко Е. Г. Влияние фотостимуляции разного цвета на рабочую электроэнцефалограмму и эффективность движения человека. / Е. Г. Петренко, Э. Г. Заркешев // Журн. Высш. нервн. деят. – 1998. – Т. 39. – С. 746–748.
4. Проблемы и перспективы методических подходов к анализу состояния здоровья / С. Д. Корчиков, И. П. Кратина, Ю. Н. Мечетный, С. И. Найденев // Тезисы докл. III Междунар. науч.-практ. конференции. – Луганск, 2009. – С. 43–45.
5. Березовчук Л. В. Дослідження реактивності головного мозку залежно від типу фонові електроенцефалограми людини / Л. В. Березовчук // Журн. Клінічна хірургія. – 1998. № 8. – С. 39–40.
6. Березовчук Л. В. Особливості альфа-ритму електроенцефалограми хворих на цироз печінки / Л. В. Березовчук, М. В. Костиленко, О. Г. Котенко // Журн. Клінічна хірургія. – 1998. – № 9. – С. 19–20.

Л. Березовчук, канд. биол. наук, Н. Макачук, д-р биол. наук
Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, Киев, Украина

ВЛИЯНИЕ ФОТОСТИМУЛЯЦИИ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА

В исследовании было установлено, что при применении пробы с фотостимуляцией, как при наличии феномена воспроизведения ритма световых миганий, так и при его отсутствии мозг проявляет выраженный реакцию, что подтверждается значительными изменениями суммарной мощности биоэлектрического сигнала в полушариях головного мозга (ГМ). При отсутствии реакции усвоения ритма световых миганий у обследуемых в большинстве случаев наблюдается снижение суммарной мощности сигнала в полушариях ГМ. При наличии реакции усвоения ритма световых миганий, когда на ЭЭГ визуально наблюдаются колебания, совпадающие с частотой стимула, суммарная мощность сигнала в полушариях может как повышаться, так и снижаться. При этом наибольшее повышение мощности сигнала отдельных ритмов при фотостимуляции не всегда наблюдается на частоте стимуляции. Результаты исследования дают основания предположить, что феномен воспроизведения мозгом ритма световых миганий, который наблюдается на ЭЭГ во время фотостимуляции, и уменьшение или увеличение суммарной мощности биоэлектрического сигнала в полушариях ГМ, являются различными физиологическими явлениями. Это может означать, что отсутствие реакции усвоения ритма световых миганий при фотостимуляции – это более физиологический ответ мозга на раздражитель, чем наличие такой реакции. Указанный вывод дает основания считать, что наличие усвоения ритма световых миганий на любой из частот при проведении пробы с фотостимуляцией, а тем более, наличие второй и третьей гармоник, является показателем снижения функционального состояния ГМ или проявлением определенной патологии мозга. Такой подход к оценке пробы с фотостимуляцией коррелирует с результатами пробы "с открыванием глаз", которая также применяется для определения реактивности головного мозга человека.

Ключевые слова: электроэнцефалограмма, фотостимуляция, суммарная мощность биоэлектрического сигнала, функциональное состояние мозга.

L. Berezovchuk, PhD, N. Makarchuk, Dr Sci.
Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

INFLUENCE OF PHOTOSTIMULATION ON THE FUNCTIONAL STATE OF THE HUMAN BRAIN

The study found that during the test with photostimulation, both in the presence of the phenomenon of reproduction of the rhythm of light flicker, and in its absence, the brain shows a pronounced reaction, as evidenced by significant changes in total bioelectric signal power in the cerebral hemispheres (CH). In the absence of the reaction of assimilation of the rhythm of light flicker in the subjects in most cases there is a decrease in the total signal strength in the CH. In the presence of a reaction of assimilation of the rhythm of light flicker, when the EEG visually observes oscillations that coincide with the frequency of the stimulus, the total signal strength in the hemispheres can both increase and decrease. At the same time, the largest increase in signal strength of individual rhythms during photostimulation is not always observed at the stimulation frequency. The results of the study suggest that the phenomenon of brain reproduction of the rhythm of light flicker observed on the EEG during photostimulation, and a decrease or increase in the total power of the bioelectric signal in the CH, are different physiological phenomena. This may mean that the absence of a response to the assimilation of the rhythm of light flicker during photostimulation is a more physiological response of the brain to the stimulus than the presence of such a reaction. This conclusion gives reason to believe that the presence of assimilation of the rhythm of light flicker at any of the frequencies during the test with photostimulation, and even more so, the presence of the 2nd and 3rd harmonics, is a manifestation of brain pathology. This approach to the evaluation of the sample with photostimulation correlates with the results of the test "with the eye open", which is also used to determine the reactivity of the human brain by exposure to the visual analyzer.

Keywords: electroencephalogram, photostimulation, total capacity of bioelectrical signal.

7. Photic stimulation during electroencephalography: Efficacy and safety in an unselected cohort of patients referred to UK neurophysiology departments / W. Kimberley, S. Michael, R. Kandler et al. // Seizure Vol. 34, January. – 2016. – P. 29–34.

8. Чернявских С. Д. Влияние функциональных нагрузок на показатели ЭЭГ / С. Д. Чернявских, О. А. Горбунова // Научный результат. Физиология. – 2014. – Т. 1. – Вып. № (1)35.

Reference

1. Danilova N.N. Functional state: mechanisms and diagnostics / NN Danilova. M.: Medicine, 1982; 432.
2. Zenkov L.R., Ronkon M.A. Functional diagnostics of nervous diseases. – M.: MEDpress-inform, 2004; 104.
3. Petrenko E.G., Zarkeshev E.G. Influence of photostimulation of different colors on working electroencephalogram and the efficiency of human movement. Journal. Higher nerve active 1998; 39: 746-748.
4. Korzhikov S.D., Kratinova I.P., Mechetny Yu.N., Naydenov S.I. Problems and prospects of methodological approaches to the analysis of health status. Theses of reports. III International Scientific and Practical Conference. Lugansk 2009; 43-45.
5. Berezovchuk L.V. The pre-development of the reactivity of the brain is fallen into the background type of electroencephalograms of people. Journal. Klinichna surgery. 98; 8: 39-40.
6. Berezovchuk L.V., Kostilev M.V., Kotenko O.G. Features of the alpha rhythm of electroencephalograms with liver cirrhosis. Journal. Klinichna surgery. 1998; 9: 19-20.
7. Kimberley W., Michael S, Kandler R., Sarah L., Catherine P. Photic stimulation during electroencephalography: Efficacy and safety in an unselected cohort of patients referred to UK neurophysiology departments. Seizure. 2016; 34: 29-34.
8. Chernyavskikh S.D., Gorbunova O.A. Influence of functional loads on EEG indicators. Scientific result. Physiology. 2014; 1 (1)35.

Надійшла до редколегії 7.09.2020
Отримано виправлений варіант 7.10.2020
Підписано до друку 7.10.2020

Received in the editorial 7.09.2020
Received a revised version on 7.10.2020
Signed in the press on 7.10.2020

УДК 593.121

DOI 10.17724/1728_2748.2020.82.48-52

М. Пацюк, канд. біол. наук
Житомирський державний університет імені Івана Франка, Житомир, Україна**АМОЕВОЗОА Luhe, 1913 У ВОДОЙМАХ ВІННИЦЬКОЇ ОБЛАСТІ**

У водоймах Вінницької області нами ідентифіковано 12 видів голих амеб. Це такі види: *Saccamoeba stagnicola* Page, 1974, *Saccamoeba* sp., *Thecamoeba striata* (Penard, 1890) Schaeffer, 1926, *Stenamoeba stenopodia* (Page, 1969) Smirnov et al., 2007, *Mayorella cantabrigiensis* Page, 1983, *Mayorella* sp., *Korotnevella diskophora* Smirnov, 1999, *Vexillifera* sp., *Acanthamoeba* sp. (1), *Cochliopodium* sp., *Vahlkampfia* sp. (1), *Vahlkampfia* sp. (2). Два види голих амеб (*Vahlkampfia* sp. (1), *Vahlkampfia* sp. (2)) належать до гетеролобозних із групи *Discoba* Simpson in Hampl et al., 2009. За частотою трапляння найпоширенішими виявились амеби *Vahlkampfia* sp. (2), *Vahlkampfia* sp. (1); найменш поширеними – *Acanthamoeba* sp. (1), *M. cantabrigiensis*, *S. stagnicola*, *Saccamoeba* sp., *Vexillifera* sp., *Mayorella* sp., *K. diskophora*; середнє положення за частотою трапляння займають види *Cochliopodium* sp., *T. striata*, *S. stenopodia*. Видові списки голих амеб у водоймах Вінницької області об'єднуються у два комплекси. У перший комплекс (болота) потрапила амеба *Vahlkampfia* sp. (1), у другий (річки та заплави водойми) – *S. stagnicola*, *Saccamoeba* sp., *T. striata*, *S. stenopodia*, *M. cantabrigiensis*, *Mayorella* sp., *K. diskophora*, *Vexillifera* sp., *Acanthamoeba* sp. (1), *Cochliopodium* sp., *Vahlkampfia* sp. (1), *Vahlkampfia* sp. (2). На формування видових комплексів голих амеб у водоймах Вінницької області впливають температура води водойм, активна реакція водного середовища, вміст розчинених у воді кисню й органічних речовин (за перманганатною окиснюваністю). Виявлені нами види належать до 7 морфотипів голих амеб: еруптивного, моноподіального, стріатного, язикоподібного, майорельного, дактилоподіального, акантоподіального, лінзоподібного.

Ключові слова: голі амеби, морфотипи, водойми, комплекси видів, Вінницька область.

Вступ. Прісні водойми мають комплекс гідрофізичних і гідрохімічних факторів, які впливають на життєдіяльність і функціонування гідробіонтів. До таких умов належать температура, прозорість, швидкість течії, кислотність, вміст розчинених у воді кисню й органічних речовин тощо. Відомо, що водні організми по-різному реагують на дію цих факторів. Наприклад, твариноподібним протистам (голим і черепашковим амебам, гетеротрофним джгутиконосцям, інфузоріям, сонцевикам) притаманні швидка реакція на щонайменші зміни навколишнього середовища [1–9; 11; 15–23]. Нами постійно проводяться дослідження видового складу голих амеб та особливостей їх поширення у водоймах і ґрунтах України, що є основним для біоіндикаційних робіт із використанням цих протистів. У попередніх наших дослідженнях з'ясовано особливості поширення голих амеб у водоймах Житомирської [15–16], Київської [5], Рівненської [6], Львівської [8], Закарпатської [9], Сумської [21] та інших областей України та встановлено, що на їх розвиток впливають абіотичні фактори водного середовища (температура, концентрація розчиненого у воді кисню й органічних речовин). Такі дані щодо голих амеб фауни водойм Вінницької області відсутні.

Матеріал і методи досліджень. Збирання матеріалу проводили в 2016–2018 рр. у різних типах водойм Вінницької області. Усього досліджено й проаналізовано 103 проби. Проби (воду та скаламучені донні відкладення) відбирали вручну у скляні посудини місткістю до 500 мл і доставляли до лабораторії. Амеб виділяли з проб, в які входили верхній шар донного ґрунту і невелика кількість придонної води.

Розмноження амеб здійснювали в чашках Петрі з неживим агар-агаром за методикою Пейджа (1991) [14].

Сучасні методи не дозволяють отримати дані щодо чисельності амеб, тому ми аналізували частоту трапляння амеб у водоймах Вінницької області. Частоту трапляння видів визначали як відношення кількості проб, у яких ідентифікований вид, до загальної кількості проаналізованих проб.

За відбору проб визначали температуру водойм ртутним водним термометром, активну реакцію водного середовища (pH) за допомогою лабораторного рН-метра 150-М, концентрацію розчиненого у воді кисню й органічних речовин (за перманганатною окисністю) за загальноприйнятими методиками [10].

Для порівняння фауністичних списків використано індекс Чекановського – С'єренсена, побудову денд-

рограми та визначення її стабільності за допомогою Bootstrap-аналізу проводили з використанням програми PAST 1.18 [13].

Результати та їх обговорення. У результаті досліджень нами ідентифіковано 12 видів голих амеб, які належать до трьох різних груп (*Tubulinea* Smirnov et al., 2005, *Discosea* Cavalier-Smith et al., 2004, *Discoba* Simpson in Hampl et al., 2009) [12]. З виявлених нами амеб 10 видів належать до груп *Tubulinea* та *Discosea*, які відносяться у свою чергу до Амоевозоа Luhe, 1913. Дві амеби належать до гетеролобозних амеб із групи *Discoba*. Нижче наведено систему амеб.

Amoebozoa Luhe, 1913**Phylum Tubulinea Smirnov et al., 2005**

Order Euamoebida Lepsy, 1960

Family Hartmannellidae (Volkonsky, 1931) Page, 1974

Genus *Saccamoeba* Frenzel, 1892*Saccamoeba stagnicola* Page, 1974*Saccamoeba* sp.**Phylum Discosea Cavalier-Smith et al., 2004**

Class Flabellinia Smirnov et al., 2005

Order Thecamoebida Schaeffer, 1926

Family Thecamoebidae Schaeffer, 1926

Genus *Thecamoeba* Fromentel, 1874*Thecamoeba striata* (Penard, 1890) Schaeffer, 1926Genus *Stenamoeba* Smirnov et al., 2007*Stenamoeba stenopodia* (Page, 1969) Smirnov et al., 2007

Order Dermamoebida Cavalier-Smith, 2004

Family Mayorellidae Schaeffer, 1926

Genus *Mayorella* Schaeffer, 1926*Mayorella cantabrigiensis* Page, 1983*Mayorella* sp.

Order Dactylopodida Smirnov et al., 2005

Family Paramoebidae Poche, 1913

Genus *Korotnevella* Page, 1981*Korotnevella diskophora* Smirnov, 1999

Family Vexilliferidae Page, 1987

Genus *Vexillifera* Schaeffer, 1926*Vexillifera* sp.

Class Centramoebida Cavalier-Smith et al., 2016

Order Acanthopodida Page, 1976

Family Acanthamoebidae Sawyer and Griffin, 1975

Genus *Acanthamoeba* Volkonsky, 1931*Acanthamoeba* sp. (1)

Order Himatismenida Page, 1987

Family Cochliopodiidae De Saedeleer, 1934
Genus *Cochliopodium* Hertwig et Lesser, 1874
Cochliopodium sp.

Discoba Simpson in Hampl et al., 2009

Class Heterolobosea Page et Blanton, 1985

Family Vahlkampfiidae Jollos, 1917

Genus *Vahlkampfia* Chatton et Lalung-Bonnaire, 1912

Vahlkampfia sp. (1)

Vahlkampfia sp. (2)

Найбільша кількість видів характерна для групи Discosea (8 видів, що складає 67 % усіх ідентифікова-

них нами видів), найменша – для груп Tubulinea та Discoba (по два види кожна).

За частотою трапляння найпоширенішими виявились амеби *Vahlkampfia* sp. (2) (51 %), *Vahlkampfia* sp. (1) (50 %), найменш поширеними – *Acanthamoeba* sp. (1) (20 %), *M. cantabrigiensis* (17 %), *S. stagnicola* (13 %), *Saccamoeba* sp. (12 %), *Vexillifera* sp. (12 %), *Mayorella* sp. (10 %), *K. diskophora* (8 %), середнє положення за частотою трапляння займають види *Cochliopodium* sp. (36 %), *T. striata* (33 %), *S. stenopodia* (30 %) (рис. 1).

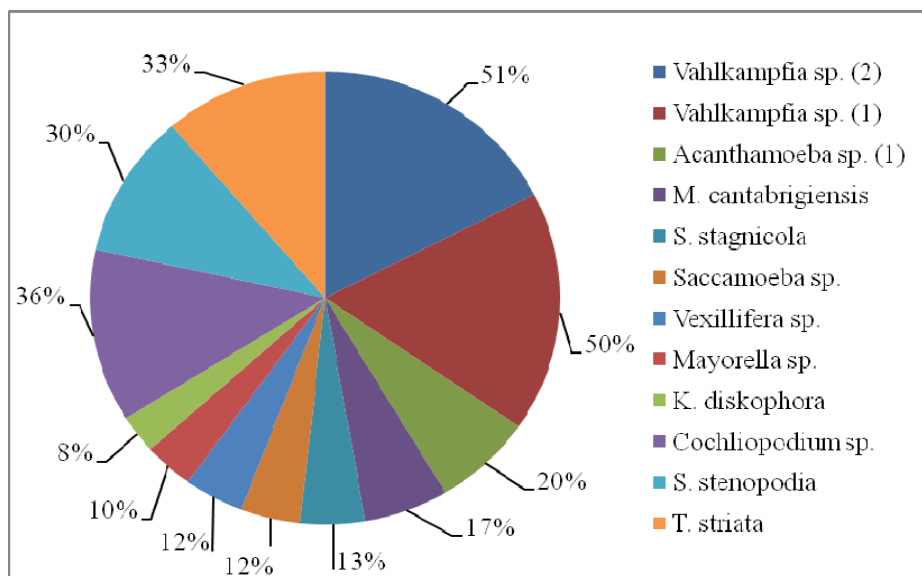


Рис. 1. Частота трапляння голих амеб у водоймах Вінницької області

Найбільшу кількість видів виявлено в заплавній водоймі біля с. Лемешівка Калинівського району (6 видів), найменшу – в болоті біля м. Іллінці та в заплавній водоймі поблизу с. Ульянов Хмельницького

району (по одному виду в кожній водоймі). У річці біля м. Жмеринка та в р. Спивода біля с. Ульянов Хмельницького району ідентифіковано по 4 види амеб, у р. Шпиківка – 3 види амеб (табл. 1).

Таблиця 1. Розподіл голих амеб у водоймах Вінницької області
("+" – вид є, "-" – виду немає)

№ п/п	Види голих амеб	Біотопи					
		Заплавна водойма поблизу с. Лемешівка	Річка біля м. Жмеринка	Річка Шпиківка	Болото біля м. Іллінці	Заплавна водойма біля с. Ульянов Хмельницького району	Річка Спивода біля с. Ульянов Хмельницького району
1.	<i>Saccamoeba stagnicola</i> Page, 1974	-	+	-	-	-	-
2.	<i>Saccamoeba</i> sp.	+	-	-	-	-	-
3.	<i>Thecamoeba striata</i> (Penard, 1890) Schaeffer, 1926	+	+	-	-	-	-
4.	<i>Stenamoeba stenopodia</i> (Page, 1969) Smirnov et al., 2007	-	-	+	-	+	-
5.	<i>Mayorella cantabrigiensis</i> Page, 1983	-	-	-	-	-	+
6.	<i>Mayorella</i> sp.	+	-	-	-	-	-
7.	<i>Korotnevelia diskophora</i> Smirnov, 1999	-	-	-	-	-	+
8.	<i>Vexillifera</i> sp.	+	-	-	-	-	-
9.	<i>Acanthamoeba</i> sp. (1)	-	+	-	-	-	-
10.	<i>Cochliopodium</i> sp.	-	-	+	-	-	+
11.	<i>Vahlkampfia</i> sp. (1)	+	-	+	+	-	-
12.	<i>Vahlkampfia</i> sp. (2)	+	+	-	-	-	+
Усього		6	4	3	1	1	4

Таблиця 2. Діапазони толерантності різних видів голих амеб до основних абіотичних факторів водного середовища (Patsyuk, 2013)

№ п/п	Вид	Температура, °С	Вміст розчиненого у воді кисню, мг/л	Вміст розчинених у воді органічних сполук, мг O ₂ /л
1.	<i>S. stagnicola</i>	–	4,52–17,21	2,43–30,52
2.	<i>Saccamoeba</i> sp.(1)	–	1,37–18,32	5,57–38,03
3.	<i>K. stella</i>	3–26	4,50–31,94	9,03–50,01
4.	<i>Korotnevelia</i> sp.(2)	–	1,37–11,05	6,00–48,50
5.	<i>Vexillifera</i> sp.	–	3,05–18,04	1,32–50,01
6.	<i>Cochliopodium</i> sp.(1)	3–26	3,05–17,84	2,17–50,21
7.	<i>V. lata</i>	3–26	2,35–30,05	2,84–50,01
8.	<i>Ripella</i> sp.	–	5,28–31,94	4,21–56,50
9.	<i>M. cantabrigiensis</i>	4–26	3,05–17,84	5,60–50,01
10.	<i>Mayorella</i> sp.(1)	–	4,35–31,94	3,25–28,53
11.	<i>T. striata</i>	3–26	3,05–28,02	2,17–50,01
12.	<i>S. stenopodia</i>	–	4,85–15,32	2,54–37,12
13.	<i>Flamella</i> sp.	–	3,04–18,04	7,81–50,38
14.	<i>Vahlkampfia</i> sp.(1)	3–26	2,35–24,02	2,17–50,01
15.	<i>Vahlkampfia</i> sp.(2)	–	2,35–24,02	3,15–38,03

Таблиця 3. Гідрофізичні та гідрохімічні показники досліджуваних водойм Вінницької області

№ п/п	Досліджувані водойми	Температура, °С	Вміст розчиненого у воді кисню, мг/л	Вміст розчинених у воді органічних сполук, мг O ₂ /л
1.	Заплавна водойма поблизу с. Лемешівка	12	9,61	25,34
2.	Річка біля м. Жмеринка	14	10,35	28,42
3.	Річка Шпиківка	20	10,95	22,11
4.	Болото біля м. Іллінці	12	7,48	14,11
5.	Заплавна водойма біля с. Ульянів Хмільницького району	16	10,13	19,13
6.	Річка Спивода біля с. Ульянів Хмільницького району	20	12,12	24,13

Як зазначалося вище, за відбору проб ми визначали гідрофізичні й гідрохімічні параметри досліджуваних водойм (табл. 3).

У попередніх наших дослідженнях нами встановлено діапазони толерантності голих амеб до абіотичних факторів водного середовища (табл. 2) [17]. Більшість з ідентифікованих нами амеб витримують характерні для цих протистів значення абіотичних чинників водного

середовища. Це такі види: *S. stagnicola*, *Saccamoeba* sp., *T. striata*, *S. stenopodia*, *M. cantabrigiensis*, *Mayorella* sp., *Vexillifera* sp., *Cochliopodium* sp., *Vahlkampfia* sp. (1), *Vahlkampfia* sp. (2).

За результатами кластерного аналізу видові списки голих амеб у водоймах Вінницької області об'єднуються у два комплекси (надійність обох кластерів за результатами Bootstrap-аналізу складає 100 % і 85 %) (рис. 2).

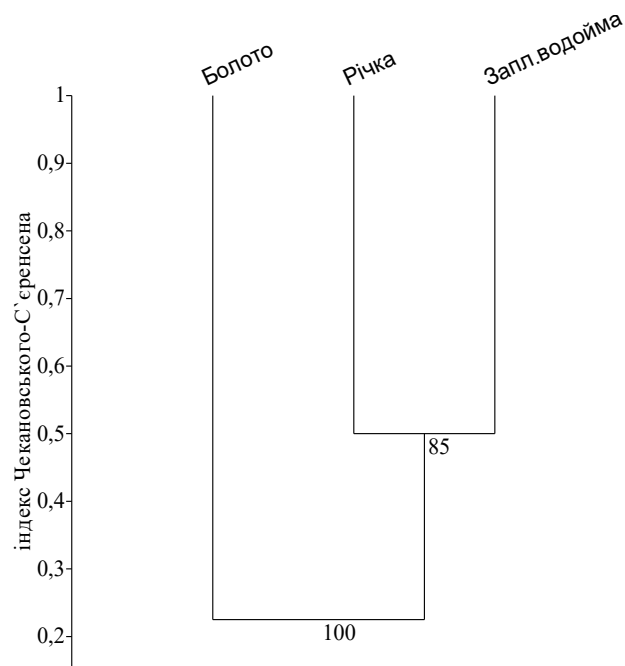


Рис. 2. Подібність видового складу голих амеб за індексом Чекановського – С'єренсена (у вузлах дендрограми вірогідність кластерів у % при 1000 перестановок)

У перший комплекс потрапила амеба, яка надає перевагу болотним водам. Це *Vahlkampfia* sp. (1). Формування цього комплексу зумовлене більш низькою температурою води, низькою кислотністю води, низькими значеннями розчинених у воді кисню й органічних речовин за перманганатною окиснюваністю (12 °C; 6,2; 7,48 мг/л; 14,11 мг O₂/л відповідно). У другу групу потрапили амеби з річок і заплавлених водойм. Це такі види: *S. stagnicola*, *Saccamoeba* sp., *T. striata*, *S. stenopodia*, *M. cantabrigiensis*, *Mayorella* sp., *K. diskophora*, *Vexillifera* sp., *Acanthamoeba* sp. (1), *Cochliopodium* sp., *Vahlkampfia* sp. (1), *Vahlkampfia* sp. (2). Цей комплекс амеб формується за рахунок підвищеної температури водойм (від 12 °C до 20 °C), підвищеної кислотності водойм, яка близька до нейтральної (від 6,9 до 7,2), більшим вмістом розчинених у воді кисню (9,61–12,12 мг/л) й органічних речовин (19,13–28,42 мг O₂/л). Усі ідентифіковані нами амеби, крім *Vahlkampfia* sp. (1), трапляються лише в цьому видовому комплексі амеб.

Ідентифіковані нами амеби належать до еруптивного (*Vahlkampfia* sp. (1), *Vahlkampfia* sp. (2)), моноподіального (*S. stagnicola*, *Saccamoeba* sp.), стріатного (*T. striata*), язикоподібного (*S. stenopodia*), майорельного (*M. cantabrigiensis*, *Mayorella* sp.), дактилоподіального (*K. diskophora*, *Vexillifera* sp.), акантоподіального (*Acanthamoeba* sp. (1)) та лінзоподібного (*Cochliopodium* sp.) морфотипів.

Висновки. Отже, у водоймах Вінницької області нами виявлено 12 видів голих амеб. За частотою трапляння найпоширенішими виявились амеби *Vahlkampfia* sp. (2), *Vahlkampfia* sp. (1); найменш поширеними – *Acanthamoeba* sp. (1), *M. cantabrigiensis*, *S. stagnicola*, *Saccamoeba* sp., *Vexillifera* sp., *Mayorella* sp., *K. diskophora*; середнє положення за частотою трапляння займають види *Cochliopodium* sp., *T. striata*, *S. stenopodia*. Найбільшу кількість видів виявлено в річках (9 видів), найменшу – в болотах (1 вид), у заплавлених водоймах знайдено 7 видів амеб. На формування списків голих амеб у водоймах Вінницької області впливають гідрофізичні і гідрохімічні умови середовища. Видовий комплекс амеб річок і заплавлених водойм визначається найбільшою концентрацією розчинених у воді кисню й органічних речовин і найбільшою температурою. Видовий склад голих амеб у болотах пов'язаний із більш низьким вмістом кисню та розчинених у воді органічних речовин і більш низькою температурою. Болотні води на досліджуваній території у природному стані характеризуються в цілому як слабкокислі та з низьким вмістом органічних речовин, що підтверджується невисокою концентрацією перманганатної окиснюваності, порівняно з річками та заплавленими водоймами. Невелика кількість ідентифікованих нами видів і досліджених водойм можуть впливати на вказаний розподіл і таким чином мати випадковий характер. Знайдені нами види належать до 7 морфотипів голих амеб.

Список використаних джерел

- Алпатова О. М. Основні екологічні групи черепашкових амеб (Testacealobosia; Silicofilosea) Українського Полісся / О. М. Алпатова // Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. – 2014. – 1126. – С. 79–85.
- Константиненко Л. А. Сезонна динаміка щільності поселення круговийчастих інфузорій (Ciliophora, Peritrichia) р. Уж / Л. А. Константиненко, Г. М. Міхеєва // Наукові записки Тернопільського національного педагогічного університету ім. Володимира Гнатюка. Серія: Біологія. – 2017. – № 3 (70). – С. 154–158.
- Пацюк М. К. Голі лобозні амеби (Lobosea, Gymnamoebia) деяких водойм околиць м. Радомишль / М. К. Пацюк // Наукові записки

Тернопільського Національного педагогічного університету імені Володимира Гнатюка. Серія: Біологія. Спец. вип. : Гідроекологія. – 2010. – 2 (43). – С. 390–395.

4. Пацюк М. К. Сезонні зміни у видовому комплексі голих амеб у р. Кам'янка (м. Житомир) / М. К. Пацюк // Вісник Запорізького національного університету. Біологічні науки. – 2014. – 2. – С. 98–107.

5. Пацюк М. К. Голі амеби фауни Київського Полісся / М. К. Пацюк // Наукові записки Тернопільського Національного педагогічного університету ім. Володимира Гнатюка. Серія: Біологія. – 2014. – 2 (59). – С. 49–52.

6. Пацюк М. К. Голі амеби фауни Рівненської області // М. К. Пацюк // Природа Західного Полісся та прилеглих територій : зб. наук. пр. / за заг. ред. Ф. В. Зузука. – Луцьк : Східноєвроп. нац. ун-т ім. Лесі Українки. – 2015. – 12. – С. 154–157.

7. Пацюк М. К. Просторовий розподіл голих амеб у донному ґрунті стоячої водойми поблизу м. Дніпро (Україна) / М. К. Пацюк // Природа Західного Полісся та прилеглих територій : зб. наук. пр. / за заг. ред. Ф. В. Зузука. – Луцьк : Східноєвроп. нац. ун-т ім. Лесі Українки. – 2017. – 7 (356). – С. 128–133.

8. Пацюк М. Видовий склад і поширення голих амеб (Tubulinea, Discosea, Heterolobosea) у водоймах Львівської області / М. К. Пацюк // Вісник Львівського ун-ту. Серія біологічна. – 2018. – 79. – С. 141–149.

9. Пацюк М. Прісноводні голі амеби (Tubulinea, Discosea, Heterolobosea) Закарпатської області та прилеглих територій (Україна) / М. К. Пацюк, О. Уваєва // Науковий вісник Східноєвропейського національного університету імені Лесі Українки. Серія: Біологічні науки. – 2019. – 3 (387). – С. 109–115.

10. Строганов Н. С. Практическое руководство по гидрохимии / Н. С. Строганов, Н. С. Бузинова. – М.: Изд-во Моск. ун-та, 1980. – 196 с.

11. Шевчук С. Ю. Трофічна структура та екологічні групи гетеротрофних джгутикових річки Случ / С. Ю. Шевчук, М. О. Омельчук, Л. В. Петрук // Біологічні дослідження – 2019: зб. наук. пр. – Житомир: "Полісся", 2019. – С. 382–383.

12. Adl S. M. The Revised Classification of Eukaryotes // S. M. Adl, A. G. B. Simpson, C. E. Lane et al. // Journal of Eukaryotic Microbiology. – 2019. – 59 (5). – P. 429–493.

13. Hammer Ø. PAST: Palaeontological statistics software package for education and data analysis / Ø. Hammer, D.A.T. Harper, P.D. Ryan // Palaeontol. electronica. – 2001. – Vol. 4, Iss. 1, Art. 4. – P. 1–9.

14. Page F. C. Nackte Rhizopoda und Heliozoa (Protozoenfauna Band 2) / F. C. Page, F. J. Siemmensma. – Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York. – 1991. – P. 3–170.

15. Patsyuk M. K. New Gymnamoebae species (Gymnamoebia) in the fauna of Ukraine / M. K. Patsyuk // Vestnik zoologii. – 2012. – 46 (2). – P. 105–111.

16. Patsyuk M. K. Biotopic distribution of naked amoebas (Protista) in Ukrainian Polissya area // M. K. Patsyuk, I. V. Dovgal // Vestnik zoologii. – 2012. – 46 (4). – P. 355–360.

17. Patsyuk M. K. Tolerance of Naked Amoebas (Protista) to the Abiotic Factors / M. K. Patsyuk // Nature Montenegrina, Podgorica. – 2013. – 12(2). – P. 319–323.

18. Patsyuk M. K. Species of naked amoeba (Protista) new for the fauna of Ukraine / M. K. Patsyuk // Vestnik zoologii. – 2015. – 49 (2). – P. 451–456.

19. Patsyuk M. K. New Finds of Naked Amoebae (Protista) in Water Reservoirs of Ukraine / M. K. Patsyuk // Vestnik Zoologii. – 2016. – 50 (4). – P. 291–300.

20. Patsyuk M. K. Seasonal changes in the species composition of naked amoebas (Amoebina) of the Teterev river (the Town of Zhitomir) / M. K. Patsyuk // Hydrobiological Journal. – 2016. – 52 (4). – P. 55–62.

21. Patsyuk M. K. Diversity and Distribution of Naked Amoebae in Water Bodies of Sumy Region (Ukraine) / M. K. Patsyuk, I. P. Onyshchuk // Vestnik Zoologii. – 2019. – 53 (3). – P. 177–186.

22. Patsyuk M. Changed species composition of naked amoebae in soils of forest-and-steppe zone of Ukraine / M. Patsyuk // Acta Biologica. – 2019. – P. 57–64.

23. Patsyuk M. Diversity of Naked Amoebae in Soils of Forest Areas of Zhytomyr Region (Ukraine) / M. Patsyuk // Zootaxa. – 2020. – P. 257–265.

24. Smirnov A. Amoebas, Lobose. Encyclopedia of Microbiology / A. Smirnov // M. Schaechter (ed.). Elsevier: Oxford. – 2008. – P. 558–577.

25. Smirnov A. A Revised Classification of Naked Lobose Amoebae (Amoebozoa: Lobosa) / A. Smirnov, E. Nassanova, E. Chao et al. // Protist. – 2011. – 162. – P. 545–570.

References

- Alpatova O. M. Osnovni ekologichni grupy' cherepashkovy'x ameb (Testacealobosia; Silicofilosea) Ukrayins'kogo Polissya. Visnyk Kharkivs'kogo nacional'nogo universytetu imeni V. N. Karazina. 2014;1126:79–85.
- Konstantynenko L. A., Mikheieva H. M. Sezonna dynamika shchilnosti poselennia kruhoviichastykh infuzorii (Ciliophora, Peritrichia) r. Uzh. Naukovy zapysky Ternopil'skoho natsionalnoho pedahohichnoho universytetu im. Volodymyra Hnatiuka. Seriya: Biolihiia. 2017;3(70):154–158.
- Patsiuk M. K. Holii lobozni amebi (Lobosea, Gymnamoebia) deiakykh vodoim okolyts m. Radomyshl. Naukovy zapysky Ternopil'skoho

Natsionalnoho pedahohichnoho universytetu imeni Volodymyra Hnatiuka. Seria: Bioloheia. Spets. vyp. : Hidroekoloheia. 2010;2 (43):390–395.

4. Patsiuk M. K. Sezonni zminy u vydovomu kompleksi hollykh ameb u r. Kamianka (m. Zhytomyr). Visnyk Zaporizkoho natsionalnoho universytetu. Bioloheichni nauky. 2014;2:98–107.

5. Patsiuk M. K. Holi ameby fauny Kyivskoho Polissia. Naukovi zapysky Ternopilskoho Natsionalnoho pedahohichnoho universytetu im. Volodymyra Hnatiuka. Seria: Bioloheia. 2014;2(59):49–52.

6. Patsiuk M. K. Holi ameby fauny Rivnenskoï oblasti. Pryroda Zakhidnoho Polissia ta prylyhlykh terytorii : zb.nauk.pr. za zah. red. F. V. Zuzuka. Luts'k : Skhidnoievrop. nats. un-t im. Lesi Ukrainky. 2015;12:154–157.

7. Patsiuk M. K. Prostorovyi rozpodil hollykh ameb u donnomu grunti stoiachoi vodoimyi poblyzu m. Dnipro (Ukraina). Pryroda Zakhidnoho Polissia ta prylyhlykh terytorii : zb.nauk.pr. za zah. red. F. V. Zuzuka. Luts'k : Skhidnoievrop. nats. un-t im. Lesi Ukrainky. 2017;7(356):128–133.

8. Patsiuk M. Vydovyi sklad i poshyrennia hollykh ameb (Tubulinea, Discosea, Heterolobosea) u vodoimakh Lvivskoi oblasti. Visnyk Lvivskoho un-tu. Seria bioloheichna. 2018;79:141–149.

9. Patsiuk M., Uvaieva O. Prsnovodni holi ameby (Tubulinea, Discosea, Heterolobosea) Zakarpatskoi oblasti ta prylyhlykh terytorii (Ukraina). Naukovyi visnyk Skhidnoievropetskoho natsionalnoho universytetu imeni Lesi Ukrainky. Seria: Bioloheichni nauky. 2019;3(387):109–115.

10. Strohanov N. S., Buzynova N. S. Prakticheskoe rukovodstvo po hydrokhymii. M.: Yzd-vo Mosk. un-ta. 1980:196.

11. Shevchuk S. Yu., Omelchuk M. O., Petruk L. V. Trofichna struktura ta ekoloheichni hrupy heterotrofnikh dzhhutykovykh richky Sluch. Bioloheichni doslidzhennia – 2019: Zbirnyk naukovykh prats – Zhytomyr: "Polissia". 2019:382–383.

12. Adl S. M., Simpson A. G. B., Lane C. E. et al. The Revised Classification of Eukaryotes. Journal of Eukaryotic Microbiology. 2019;59(5):429–493.

13. Hammer Ø., Harper D. A. T., Ryan P. D. PAST: Palaeontological statistics software package for education and data analysis. Palaeontol. electronica. 2001;4(1):1–9.

14. Page F. C., Siemensma F. J. Nackte Rhizopoda und Heliozoa (Protozoenfauna Band 2). Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York. 1991:3–170.

15. Patsyuk M. K. New Gymnamoebae species (Gymnamoebia) in the fauna of Ukraine. Vestnik zoologii. 2012;46(2):105–111.

16. Patsyuk M. K., Dovgal I. V. Biotopic distribution of naked amoebae (Protista) in Ukrainian Polissya area. Vestnik zoologii. 2012;46(4):355–360.

17. Patsyuk M. K. Tolerance of Naked Amoebas (Protista) to the Abiotic Factors. Nature Montenegro, Podgorica. 2013;12(2):319–323.

18. Patsyuk M. K. Species of naked amoeba (Protista) new for the fauna of Ukraine. Vestnik zoologii. 2015;49(2):451–456.

19. Patsyuk M. K. New Finds of Naked Amoebae (Protista) in Water Reservoirs of Ukraine. Vestnik Zoologii. 2016;50(4):291–300.

20. Patsyuk M. K. Seasonal changes in the species composition of naked amoebas (Amoebina) of the Teterev river (the Town of Zhitomir). Hydrobiological Journal. 2016;52(4):55–62.

21. Patsyuk M. K., Onyshchuk I. P. Diversity and Distribution of Naked Amoebae in Water Bodies of Sumy Region (Ukraine). Vestnik Zoologii. 2019;53(3):177–186.

22. Patsyuk M. Changed species composition of naked amoebae in soils of forest-and-steppe zone of Ukraine. Acta Biologica. 2019:57–64.

23. Patsyuk M. Diversity of Naked Amoebae in Soils of Forest Areas of Zhytomyr Region (Ukraine). Zootaxa. 2020;257–265.

24. Smirnov A. Amoebas, Lobose. Encyclopedia of Microbiology. M. Schaechter (ed.). Elsevier: Oxford. 2008:558–577.

25. Smirnov A., Chao E., Nasonova E. et al. A Revised Classification of Naked Lobose Amoebae (Amoebozoa: Lobosa). Protist. 2011;162:545–570.

Надійшла до редколегії 7.09.2020

Отримано виправлений варіант 7.10.2020

Підписано до друку 7.10.2020

Received in the editorial 7.09.2020

Received a revised version on 7.10.2020

Signed in the press on 7.10.2020

М. Пацюк, канд. биол. наук

Житомирский государственный университет имени Ивана Франко, Житомир, Украина

АМОЕВОЗОА Luhe, 1913 В ВОДОЁМАХ ВИННИЦКОЙ ОБЛАСТИ

В водоёмах Винницкой области нами идентифицировано 12 видов голых амёб. Это виды: *Saccamoeba stagnicola* Page, 1974, *Saccamoeba* sp., *Thecamoeba striata* (Penard, 1890) Schaeffer, 1926, *Stenamoeba stenopodia* (Page, 1969) Smirnov et al., 2007, *Mayorella cantabrigiensis* Page, 1983, *Mayorella* sp., *Korotnevela diskophora* Smirnov, 1999, *Vexillifera* sp., *Acanthamoeba* sp. (1), *Cochliopodium* sp., *Vahlkampfia* sp. (1), *Vahlkampfia* sp. (2). Два вида голых амёб (*Vahlkampfia* sp. (1), *Vahlkampfia* sp. (2)) принадлежат к гетеролобозным амёбам из группы *Discoba* Simpson in Hampl et al., 2009. По частоте встречаемости наиболее распространёнными оказались амёбы *Vahlkampfia* sp. (2), *Vahlkampfia* sp. (1), наименее распространёнными – *Acanthamoeba* sp. (1), *M. cantabrigiensis*, *S. stagnicola*, *Saccamoeba* sp., *Vexillifera* sp., *Mayorella* sp., *K. diskophora*, среднее положение по частоте встречаемости занимают виды *Cochliopodium* sp., *T. striata*, *S. stenopodia*. Видовые списки голых амёб в водоёмах Винницкой области объединяются в два комплекса. В первом комплексе (болота) оказалась амёба *Vahlkampfia* sp. (1), во втором (реки и пойменные водоёмы) – *S. stagnicola*, *Saccamoeba* sp., *T. striata*, *S. stenopodia*, *M. cantabrigiensis*, *Mayorella* sp., *K. diskophora*, *Vexillifera* sp., *Acanthamoeba* sp. (1), *Cochliopodium* sp., *Vahlkampfia* sp. (1), *Vahlkampfia* sp. (2). На формирование видовых комплексов голых амёб в водоёмах Винницкой области влияют температура воды, кислотность воды, содержание растворённых в воде кислорода и органических веществ (по перманганатной окисляемости). Найденные нами виды принадлежат к 7 морфотипам: эруптивному, моноподиальному, стрийному, языкообразному, майорелловому, дактилоподиальному, акантоподиальному, линзообразному.

Ключевые слова: голые амёбы, морфотипы, водоёмы, комплексы видов, Винницкая область.

M. Patsyuk, PhD

Zhytomyr Ivan Franko State University, Zhytomyr, Ukraine

АМОЕВОЗОА Luhe, 1913 IN THE WATER BODIES OF THE VINNYTSIA REGION

In the reservoirs of the Vinnytsia region, we have identified 12 species of naked amoebas. This species: *Saccamoeba stagnicola* Page, 1974, *Saccamoeba* sp., *Thecamoeba striata* (Penard, 1890) Schaeffer, 1926, *Stenamoeba stenopodia* (Page, 1969) Smirnov et al., 2007, *Mayorella cantabrigiensis* Page, 1983, *Mayorella* sp., *Korotnevela diskophora* Smirnov, 1999, *Vexillifera* sp., *Acanthamoeba* sp. (1), *Cochliopodium* sp., *Vahlkampfia* sp. (1), *Vahlkampfia* sp. (2). Two species of naked amoebae (*Vahlkampfia* sp. (1), *Vahlkampfia* sp. (2)) belong to heterolobosea amoeba from the group *Discoba* Simpson in Hampl et al., 2009. In terms of frequency of occurrence, the most common were the amoeba *Vahlkampfia* sp. (2), *Vahlkampfia* sp. (1), the least common are *Acanthamoeba* sp. (1), *M. cantabrigiensis*, *S. stagnicola*, *Saccamoeba* sp., *Vexillifera* sp., *Mayorella* sp., *K. diskophora*, the middle position on the frequency of occurrence is species of *Cochliopodium* sp., *T. striata*, *S. stenopodia*. The species lists of naked amoebas in the reservoirs of the Vinnytsia region are combined into two complexes. The first complex (swamps) contained the amoeba *Vahlkampfia* sp. (1), in the second (rivers and floodplain water bodies) – *S. stagnicola*, *Saccamoeba* sp., *T. striata*, *S. stenopodia*, *M. cantabrigiensis*, *Mayorella* sp., *K. diskophora*, *Vexillifera* sp., *Acanthamoeba* sp. (1), *Cochliopodium* sp., *Vahlkampfia* sp. (1), *Vahlkampfia* sp. (2). The formation of species complexes of naked amoebae in the water of Vinnytsia region affected by water temperature, water acidity, concentration of dissolved oxygen in the water and organic substances (permanganate oxidizability). The species found by us belong to 7 morphotypes: eruptive, monopodial, striate, lingulate, mayorellian, dactylopodial, acanthopodial, lens-like.

Keywords: naked amoebae, morphotypes, reservoirs, species complexes, Vinnytsia region.

УДК 579.253.4:582.282.23

DOI 10.17721/1728_2748.2020.82.53-58

Ю. Римар, студ.,
С. Рушковський, канд. біол. наук,
С. Демидов, д-р біол. наук
Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна,
Л. Великожон, пров. інж.
Інститут фізіології рослин і генетики НАН України, Київ, Україна,
О. Проніна, пров. інж.
Б. Моргун, канд. біол. наук,
Інститут клітинної біології та генетичної інженерії НАН України, Київ, Україна

ВТОРИННИЙ РІСТ У ДИХАЛЬНО-ДЕФІЦИТНОМУ ШТАМІ ДРІЖДЖІВ *SACCHAROMYCES CEREVISIAE* ВНАСЛІДОК ДЕЛЕЦІЇ ГЕНА *YKU70*

Відомо, що вагомими причинами розвитку злоякісних пухлин є дестабілізація ядерного геному та порушення функціонування мітохондрій. Виникнення вторинного росту на колоніях дріжджів (поява більш пристосованих до несприятливих умов клітинних субпопуляцій в умовах загибелі вихідної культури) використовують як модель початкових етапів канцерогенезу. Для вивчення особливостей формування адаптивного росту було створено репараційно-дефектний і дихально-дефіцитний штам дріжджів *Saccharomyces cerevisiae*. Як індуктор нестабільності ядерного геному застосовано термочутливу мутацію в гені *yku70* (при 37 °C викликає зупинку клітинного циклу внаслідок скорочення довжини теломерних ділянок хромосом). Пошкодження мітохондріальної ДНК *Δyku70* штаму призвело до його дихально-дефіцитного стану (петіт мутація).

Виділений петіт мутант *Δyku70* штаму культивували за оптимальної 28 °C та рестриктивної 37 °C температур, стан клітинної суспензії оцінювали за допомогою світлової та люмінесцентної мікроскопії, для визначення життєздатності клітин використовували аналіз росту мікроколоній. Проведено виділення клонів вторинного росту та аналіз їх властивостей методом серійних розведень. Для оцінювання стабільності дріжджового геному виділених клонів вторинного росту використано ПЦР-аналіз мікросателітних послідовностей YOR267C, SC8132X, SCPTS97.

При культивуванні петіт мутанта штаму *Δyku70* при рестриктивній температурі 37 °C на 7-му добу виявлено утворення життєздатних субпопуляцій, які можуть здолати зупинку клітинного циклу в G2/M фазі. Подальший аналіз виділених клонів вторинного росту показав, що вони відрізняються за виживаністю клітин при рестриктивній температурі, стійкістю до УФ випромінювання та здатністю до утворення вторинного росту на колоніях. За аналізу мікросателітних повторів у клонів вторинного росту не виявлено проявів нестабільності досліджуваних послідовностей.

Ключові слова: *Saccharomyces cerevisiae*, вторинний ріст, *YKU70*, мікросателітна нестабільність.

Вступ. Вторинний або адаптивний ріст, який спостерігається в мікроорганізмах за дії різноманітних стресових факторів, пов'язаний із появою більш пристосованих до несприятливих умов клітинних субпопуляцій в умовах загибелі вихідної культури [4, 25]. Генетична нестабільність, яка супроводжує це явище, має багато спільного з процесами, що супроводжують злоякісну трансформацію клітин ссавців. І широко використовується для вивчення канцерогенезу [14, 25].

Дріжджі *Saccharomyces cerevisiae* є модельним організмом, що застосовується у молекулярно-генетичних дослідженнях щодо мутацій у генах репараційних систем і порушеннях у функціонуванні їх продуктів, гомологів яких є антионкогенами ссавців [3, 15, 16]. Відомо, що вагомими причинами розвитку злоякісних пухлин є також порушення функціонування мітохондрій [21].

Раніше нами показано, що втрата клітинами лабораторних штамів мітохондріальної ДНК (мтДНК), які стають внаслідок цього дихально-дефіцитними, призводить до пригнічення вторинного росту у старіючих клітинних популяціях [27]. Відомо, що за дестабілізації ядерного геному, наприклад при мутаціях, які призводять до різкого скорочення теломерних ділянок хромосом, реєструється активне формування вторинного росту в штаммах з інтактною мітохондріальною ДНК [26]. Тому нами зроблено припущення, що дестабілізація геному в репараційно-дефектних штаммах може привести до появи вторинного росту у дихально-дефіцитних мутантів дріжджів. Для перевірки цього ми використовували петіт штами дріжджів, що несли мутацію *Δyku70*. Білки *YKU70/80* (Ku70/80 у ссавців) беруть участь у процесі репарації дволанцюгових розривів ДНК і в підтриманні довжин теломерів [5, 8].

У цій роботі досліджувався вплив делеції гена *yku70* та порушень у стані мтДНК на особливості формування і життєздатності клітин вторинного росту дріжджів. Крім того, проводили аналіз стану мікросателітних послідовностей, дестабілізація яких відбува-

ється у клітинах, що перебувають в умовах стресу [6, 7], і є одним із проявів дестабілізації геному за онкологічних захворювань людини [10].

Матеріали та методи

У роботі використовували гаплоїдні штами дріжджів *Saccharomyces cerevisiae* DLY1412 (генотип: *MATa yku70::HIS3 RAD5 ura3 ade2-1 his3-11,15 leu2-3,112 trp1-1 can1-100 GAL+ psi+ ssd1-d2*) [24] та Y300 (генотип: *MATa trp1-1 ura3-1 his3-11,15 leu2-3,112 ade2-1 can1-100*) [22]. Штам Y300 використовували як контрольний, обидва штами походять від поширеного лабораторного штаму W303. Петіт мутанти DLY1412p та Y300p було виділено завдяки обробці бромистим етидієм (10 мкг/мл) вихідного штаму з наступним відбором петіт мутантів за втратою здатності до росту на YPG середовищі (містить гліцерин як джерело вуглецю) [13]. Втрату мітохондріального геному визначали за зникненням мітохондріальних нуклеотидів при аналізі пофарбованих DAPI дріжджових клітин за допомогою люмінесцентної мікроскопії (мікроскоп Люмам-4).

Штами культивували за оптимальної (28 °C) і рестриктивної (37 °C) температур протягом 7 днів на повному агаризованому та рідкому поживних середовищах YPD. Для дослідження загибелі клітин у колонії та виділення клонів життєздатного вторинного росту на колоніях дріжджів, що культивувалися за температур 28 °C та 37 °C, використовували щільне поживне середовище з додаванням барвника трипанового блакитного в концентрації 10 мкМ, який накопичується в мертвих клітинах та у клітинах із пошкодженою клітинною оболонкою.

За допомогою методу серійних розведень та оцінювання росту мікроколоній порівнювали колонієутворюючу здатність клітин при 28 °C та 37 °C. Мікроколонії аналізували під світловим мікроскопом ML2 за збільшення х80 та х200. Аналіз стану клітинної суспензії проводився на першу, третю та сьому доби. Мікрофотографії були зроблені фотоапаратом Canon EOS 1000D. Для

обробки фотографій використовували програму FastStone Image Viewer (FastStone Soft). Аналіз розмірів клітин проводили за допомогою програми ImageJ (Media Cybernetics, Inc).

Відбір клонів вторинного росту здійснювали на сьому добу в колоніях, які росли при 37 °С. Вторинний ріст визначали за світлим забарвленням виростів на тлі темнobarвної вихідної колонії. Для відібраних клонів визначали фенотипові ознаки за здатністю до росту на селективних середовищах. Оцінювання активності репарації ДНК визначали за виживаністю клітин після опромінювання ультрафіолетом (лампа БУВ-15, 160 Дж/м²) методом 5-кратних серійних розведень [12]. Виживаність клітин клонів вторинного росту за рестриктивної температури визначали методом 5-кратних серійних розведень після добового культивування при 37 °С. Здатність до утворення вторинного росту визначали за появою виростів на колоніях після семидобового культивування при 37 °С.

Виділення, електрофоретичне розділення ДНК і ПЛР-аналіз мікросателітних послідовностей виконували згідно із традиційними методиками [11, 19]. Послідовності мікросателітів були проаналізовані завдяки Інтернет-ресурсу Primer-BLAST (NCBI). У роботі використовували три мікросателітних локуси: SC8132X, YOR267C і SCPTS7, які широко застосовують у молекулярно-генетичних дослідженнях на *S. cerevisiae*. [19]. Як референтний ген було задіяно *PDA1* [18]. Нуклеотидні послідовності локусів та їхня локалізація наведені в табл. 1, розміри ампліконів вказано для вихідного штаму W303. Для праймерів підібрано оптимальні програми ПЛР. Локуси SC8132X, SCPTS7, YOR267C, PDA1 були ампліфіковані за такою програмою: 94 °С – 4 хв; 94 °С – 30 с; 56 °С – 45 с; 72 °С – 30 с; повтор із кроку 2 – 28 разів; 72 °С – 10 хв; 22 °С – 1 хв. Отримані ПЛР-продукти аналізували за допомогою електрофорезу у 2% агарозному гелі.

Таблиця 1. Використані праймери для ампліфікації геномних послідовностей у штаммах *S. cerevisiae*

Локус	Повтор	Хромосома	Нуклеотидна послідовність праймеру	Розмір амплікону, п. н.	Посилання
SC8132X	(gaa) ₁₆	XVI	F: 5'-CTGCTCAACTTGTGATGGGTTTGG-3' R: 5'-CCTCGTTACTATCGTCTTCATCTTGC-3'	201	[19]
YOR267C	(caa) ₂₀	XV	F: 5'-GGTGACTCTAACGGCAGAGTGG-3' R: 5'-GGATCTACTTGCAGTATACGGG-3'	389	[19]
SCPTS7	(aat) ₃₃	XIII	F: 5'-AAAAGCGTAAGCAATGGGTGTAGAT-3' R: 5'-AAATGATGCCAATATTGAAAGGT-3'	285	[19]
PDA1		V	F: 5'-GGAATTTGCCCGTCGTGTT-3' R: 5'-GCGGCGGTACCCATACC-3'	58	[18]

Результати й обговорення. Отримані нами петіт мутанти *Дуки70* штаму DLY 1412 дріжджів дають змогу дослідити наслідки дестабілізації ядерного геному при пошкодженні мітохондріальної ДНК. У процесі культивування петітів штаму DLY1412 при 37 °С (рестриктивна температура) уже на першу добу на цитологічних препаратах спостерігали велику кількість мертвих клітин (77,60±2,36 %, $p<0,001$), порівняно з 28 °С (16,88±1,19 %, $p<0,001$), що узгоджується з літературними даними [14]. Оцінювання стану ядер клітин методом люмінесцентної мікроскопії свідчить про дестабілізацію ядерного геному в петіт мутанті *Дуки70* штаму вже на першу добу культивування при 37 °С. У суспензії переважають клітини, для яких характерні ядра з виросами, несиметричної форми, з ознаками руйнування та розповсюдження ядерного матеріалу по клітині. Також на цитологічних препаратах була зареєстрована зміна розмірів клітин петіт мутанта DLY1412р залежно від умов культивування. Середній розмір клітин, які культивували, при 28 °С становить 5,33±0,06 мкм, а при 37 °С – 6,93±0,20 мкм ($p<0,01$). Це свідчить про зупинку клітинного циклу, у суспензії при цьому масово реєструють типові групи з великих дочірніх і материнських клітин, які не розділяються і надалі гинуть. При подальшому культивуванні різниця в розмірах клітин не була статистично значущою, що свідчить про загибель субпопуляції гігантських клітин, які не змогли подолати зупинку клітинного циклу. На сьому добу в популяції

накопичуються неушкоджені клітини середнього розміру, які мають ядра типової морфології, що свідчить про появу субпопуляції клітин, які можуть здолати зупинку клітинного циклу.

Отримані цитологічні дані про зміну стану клітинної суспензії петіт мутанта DLY1412р у процесі культивування впродовж 7 діб було підтверджено завдяки оцінюванню життєздатності клітин методом серійних розведень (рис. 1). Так, на першу добу культивування при температурі 37 °С петіт мутанта DLY1412р відбувається значне зниження колонієутворюючої здатності клітин щодо батьківського *Дуки70* штаму, що погоджується з літературними даними про зниження виживаності петіт мутантів за підвищених температур [23]. На 7 добу здатність окремих субпопуляцій до виживання і формування колоній клітинами DLY1412р значно підвищується. Цікаво, що при цьому виживаність клітин петіт мутанта перевищує такий показник для батьківської культури, що відповідає літературним даним про позитивний вплив петіт мутації на ріст *cdc13-1* мутантів при рестриктивній температурі [1] (як і YKU70р, CDC13р бере участь у підтриманні довжини теломерів). Згідно з нашими спостереженнями, цей ефект не був стійким і його прояви коливалися залежно від повторюваності, що свідчить про залежність зростання виживаності клітин вторинного росту в рестриктивних умовах від генетичних подій, які призводять до його появи.

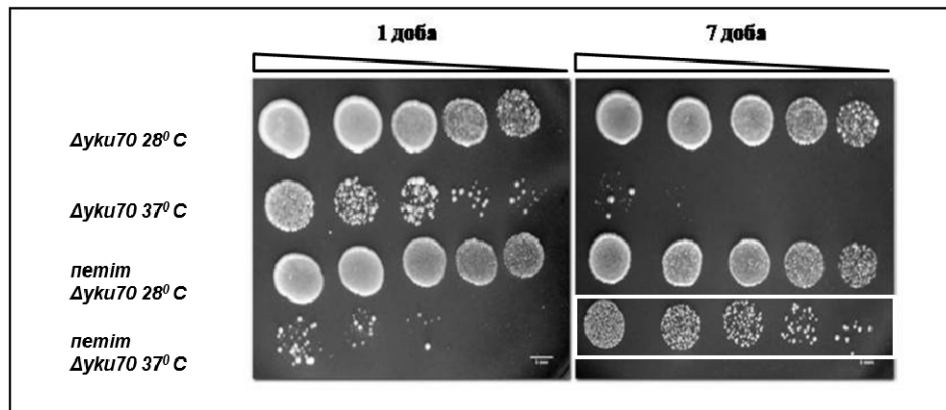


Рис. 1. Поява життєздатної субпопуляції клітин *Δuku70* петіт штаму на 7 добу культивування при 37 °С, 5-кратні серійні розведення клітинної суспензії

Для додаткового оцінювання дестабілізації ядерного геному при перебуванні клітин *Δuku70* петіт штаму в стресових умовах використовували ПЛР-аналіз розмірів мікросателітних послідовностей на першу добу культивування клітинних суспензій. Згідно з раніше наведеними даними цитологічних досліджень, під впливом *Δuku70* мутації відбувалася зупинка клітинного циклу та

дестабілізація ядерного геному у клітинах штаму. Розмір мікросателітних послідовностей залишався стабільним як при оптимальній, так і рестриктивній температурах (рис. 2), наведено на прикладі мікросателіта SC8132X) для контрольного Y300 та *Δuku70* DLY1412 штамів та їх петітів.

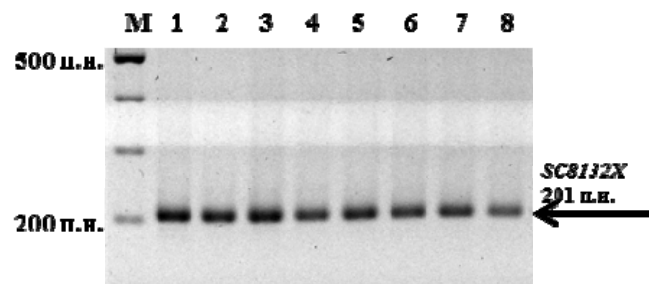


Рис. 2. Електрофореграма продукту ампліфікації нуклеотидної послідовності мікросателіта SC8132X (вказано стрілкою).

1 – культивування штаму YKU70 при 28 °С; 2 – YKU70 при 37 °С; 3 – петіт YKU70 при 28 °С; 4 – петіт YKU70 при 37 °С;

5 – *Δuku70* при 28 °С; 6 – *Δuku70* при 37 °С; 7 – петіт *Δuku70* при 37 °С; 8 – петіт *Δuku70* при 37 °С.

М – маркер молекулярної маси GeneRuler DNA Ladder Mix

У ході якісного оцінювання загибелі клітин спостерігали за розвитком окремих колоній досліджуваних штамів на щільному поживному середовищі з додаванням барвника трипанового блакитного. При культивуванні петітів штаму DLY1412p за рестриктивної температури протягом 7 діб на колоніях спостерігалось утворення білих виростів на тлі темnobарвної колонії, що свідчить

про розвиток життєздатного вторинного росту на фоні масової загибелі клітин (рис. 3). При цьому на петіті контрольного штаму Y300 вторинний ріст не зареєстровано і за оптимальної, і за підвищеної температури 37 °С (для цього штаму вона не є рестриктивною), що відповідає нашим попереднім даним про пригнічення вторинного росту у петіт мутантах [27].

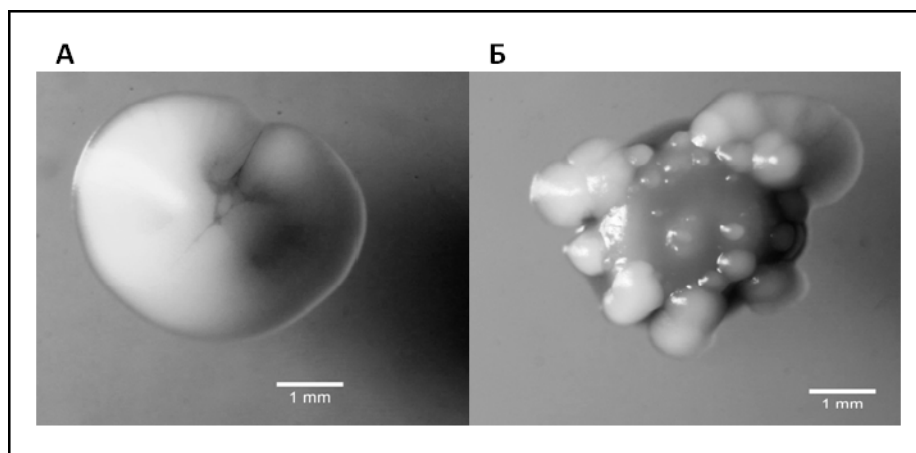


Рис. 3. Поява вторинного росту на колоніях петіт *Δuku70* штаму (Б) на відміну від петіт YKU70 (А). YPD з додаванням трипанового блакитного, 37 °С, 7 діб

Для подальшого аналізу були виділені окремі клони петітів вторинного росту штаму DLY 1412. Морфологія колоній, утворених із клітин вторинного росту, залежала від температури культивування. При 28 °C колонії мали правильну округлу форму, майже не накопичували трипановий блакитний, вторинний ріст не формувався. При 37 °C ріст колоній пригнічувався, морфологія колоній ставала нерегулярною. Розміри колоній і поява на них вторинного росту, характер накопичення барвника внаслідок загибелі клітин значно відрізнявся між виділеними клонами. Так, спостерігалось утворення слабо забарвлених секторів, темних плям у центрі колонії, деякі колонії набували рівномірного темного забарвлення. Було оцінено колонієутворюючу здатність виділених клонів вторинного росту на селективних середовищах, їх життєздатність при рестриктивній температурі та чутливості до ультрафіоле-

тового випромінювання (УФВ). Усі клони вторинного росту мали селективні ознаки, характерні для батьківського штаму та були дихально-дефіцитними, при цьому вони відрізнялися здатністю до росту при 37 °C при та стійкістю до УФВ. Фенотипові відмінності виділених клонів наведено у табл. 2. Виявлені відмінності у властивостях клонів вторинного росту свідчать, що до їх появи могли призводити різні генетичні події, наприклад, рекомбінаційні обміни в прителомерних ділянках або мутації, які дали змогу клітинам подолати зупинку клітинного росту при рестриктивній температурі, приклади яких відомі за літературними джерелами [17]. Для виявлення впливу рекомбінаційних обмінів на формування вторинного росту в запропонованій нами системі ми в подальшому плануємо додати в генотип досліджуваного штаму мутації, які пригнічують рекомбінацію.

Таблиця 2. Відмінності у фенотипі виділених клонів вторинного росту петіт мутанта DLY1412

№ клону	Життєздатність t, 28 °C	Життєздатність t, 37 °C	Формування вторинного росту t, 37 °C	Чутливість до УФВ
1	+	-	-	+
2	+	+/-	+	+
3	+	-	-	+
4	+	-	-	+/-
5	+	+	+/-	+
6	+	+	-	+
7	+	-	-	+
8	+	-	-	+
9	+	-	+	-
10	+	+	+	+/-

Примітки: "+" – спостерігається ріст; "-" – ріст не спостерігається; "+/-" – слабкий ріст.

Надалі було проведено ПЛР-аналіз мікросателітів у виділених клонах вторинного росту, оскільки припускали, що стресові умови, які супроводжували формування вторинного росту (внаслідок тривалого культивування петіт мутантів *Δuku70* штаму при рестриктивній температурі), призведуть до дестабілізації мікросателітних послідовностей. Аналіз проводили у клонах, які куль-

ували протягом доби за оптимальної температури 28 °C. Прояву мікросателітної нестабільності у проаналізованих послідовностях (SCPTSY7, YOR267C, SC8132X не спостерігали (на рис. 4 зображено на прикладі мікросателіта SC8132X). Отже, нами не виявлено нестабільності мікросателітних повторів у ході формування вторинного росту в петіт мутантів *Δuku70*.

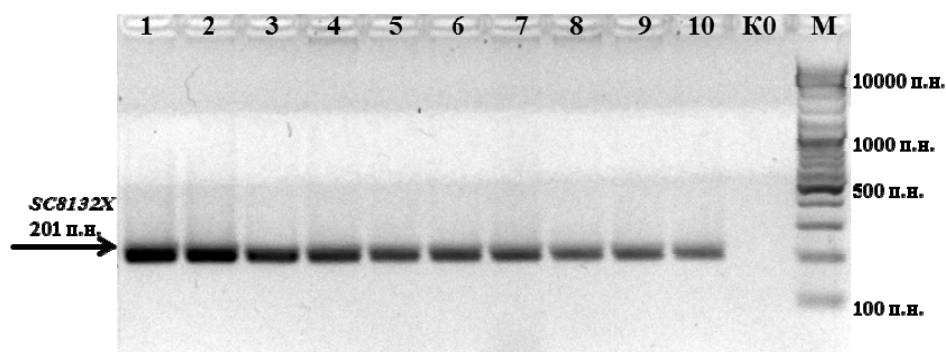


Рис. 4. Електрофореграма ПЛР-продукту мікросателіта SC8132X (вказано стрілкою) клонів вторинного росту штаму DLY1412.

1–10 – номери клонів, K0 – негативний контроль, M – маркер розмірів GeneRuler DNA Ladder Mix

Таким чином, нами виявлено явище вторинного росту в *Δuku70* штамі на тлі пригнічення дихання внаслідок пошкодження мітохондріальної ДНК, що може бути використане як дріжджова модель початкових етапів канцерогенезу. Суть цієї моделі полягає у тому, що при вивченні вторинного росту використовуються штами дріжджів, які несуть делецію гена *uku70* (індуктор нестабільності ядерного геному за рахунок порушення процесів репарації дволанцюгових розривів

ДНК, скорочення теломерів та зупинки клітинного циклу при 37 °C) [9, 20] на фоні порушень або втрати мітохондріальної ДНК (петіт мутанти).

Висновки. У ході культивування петіт мутанта штаму *Δuku70* за рестриктивної температури 37 °C на 7 добу було виявлено утворення життєздатних субпопуляцій, які можуть здолати зупинку клітинного циклу в G2/M фазі. Подальший аналіз виділених клонів вторин-

ного росту показав, що вони відрізняються за виживаністю клітин при рестриктивній температурі, стійкістю до УФ випромінювання та здатністю до утворення вторинного росту на колоніях. У процесі аналізу мікросателітних повторів у клонів вторинного росту не було виявлено проявів нестабільності досліджуваних послідовностей.

Подяка

Автори висловлюють подяку Mikhajlo K. Zubko (University of Newcastle, United Kingdom) та S. J. Elledge (Baylor College of Medicine, USA) за надані для дослідження штами дріжджів *Saccharomyces cerevisiae*. Робота була фінансово підтримана відомчою тематикою НАН України (Державний реєстраційний номер 0118U003663).

Список використаних джерел

1. A genome wide suppressor and enhancer analysis of *cdc13-1* reveals varied cellular processes influencing telomere capping in *Saccharomyces cerevisiae*. / S. Addinall, M. Downey M. Yu et al. // *Genetics*. – 2008. – Vol. 180, № 4. – P.2251–2266.
2. Current Protocols in Molecular Biology / F. Ausubel, R. Brent, R. Kingston et al. – H; NJ: USA, 2001.
3. The Yeast *Saccharomyces cerevisiae* as a Model for Understanding RAS Proteins and their Role in Human Tumorigenesis / G. Cazzanelli, F. Pereira, S. Alves et al. // *Cells*. – 2018. – Vol. 7, № 2:14.
4. Superoxide is a mediator of an altruistic aging program in *Saccharomyces cerevisiae*/ P. Fabrizio, L. Battistella, R. Vardavas et al. // *The Journal of Cell Biology*. – 2004. – Vol. 166, № 7. – P. 1055–1067.
5. Fell V. The Ku heterodimer: Function in DNA repair and beyond / V. Fell, C. Schild-Poulter // *Mutation Research – Reviews in Mutation Research*. – 2015. – Vol. 763. – P.15–29.
6. Field D. Abundant microsatellite polymorphism in *Saccharomyces cerevisiae*, and the different distributions of microsatellites in eight prokaryotes and *S. cerevisiae*, result from strong mutation pressures and a variety of selective forces / D. Field // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 1998. – Vol. 95, № 4. – P. 1647–1652.
7. Fitzgerald D. M. Stress-Induced Mutagenesis: Implications in Cancer and Drug Resistance. / D. M. Fitzgerald, P. J. Hastings, S. M. Rosenberg // *Annu Rev Cancer Biol*. – 2017. – Vol. 1. – P. 119–140.
8. Decreased expression of DNA repair proteins *Ku70* and *Mre11* is associated with aging and may contribute to the cellular senescence / Y. Ju, K. Lee, J. Park et al. // *Experimental and Molecular Medicine*. – 2006. – Vol. 38, № 6. – P. 686–693.
9. *Saccharomyces Ku70, Mre11/Rad50* and *RPA* Proteins Regulate Adaptation to G2 / M Arrest after DNA Damage / S. Lee, J. Moore, A. Holmes et al. // *Cell*. – 1998. – Vol. 94, № 3 – P. 399–409.
10. Imbalanced adaptive responses associated with microsatellite instability in cholangiocarcinoma. / W. Lailome, S. Kadsanit, K. Muisook et al. // *Oncology Letters*. – 2017. – Vol. 13, № 2. – P. 639–646.
11. Lööke M. Extraction of genomic DNA from yeasts for PCR-based applications / M. Lööke K. Kristjuhan, A. Kristjuhan // *Biotechniques*. – 2011. – Vol. 50, № 5. – P. 325–328.
12. Mirisola M. Approaches to study yeast cell aging and death. / Mario G. Mirisola, Ralf J. Braun, Dina Petranovic // *FEMS Yeast Research*. – 2014. – Vol. 14, № 1. – P. 109–118.
13. Meyer R. DNA Biosynthesis in Mitochondria: Differential Inhibition of Mitochondrial and Nuclear DNA Polymerases by the Mutagenic Dyes Ethidium Bromide and Acriflavin / R. R. Meyer, M. V. Simpson // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1969. – Vol. 34. – P. 238–244.
14. Natali F. The Mutator Phenotype: Adapting Microbial Evolution to Cancer Biology / F. Natali, G. Rancati // *Frontiers in genetics*. – 2019. – Vol. 10. – P. 713.
15. Putnam C. Pathways and Mechanisms that Prevent Genome Instability in *Saccharomyces cerevisiae* / C. D. Putnam, R. D. Kolodner // *Genetics*. – 2017. – Vol. 206, № 3. – P. 1187–1225.
16. Skoneczna A. Genetic instability in budding and fission yeast-sources and mechanisms / A. Skoneczna, A. Kaniak, M. Skoneczny // *FEMS Microbiol Rev*. – 2015. – Vol. 39, № 6. – P. 917–967.
17. Dynamic regulation of single-stranded telomeres in *Saccharomyces cerevisiae* / S. Smith, S. Banerjee, R. Rilo, K. Myung // *Genetics*. – 2008. – Vol. 178, № 2. – P. 693–701.
18. Molecular cloning of the gene for the E1 alpha subunit of the pyruvate dehydrogenase complex from *Saccharomyces cerevisiae* / H. Steensma, L. Holterman, I. Dekker et al. // *European Journal of Biochemistry*. – 1990. – Vol. 191, № 3. – P. 769–74.
19. Vaudano E. Discrimination of *Saccharomyces cerevisiae* wine strains using microsatellite multiplex PCR and band pattern analysis / E. Vaudano, E. Garcia-Moruno // *Food Microbiology*. – 2008. – Vol. 25, № 1. – P. 56–64.
20. Vodenicharov M. Telomere capping in non-dividing yeast cells requires *Yku* and *Rap1* / M. Vodenicharov, N. Laterreux, R. J. Wellinger // *EMBO Journal*. – 2010. – Vol. 29, № 17. – P. 3007–3019.
21. Wallace D. C. A mitochondrial paradigm of metabolic and degenerative diseases, aging, and cancer: a dawn for evolutionary medicine / D. C. Wallace // *Annu Rev Genet*. – 2005. – Vol. 39. – P. 359–407.
22. Wang H. Genetic and physical interactions between *DPB11* and *DDC1* in the yeast DNA damage response pathway / H. Wang, S. Elledge // *Genetics*. – 2002. – Vol. 160, № 4. – P. 1295–304.
23. Zubko E. Deficiencies in mitochondrial DNA compromise the survival of yeast cells at critically high temperatures / E. Zubko, M. Zubko // *Microbiological Research*. – 2014. – Vol. 169, № 2-3. – P. 185–195.
24. Zubko M. *Exo1* and *Rad 24* differentially regulate generation of ssDNA at telomeres of *Saccharomyces cerevisiae cdc13-1* mutants / M. Zubko, S. Guillard, D. Lydall // *Genetics*. – 2004. – Vol. 168, № 1. – P. 103–15.
25. Никитина Е. Т. Вторичный рост у микроорганизмов / Е. Т. Никитина. – Алматы: РИО БАК РК, 2000. – 357 с.
26. Петрачкова Т. А. Влияние мутации *cdc13-1* на состояние клеточной популяции дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* / Т. А. Петрачкова, О. В. Пронина, С. Р. Рушковский // *Достижения и проблемы генетики, селекции и биотехнологии: сборник наук. пр.* – 2012. – Т. 4. – С. 386–390.
27. Влияние потери митохондриальной ДНК на процессы старения в колониях дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* / О. В. Пронина, Т. А. Петрачкова, Ю. Б. Шепета, С. Р. Рушковский // *Збірник наук. пр. "Фактори експериментальної еволюції організмів"*, К.: Логос, 2011. – Т. 10 – С. 69–73.

References

1. Addinall SG, Downey M, Yu M, et al. A genomewide suppressor and enhancer analysis of *cdc13-1* reveals varied cellular processes influencing telomere capping in *Saccharomyces cerevisiae*. *Genetics*. 2008;180(4):2251-2266.
2. Ausubel F. Current Protocols in Molecular Biology H; NJ: USA, 2001.
3. Cazzanelli G, Pereira F, Alves S, et al. The Yeast *Saccharomyces cerevisiae* as a Model for Understanding RAS Proteins and their Role in Human Tumorigenesis. *Cells*. 2018;7(2):14.
4. Fabrizio P, Battistella L, Vardavas R, Gattazzo C, Longo VD Superoxide is a mediator of an altruistic aging program in *Saccharomyces cerevisiae*. *The Journal of Cell Biology* 2004; 166(7):1055-1067.
5. Fell VL, Schild-Poulter C. The Ku heterodimer: Function in DNA repair and beyond. *Mutat. Res.* – Rev. *Mutat. Res.* 2015; 763:15–29.
6. Field D. Abundant microsatellite polymorphism in *Saccharomyces cerevisiae*, and the different distributions of microsatellites in eight prokaryotes and *S. cerevisiae*, result from strong mutation pressures and a variety of selective forces. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1998; 95(4):1647–1652.
7. Fitzgerald DM, Hastings PJ, Rosenberg SM. Stress-Induced Mutagenesis: Implications in Cancer and Drug Resistance. *Annu Rev Cancer Biol*. 2017;1:119-140.
8. Ju Y. et al. Decreased expression of DNA repair proteins *Ku70* and *Mre11* is associated with aging and may contribute to the cellular senescence. *Exp. Mol. Med.* 2006; 38(6):686–693.
9. Lee SE, Moore JK, Holmes A, Umez K, Kolodner RD, Haber JE. *Saccharomyces Ku70, Mre11/Rad50* and *RPA* Proteins Regulate Adaptation to G2 / M Arrest after DNA Damage. *Cell*. 1998; 94(3):399–409.
10. Lailome W., Kadsanit S., Muisook K., Yongvanit P., Namwat N., Techasen A., Puapairoj A., Khuntikeo N., Phonjit P. "Imbalanced adaptive responses associated with microsatellite instability in cholangiocarcinoma". *Oncology Letters* 2017; 13(2): 639-646.
11. Lööke M, Kristjuhan K, Kristjuhan A. Extraction of genomic DNA from yeasts for PCR-based applications. *Biotechniques*. 2011; 50(5):325–328.
12. Mario G. Mirisola, Ralf J. Braun, Dina Petranovic, Approaches to study yeast cell aging and death. *FEMS Yeast Research*, 2014; 14 (1):109–118.
13. Meyer RR, Simpson MV. DNA Biosynthesis in Mitochondria: Differential Inhibition of Mitochondrial and Nuclear DNA Polymerases by the Mutagenic Dyes Ethidium Bromide and Acriflavin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1969; 34: 238-244.
14. Natali F., & Rancati, G. The Mutator Phenotype: Adapting Microbial Evolution to Cancer Biology. *Frontiers in genetics*, 2019; 10, 713.
15. Putnam CD, Kolodner RD. Pathways and Mechanisms that Prevent Genome Instability in *Saccharomyces cerevisiae*. *Genetics*. 2017;206(3):1187-1225.
16. Skoneczna A, Kaniak A, Skoneczny M. Genetic instability in budding and fission yeast-sources and mechanisms. *FEMS Microbiol Rev*. 2015;39(6):917-967.
17. Smith, Stephanie et al. "Dynamic regulation of single-stranded telomeres in *Saccharomyces cerevisiae*." *Genetics* vol. 178,2 (2008): 693-701.
18. Steensma HY, Holterman L, Dekker I, van Sluis CA, Wenzel TJ. Molecular cloning of the gene for the E1 alpha subunit of the pyruvate dehydrogenase complex from *Saccharomyces cerevisiae*. *Eur. J. Biochem.* 1990; 191(3):769–74.
19. Vaudano E, Garcia-Moruno E. Discrimination of *Saccharomyces cerevisiae* wine strains using microsatellite multiplex PCR and band pattern analysis. *Food Microbiol*. 2008; 25(1):56–64.
20. Vodenicharov MD, Laterreux N, Wellinger RJ. Telomere capping in non-dividing yeast cells requires *Yku70* and *Rap1*. *EMBO J*. 2010; 29(17):3007–3019.
21. Wallace D. A mitochondrial paradigm of metabolic and degenerative diseases, aging, and cancer: a dawn for evolutionary medicine. *Annu Rev Genet*. 2005; 39:359–407.

22. Wang H, Elledge SJ. Genetic and physical interactions between DPB11 and DDC1 in the yeast DNA damage response pathway. *Genetics*. 2002; 160(4):1295–304.

23. Zubko EI, Zubko MK. Deficiencies in mitochondrial DNA compromise the survival of yeast cells at critically high temperatures. *Microbiol. Res.* 2014; 169(2–3):185–195.

24. Zubko MK, Guillard S, Lydall D. *Exo1* and *Rad24* differentially regulate generation of ssDNA at telomeres of *Saccharomyces cerevisiae* cdc13-1 mutants. *Genetics*. 2004; 168(1):103–15.

25. Nikitina ET. *Vtorychniy rost u mikroorganizmov*. Almaty: RIO VAK RK, 2000. Russian.

26. Petrachkova TA, Pronina OV, Shepeta YB, Rushkovsky SR. Vlyanyaya mutatsyy cdc13-1 na sostoyanye kletchnoy populyatsyy drozhzhey *Saccharomyces cerevisiae*. *Dostyazhenyya y problemy*

henetyky, selektsyy y byotekhnolohyy: zbirnyk naukovykh prats. 2012; 4:386–390. Russian.

27. Pronina OV, Petrachkova TA, Shepeta YB, Rushkovsky SR. Vplyv vtraty mitokhondrial'noyi DNK na protsesy starinnya v koloniyakh drizhdzhiv *Saccharomyces cerevisiae*. Zbirnyk naukovykh prats' "Factory eksperymental'noyi evolyutsiyi orhanizmiv", Kyiv, Lohos. 2011; 10: 69–73. Russian.

Надійшла до редколегії 9.09.2020
Отримано виправлений варіант 9.10.2020
Підписано до друку 9.10.2020

Received in the editorial 9.09.2020
Received a revised version on 9.10.2020
Signed in the press on 9.10.2020

Ю. Рымарь, студ.,
С. Рушковский, канд. биол. наук,
С. Демидов, д-р биол. наук
Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна,
Л. Великожон, вед. инж.
Институт физиологии растений и генетики НАН Украины, Киев, Украина,
О. Пронина, вед. инж.,
Б. Моргун, канд. биол. наук
Институт клеточной биологии и генетической инженерии НАН Украины, Киев, Украина

ВТОРИЧНИЙ РОСТ В ДЫХАТЕЛЬНО-ДЕФИЦИТНЫХ ШТАММАХ ДРОЖЖЕЙ *SACCHAROMYCES CEREVISIAE* ПРИ ДЕЛЕЦИИ ГЕНА *YKU70*

Известно, что весомыми причинами развития злокачественных опухолей являются дестабилизация ядерного генома и нарушение функционирования митохондрий. Возникновение вторичного роста в колониях дрожжей (появление более приспособленных к неблагоприятным условиям клеточных субпопуляций в условиях гибели исходной культуры) используется как модель начальных этапов канцерогенеза. Для изучения особенностей формирования адаптивного роста был создан репарационно-дефектный и дыхательно-дефицитный штамм дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. Как индуктор нестабильности ядерного генома была использована температурочувствительная мутация в гене *yku70* (при 37 °C вызывает остановку клеточного цикла вследствие сокращения длины теломерных участков хромосом). Повреждения митохондриальной ДНК *Дуку70* штамма привело к его дыхательно-дефицитному состоянию (петит мутация).

Выделенный петит мутант *Дуку70* штамма культивировали при оптимальной 28 °C и рестриктивной 37 °C температурах, состояние клеточной суспензии оценивали с помощью световой и люминесцентной микроскопии, для определения жизнеспособности клеток использовали анализ роста микроколоний. Проведено выделение клонов вторичного роста и анализ их свойств методом серийных разведений. Для оценки стабильности дрожжевого генома выделенных клонов вторичного роста был использован ПЦР-анализ микросателлитных последовательностей YOR267C, SC8132X, SCPTS7.

При культивировании петит мутанта штамма *Дуку70* при рестриктивной температуре 37 °C на 7 сутки было обнаружено образование жизнеспособных субпопуляций, которые могут преодолеть остановку клеточного цикла в G2/M фазе. Дальнейший анализ выделенных клонов вторичного роста показал, что они отличаются по выживаемости клеток при рестриктивной температуре, устойчивости к УФ излучению и способности к образованию вторичного роста на колониях. При анализе микросателлитных повторов у клонов вторичного роста не было обнаружено проявлений нестабильности исследуемых последовательностей.

Ключевые слова: *Saccharomyces cerevisiae*, вторичный рост, *YKU70*, микросателлитная нестабильность.

Yu. Rymar, Student,
S. Rushkovsky, PhD,
S. Demidov, Dr Sci.
Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine,
L. Velykozhon, lead engineer
Institute of Plant Physiology and Genetics, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine,
O. Pronina, lead engineer,
B. Morgun, PhD
Institute of Cell Biology and Genetic Engineering, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

ADAPTIVE REGROWTH IN RESPIRATORY DEFICIENT STRAIN OF YEAST *SACCHAROMYCES CEREVISIAE* DUE TO DELETION OF *YKU70* GENE

It is known that significant causes of malignant tumors are destabilization of the nuclear genome and mitochondrial dysfunction. Adaptive regrowth in yeast colonies (the appearance of cell subpopulations more adapted to unfavorable conditions under conditions of the death of the original culture) is used as a model of the initial stages of carcinogenesis. To study the features of the formation of adaptive regrowth, a reparation-defective and respiratory-deficient yeast strain of *Saccharomyces cerevisiae* was created. The thermosensitive mutation in the *yku70* gene was used as an inducer of nuclear genome instability (at 37 °C it causes cell cycle arrest due to a reduction of the length of telomeric regions of chromosomes). Damage to the mitochondrial DNA of the *Δyku70* strain led to its respiratory deficiency (petite mutation).

The isolated petite mutant *Δyku70* strain was cultured at optimal 28 °C and restrictive 37 °C temperatures, the state of the cell suspension was evaluated by light and fluorescence microscopy, to determine the viability of cells was used the analysis of microcolonies growth. Isolation of adaptive regrowth clones and analysis of their properties by the method of serial dilutions were conducted. To assess the genome stability of selected clones of adaptive regrowth, PCR analysis of the microsatellite sequences YOR267C, SC8132X, SCPTS7 was conducted.

When culturing the petite mutant of the strain *Δyku70* at a restrictive temperature of 37 °C for 7 days, the formation of viable subpopulations was detected, which can overcome the arrest of the cell cycle in the G2 / M phase. Further analysis of the isolated clones of adaptive regrowth showed that they differ in cell survival at restrictive temperature, resistance to UV radiation and the ability to form adaptive regrowth on colonies. In the analysis of microsatellite repeats in adaptive regrowth clones, no manifestations of instability of the studied sequences were detected.

Keywords: *Saccharomyces cerevisiae*, adaptive regrowth, *YKU70*, microsatellite instability.

УДК 796:616.7+159.942
DOI 10.17724/1728_2748.2020.82.59-62

С. Федорчук, канд. біол. наук,
Є. Петрушевський, віцепрезидент Федерації гандболу України
Національний університет фізичного виховання і спорту України, Київ, Україна

ДИНАМІЧНА М'ЯЗОВА ВИТРИВАЛІСТЬ У ЗВ'ЯЗКУ ЗІ СТАНОМ ПСИХОФІЗІОЛОГІЧНИХ ФУНКЦІЙ КВАЛІФІКОВАНИХ СПОРТСМЕНОК

Метою дослідження було визначення зв'язків динамічної м'язової витривалості руху кисті (за показниками теплінг-тесту) зі станом психофізіологічних функцій кваліфікованих гандболісток на різних етапах спортивної підготовки. Для визначення стану психофізіологічних функцій спортсменок, максимального темпу руху кисті використовували діагностичний комплекс "Діагност-1" (М. В. Макаренко, В. С. Лизогуб). Відповідно до мети роботи у спортсменок досліджувалися: динамічна м'язова витривалість правої і лівої кистей, властивості нервової системи (функціональна рухливість і сила нервових процесів), ефективність сенсомоторної діяльності й динамічність нервових процесів, латентний період складної реакції вибору, точність реакції на рухомий об'єкт.

Динамічна м'язова витривалість руху кисті субдомінантної руки була значуще більша у спортсменок старшої вікової групи. Виявлено тенденцію до збільшення динамічної м'язової витривалості руху кисті домінантної руки у спортсменок старшої вікової групи. Асиметрія за показниками теплінг-тесту між правою та лівою руками у спортсменок старшої вікової групи була менша, ніж у спортсменок молодшої вікової групи. Отримані результати вказують на вищий рівень динамічної м'язової витривалості обох рук у спортсменок старшої вікової групи, які більш адаптовані до довготривалих специфічних фізичних навантажень. Тобто удосконалення спеціальної підготовленості в гандболі приводить до розвитку динамічної м'язової витривалості. Це підтверджують результати проведеного кореляційного аналізу отриманих даних: динамічна м'язова витривалість субдомінантної руки асоціювалася зі стажем спортивного тренування. Максимальний темп руху кисті обох рук був пов'язаний із силою нервових процесів і точністю реакції на рухомий об'єкт. Динамічна м'язова витривалість кисті домінантної руки була пов'язана з функціональною рухливістю нервових процесів.

Ключові слова: динамічна м'язова витривалість, теплінг-тест, стан психофізіологічних функцій, спортсменки високої кваліфікації, гандбол.

Вступ. Визначення психологічних і психофізіологічних характеристик у спортсменів у гандболі й інших ігрових видах спорту відіграють значущу роль в управлінні тренувальним і змагальним процесами, у правильному розподілі гравців за амплуа, з метою підвищення успішності спортивної діяльності [1, 2, 3, 4, 5]. На думку Г. В. Коробейнікова, психофізіологічні критерії спортивного відбору є відображенням обумовленої поведінкової рухової діяльності [6].

Ігрові види спорту вимагають від гравців швидкого вибору ефективних ігрових рішень у мінливих умовах поєдинку. Спортсменки в ігрових видах спорту мають володіти високим рівнем спеціальної підготовленості, оптимальним станом функцій опорно-рухового апарату, сенсорних систем для виконання точних і різних за силою рухових реакцій, спрямованих на ефективне розв'язання ситуаційних завдань гри [1, 7, 8, 9]. Установлено, що результативність та ефективність змагальної діяльності в умовах постійних змін ігрових ситуацій обумовлена рівнем спеціальної підготовленості спортсменок, який залежить від їх функціональних можливостей і психофізіологічного стану, а також біологічних особливостей жіночого організму – гормональних циклічних змін функцій усіх його систем [1, 8, 10, 11].

Одним із показників функціонального стану організму, який характеризує здатність усіх ланок рухового аналізатора до швидкості та витривалості – динамічну м'язову витривалість, як зазначав М. В. Макаренко, є максимальний темп руху кисті за методикою теплінг-тест [12]. Виявлено зв'язки результативності максимального руху кисті з рівнем спортивної кваліфікації у представників швидкісно-витривалих видів спорту [13]. Методика теплінг-тест досить відома і широко застосовується у сучасній психофізіології [7, 12].

Нині знання про зв'язок динамічної м'язової витривалості за показниками теплінг-тесту з результативністю спортивних досягнень, рівнем спортивної кваліфікації та спортивної спрямованості недостатні і не можуть задовольнити вимоги практики. Водночас, подальше вивчення цих зв'язків дозволило б наблизитися до розуміння вказаної проблеми з метою удосконалення сис-

теми спортивного відбору на різних етапах багаторічної спортивної підготовки, у гандболі зокрема. Визначення і врахування індивідуально-типологічних властивостей, психофізіологічних функцій спортсменів у зв'язку з динамічною м'язовою витривалістю може стати тим фактором, який дозволить суттєво підвищити ефективність тренувального процесу.

Метою дослідження стало визначення зв'язків динамічної м'язової витривалості руху кисті (за показниками теплінг-тесту) зі станом психофізіологічних функцій гандболісток на різних етапах спортивної підготовки.

Об'єкт і методи досліджень. У дослідженні брали участь 27 кваліфікованих спортсменок (кандидати в майстри спорту, майстри спорту) віком 16–35 років, вид спорту – гандбол. Для визначення стану психофізіологічних функцій спортсменок, максимального темпу руху кисті (за методикою теплінг-тест) використовували діагностичний комплекс "Діагност-1" (М. В. Макаренко, В. С. Лизогуб) [12, 14, 15]. Статистичну обробку даних проводили методами непараметричної статистики.

У ході проведення комплексних біологічних досліджень за участі спортсменів відповідно до принципів біоетики дотримувалися розробленої в лабораторії теорії і методики спортивної підготовки і резервних можливостей спортсменів НДІ НУФВСУ "Програми комплексного біологічного дослідження особливостей функціональних можливостей спортсменів", а також законодавства України про охорону здоров'я та Гельсінської декларації 2000 р., директиви Європейського товариства 86/609 щодо участі людей у медико-біологічних дослідженнях [15]. Робота виконана у НДІ НУФВСУ відповідно до держбюджетної науково-дослідної теми "Технологія оцінки ризику травматизму спортсменів за електронейроміографічними і психофізіологічними показниками" (№ держреєстрації 0119U000307) Міністерства освіти і науки України.

Результати та їх обговорення. Відповідно до мети роботи у спортсменок досліджувалися: динамічна м'язова витривалість правої та лівої кистей (за показниками тепінг-тесту), властивості нервової системи (а саме функціональна рухливість нервових процесів, ФРНП, і сила нервових процесів, СНП), ефективність сенсомоторної діяльності (за часом мінімальної експозиції сигналів у режимі зворотного зв'язку), динамічність нервових процесів (за часом виходу на мінімальну експозицію в режимі зворотного зв'язку), латентний

період складної реакції вибору, точність реакції на рухомий об'єкт, РРО (за кількістю точних влучень і середнім відхиленням у реакції на рухомий об'єкт). Спортсменок поділили на дві групи (табл. 1): I група – спортсменки старшої вікової групи, віком 19–35 років ($n=19$), стаж спортивного тренування в гандболі 8–23 роки; II група – спортсменки молодшої вікової групи, віком 16–19 років ($n=8$), стаж спортивного тренування в гандболі 6–11 років.

Таблиця 1. Показники динамічної м'язової витривалості (тепінг-тест) спортсменок-гандболісток із різним стажем спортивного тренування ($n=27$), Ме [25 %, 75 %]

Показник	I група, $n=19$	II група, $n=8$
Показник динамічної м'язової витривалості руху кисті домінантної руки (тепінг-тест), кількість постукувань	387,00 [352,00; 421,00]	370,50 [357,50; 378,50]
Показник динамічної м'язової витривалості руху кисті субдомінантної руки (тепінг-тест), кількість постукувань	339,00 [314,00; 361,00]*	316,50 [310,50; 328,50]
Показник асиметрії (тепінг-тест)	13,00 [9,00; 15,00]*	17,50 [13,50; 20,50]
Вік, роки	24,00 [21,00; 29,00]***	18,00 [17,00; 19,00]
Спеціальний спортивний стаж (гандбол), роки	15,00 [10,00; 19,00]***	8,00 [6,00; 8,00]
Загальний спортивний стаж, роки	17,00 [11,00; 19,00]***	8,00 [6,00; 8,00]

Примітки: * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$ – значущі різниці між I і II групами за тестом Манна – Уїтні.

Виявлено тенденцію до збільшення динамічної м'язової витривалості руху кисті домінантної руки у спортсменок старшої вікової групи, але ці відмінності за тестом Манна – Уїтні не досягли рівня значущості. Проте для субдомінантної руки динамічна м'язова витривалість руху кисті була значуще більша у спортсменок старшої вікової групи ($p < 0,05$). Асиметрія за показниками тепінг-тесту між правою та лівою руками, у спортсменок старшої вікової групи була менша, ніж у спортсменок молодшої вікової групи ($p < 0,05$). Це вказує на більш високий рівень динамічної м'язової витривалості у спортсменок старшої вікової групи (табл. 1). Як було зазначено, у I групу потрапили досвідченіші спортсменки, тобто більш адаптовані до довготривалих специфічних фізичних навантажень. Отже, отримані дані свідчать про те, що вдосконалення спеціальної підготовленості в гандболі приводить до розвитку динамічної м'язової витривалості. Це підтверджують результати проведеного кореляційного аналізу отриманих даних (табл. 2): динамічна м'язова ви-

тривалість субдомінантної руки асоціювалась зі стажем спортивного тренування ($p < 0,05$).

Нині на необхідність диференційованого підходу до підбору критеріїв спортивного відбору на кожному етапі багаторічного вдосконалення вказують багато дослідників [16, 17, 18]. У роботі Л. С. Фролової та інших виявлено, що на етапі підготовки до вищих досягнень (гандболістки віком 17–19 років, КМС) на надійність гри істотно впливали показники швидкості переміщення, спритності і простої слухової реакції [19]. У той же час на етапі максимальної реалізації індивідуальних можливостей (гандболістки віком 20–34 років, МС і МСМК) виявлено п'ять параметрів, що впливали на показники успішності змагальної діяльності: показники простої зорової реакції, сприйняття простору, логічного, операційного та просторового мислення [19]. Назва етапів і поділ гандболісток на групи авторами цієї роботи застосовано відповідно до сучасної стратегії багаторічної спортивної підготовки [17].

Таблиця 2. Основні кореляційні зв'язки (за Спірменом) показників динамічної м'язової витривалості (тепінг-тест) із психофізіологічними показниками ($n=27$), r_s

Показник	З показником динамічної м'язової витривалості руху кисті домінантної руки: кореляційні зв'язки, r_s	З показником динамічної м'язової витривалості руху кисті субдомінантної руки: кореляційні зв'язки, r_s
Показник сили нервових процесів (тест 5 хв, режим зворотного зв'язку), загальна кількість оброблених сигналів	0,55**	0,51**
Показник функціональної рухливості нервових процесів (режим нав'язаного ритму), сигн/хв	0,40*	0,36
Показник сили нервових процесів (режим нав'язаного ритму), % помилок	-0,41*	-0,39*
Показник точності реакції на рухомий об'єкт, кількість точних влучень	0,44*	0,29
Середнє відхилення в реакції на рухомий об'єкт, мс	-0,50**	-0,42*
Спеціальний спортивний стаж (гандбол), роки	0,37	0,39*

Примітки: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Кореляційний аналіз отриманих результатів показав, що максимальний темп руху кисті (за методикою тепінг-тест) в обстежених спортсменок був пов'язаний із силою нервових процесів (як у режимі зворотного зв'язку, так і в режимі нав'язаного ритму) і показниками точності реакції на рухомий об'єкт (табл. 2). Динамічна м'язова витривалість домінантної руки крім того була пов'язана з функціональною рухливістю нервових процесів (у режимі нав'язаного ритму). У цілому отримані результати не узгоджуються з позицією М. В. Макаренка про відсутність таких зв'язків [12], але підтверджують і доповнюють результати досліджень Є. П. Ільїна [7] про можливість використання методики тепінг-тест для визначення властивостей основних нервових процесів.

Виявлені зв'язки динамічної м'язової витривалості за показниками тепінг-тесту та стану психофізіологічних функцій гандболісток, відмінності за рівнем динамічної м'язової витривалості у обстежених спортсменок із різним стажем спортивного тренування можуть мати прогностичну цінність і використовуватися для розроблення практичних рекомендацій щодо підвищення ефективності тренувальної і змагальної діяльності в цьому виді спорту.

Висновки. 1. Виявлено зв'язок рівня динамічної м'язової витривалості субдомінантної руки в обстежених спортсменок із стажем спортивного тренування у гандболі. 2. Динамічна м'язова витривалість обох рук за показниками тепінг-тесту в обстежених спортсменок була пов'язана із силою нервових процесів і точністю реакції на рухомий об'єкт. 3. Динамічна м'язова витривалість домінантної руки була пов'язана з функціональною рухливістю нервових процесів. 4. Виявлено зв'язки динамічної м'язової витривалості за показниками тепінг-тесту зі станом психофізіологічних функцій гандболісток, відмінності за рівнем динамічної м'язової витривалості в обстежених спортсменок із різним стажем спортивного тренування можуть мати прогностичну цінність і використовуватися для розроблення практичних рекомендацій щодо підвищення ефективності тренувальної і змагальної діяльності в цьому виді спорту.

Список використаних джерел

1. Игнат'єва В. Я. Гандбол: учебник / В. Я. Игнат'єва. – М., 2008.
2. Игнат'єва В. Я. Формирование игрового состава гандбольной команды с учетом свойств личности игроков / В. Я. Игнат'єва // Спортивный психолог. – 2010. – № 1. – С. 50–54.
3. Быкова Е. А. Исследование индивидуально-психологических особенностей гандболисток 15–17 лет / Е. А. Быкова // Физическое воспитание студентов. – 2011. – № 1. – С. 22–24.
4. Motion characteristics according to playing position in international men's team handball / P. Luig, C. Machado-Lopez, M. Kristan et al. // 13th Annual Congress of the European College of Sports Science. Book of abstract. – Portugal: Estoril, 2008. – P. 255.
5. Застосування копінг-стратегій у практиці сучасного гандболу / С. В. Федорчук, Д. Д. Іваскевич, О. В. Борисова та ін. // Спортивна медицина і фізична реабілітація. – 2019. – № 1. – С. 10–15. DOI: <https://doi.org/10.32652/spmed.2019.1.10-15>
6. Коробейников Г. В. Психофизиология деятельности человека: монография / Г. В. Коробейников. – Saarbrücken, 2011.
7. Ильин Е. П. Дифференциальная психофизиология / Е. П. Ильин. – СПб., 2001.
8. Евпак Н. Оптимизация процесса соревновательной деятельности спортсменок, специализирующихся в водном поло / Н. Евпак // Наука в Олимпийском спорте. – 2018. – № 4. – С. 46–51. DOI: [10.32652/olympic2018.4.5](https://doi.org/10.32652/olympic2018.4.5)
9. Максименко І. Г. Теоретико-методичні основи багаторічної підготовки юних спортсменів у ігрових видах спорту: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра наук з фіз. вих. і спорту: спец. 24.00.01 – "Олімпійський і професійний спорт" / І. Г. Максименко. – К., 2011. – 43 с.

10. Шахлина Л. Г. Медико-биологические основы спортивной тренировки женщин / Л. Г. Шахлина. – К., 2001.
11. Лысенко Е. Н. Влияние на проявление нейродинамических свойств спортсменов полового диморфизма и напряженной физической работы / Е. Н. Лысенко, О. А. Шинкарук // Наука и спорт: современные тенденции. – 2015. – Т. 6, № 1. – С. 11–18.
12. Макаренко М. В. Методичні вказівки до практикуму з диференціальної психофізіології та фізіології вищої нервової діяльності людини / М. В. Макаренко, В. С. Лизогуб, О. П. Безкопильний. – Київ–Черкаси, 2014.
13. Голяка С. К. Властивості нейродинамічних та психомоторних функцій у студентів різної спортивної кваліфікації: автореф. дис. ... канд. біол. наук: 03.00.13 / С. К. Голяка. – Львів. – 2005. – 18 с. <http://eKhsUIR.kspu.edu/handle/123456789/7334>
14. Макаренко М. В. Нейродинамічні властивості спортсменів різної кваліфікації та спеціалізації / М. В. Макаренко, В. С. Лизогуб, О. П. Безкопильний // Актуальні проблеми фізичної культури і спорту. – 2004. – № 4. – С. 105–109.
15. Медико-біологічне забезпечення підготовки спортсменів збірних команд України з олімпійських видів спорту / О. А. Шинкарук, О. М. Лисенко, Л. М. Гуніна та ін.; за заг. ред. О. А. Шинкарук. – К., 2009.
16. Anthropometric, physiological and performance characteristics of elite team-handball players / A. Chaouachi, M. Brughelli, G. Levin et al. // J Sports Sci. – 2009. – № 27(2). – P. 151–157.
17. Платонов В. Современная стратегия многолетней спортивной подготовки / В. Платонов, К. Сахновский, М. Озимек // Наука в олимпийском спорте. – 2003. – № 1. – С. 3–13.
18. Шинкарук О. А. Концепция формирования системы подготовки, отбора спортсменов и их ориентации в процессе многолетнего совершенствования / О. А. Шинкарук // Педагогика, психология и медико-биологические проблемы физического воспитания и спорта. – 2012. – № 12. – С. 144–148.
19. Влияние психофизического состояния гандболисток разной квалификации на их подготовленность / Л. С. Фролова, И. Д. Глазырин, Ю. А. Петренко и др. // Физическое воспитание студентов. – 2013. – № 3. – С. 72–74. DOI: [10.6084/m9.figshare.663630](https://doi.org/10.6084/m9.figshare.663630)

Reference

1. Ignatyeva VYa. Gandbol: uchebnik [Handball: a textbook]. M., 2008. Russian.
2. Ignatyeva VYa. Formirovaniye igrovogo sostava gandbol'noy komandy s uchetoм svoystv lichnosti igrokov [Formation playing handball team composition based on the properties of the individual players]. Sports psychology. 2010; 1: 50-54. Russian.
3. Bykova YeA. Issledovaniye individual'no-psikhologicheskikh osobennostey gandbolistok 15-17 let [The study of individual psychological characteristics of handball players aged 15-17]. Physical education students. 2011; 1: 22-24. Russian.
4. Luig P, Machado-Lopez C, Kristan M, et al. Motion characteristics according to playing position in international men's team handball. – 13th Annual Congress of the European College of Sports Science. Book of abstract. Portugal, 2008: 255.
5. Fedorchuk SV, Ivaskevych DD, Borysova OV, Kohut IO, Marynych VL, Tukayev SV, Petrushevskyy Yel. Zastosuvannya kopinh-stratehiy u praktytsi suchasnoho handbolu [Application of coping strategies in the practice of modern handball]. Sports Medicine and Physical Rehabilitation. 2019; 1: 10-15. Ukrainian.
6. Korobejnikov GV. Psikhofiziologiya deiatel'nosti cheloveka [Psychophysiology of human activity]. Saarbrücken, 2011. Russian.
7. Ilyin YeP. Dyfferentsyal'naya psykhofyziolohyya [Differential psychophysiology]. SPb., 2001. Russian.
8. Yevpak N. Optimizatsiya protsessu sorevnovatel'noy deyatel'nosti sportsmenok, spetsializiruyushchikhsya v vodnom polo [Optimization of competitive activity of athletes specializing in water polo]. Science in Olympic Sports. 2018; 4: 46-51. DOI: [10.32652/olympic2018.4.5](https://doi.org/10.32652/olympic2018.4.5). Russian.
9. Maksymenko I.H. Teoretyko-metodychni osnovy bahatorichnoyi pidhotovky yunykhn sport-smeniv u ihrovyykh vyдах sportu [Theoretical and methodological bases of long-term training of young athletes in game sports]. – Extended abstract of doctor's thesis. Kyiv, 2011. Ukrainian.
10. Shakhlin LG. Mediko-biologicheskiye osnovy sportivnoy trenirovki zhenshchin [Medical and biological basics of sports training women]. Kiev, 2001. Russian.
11. Lysenko YeN, Shinkaruk OA. Vliyaniye na proyavleniye neyrodinamicheskikh svoystv sportsmenov polovogo dimorfizma i napryazhennoy fizicheskoy raboty [Influence on the manifestation of neurodynamic properties of athletes of sexual dimorphism and strenuous physical work]. Science and Sport: Modern Trends. 2015; 6(1): 11-18. Russian.
12. Makarenko MV, Lyzohub VS, Bezkoptyl'nyy OP. Metodychni vказivky do praktykumu z dyferentsial'noyi psykhofiziolohiyi ta fiziolohiyi vyshchoyi nervovoyi diyal'nosti lyudyny [Methodical instructions to the practical works on differential psychophysiology and physiology of higher human nervous activity]. Kyiv-Cherkasy, 2014. Ukrainian.
13. Golyaka S.K. Vlastyivosti neyrodynamichnykh ta psykhomotornykh funktsiy u studentiv riznoyi sportyvnoyi kvalifikatsiyi [The properties of neurodynamic and psychomotoric functions of students

with different level of sports qualification]. – Extended abstract of candidate's thesis. Lviv, 2005. Ukrainian.

14. Makarenko MV, Lyzohub VS, Bezokopyl'nyy OP. Neyrodynamichni vlastyivosti sportsmeniv riznoyi kvalifikatsiyi ta spetsializatsiyi [Neuron dynamic properties of athletes of different qualifications and specialization]. Actual problems of physical culture and sports. 2004; 4: 105-109. Ukrainian.

15. Shynkaruk OA, Lysenko OM, Hunina LM, Karlenko VP, Zemtsova II, Olishevs'kyi SV et al. Medyko-biologichne zabezpechennya pidhotovky sportsmeniv zbirnykh komand Ukrainy z olimpiys'kykh vydiv sportu [Medico-biological support of training of athletes of national teams of Ukraine on Olympic sports]. O.A. Shynkaruk (Ed.). Kyiv, 2009. Ukrainian.

16. Chaouachi A., Brughelli M., Levin G., Boudhina N., Cronin J., Chamari K. Anthropometric, physiological and performance characteristics of elite team-handball players. J Sports Sci. 2009; 27(2): 151-157.

17. Platonov V., Sakhnovskiy K., Ozimek M. Sovremennaya strategiya mnogoletnyey sportivnoy podgotovki [Modern strategy of long-term sports training]. Science in Olympic sports. 2003; 1: 3-13. Russian.

18. Shynkaruk OA. Kontseptsiya formirovaniya sistemy podgotovki, otbora sportsmenov i ikh oriyentatsii v protsesse mnogoletnego sovershenstvovaniya [The concept of the formation of the training system,

the selection of athletes and their orientation in the process of long-term improvement]. Pedagogy, psychology and medical-biological problems of physical education and sports. 2012; 12: 144-148. Russian.

19. Frolova LS, Glazyrin ID, Petrenko YuA, Suprunovich VA, Men'shikh YeE, Kharchenko YaA, Pivnenko AA. Vliyaniye psikhofizicheskogo sostoyaniya gandbolistok raznoy kvalifikatsii na ikh podgotovlennost' [Effect of psychophysical state on different qualification's handball players on their preparedness]. Physical education students. 2013; 3: 72-74. doi:10.6084/m9.figshare.663630 Russian.

Надійшла до редколегії 10.09.2020
Отримано виправлений варіант 12.10.2020
Підписано до друку 12.10.2020

Received in the editorial 10.09.2020
Received a revised version on 12.10.2020
Signed in the press on 12.10.2020

С. Федорчук, канд. биол. наук, Е. Петрушевский, вице-президент Федерации гандбола Украины
Национальный университет физического воспитания и спорта Украины, Киев, Украина

ДИНАМИЧЕСКАЯ МЫШЕЧНАЯ ВЫНОСЛИВОСТЬ В СВЯЗИ С СОСТОЯНИЕМ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ КВАЛИФИЦИРОВАННЫХ СПОРТСМЕНОВ

Целью исследования было определение связей динамической мышечной выносливости движения кисти (по методике теппинг-тест) с состоянием психофизиологических функций квалифицированных гандболисток на разных этапах спортивной подготовки. Для определения состояния психофизиологических функций спортсменок, максимального темпа движения кисти использовали диагностический комплекс "Диагност-1" (М. В. Макаренко, В. С. Лизогуб). В соответствии с целью работы у спортсменок исследовались: динамическая мышечная выносливость правой и левой кистей, свойства нервной системы (функциональная подвижность и сила нервных процессов), эффективность сенсомоторной деятельности и динамичность нервных процессов, латентный период сложной реакции выбора, точность реакции на движущийся объект.

Динамическая мышечная выносливость движения кисти субдоминантной руки была значимо больше у спортсменок старшей возрастной группы. Выявлена тенденция к увеличению динамической мышечной выносливости движения кисти доминантной руки у спортсменок старшей возрастной группы. Асимметрия по показателям теппинг-теста между правой и левой рукой у спортсменок старшей возрастной группы была меньше, чем у спортсменок младшей возрастной группы. Полученные результаты указывают на более высокий уровень динамической мышечной выносливости обеих рук у спортсменок старшей возрастной группы, более адаптированных к долговременным специфическим физическим нагрузкам. Таким образом, совершенствование специальной подготовленности в гандболе приводит к развитию динамической мышечной выносливости. Это подтверждают результаты проведенного корреляционного анализа полученных данных: динамическая мышечная выносливость субдоминантной руки ассоциировалась со стажем спортивной тренировки. Максимальный темп движения кисти обеих рук у обследованных спортсменок был связан с силой нервных процессов и точностью реакции на движущийся объект. Динамическая мышечная выносливость кисти доминантной руки была связана с функциональной подвижностью нервных процессов.

Ключевые слова: динамическая мышечная выносливость, теппинг-тест, состояние психофизиологических функций, спортсменки высокой квалификации, гандбол.

S. Fedorchuk, PhD, Ye. Petrushevskyi, Vice President of the Handball Federation of Ukraine
National University of Ukraine on Physical Education and Sport, Kyiv, Ukraine

DYNAMIC MUSCULAR ENDURANCE IN CONNECTION WITH THE STATE OF PSYCHOPHYSIOLOGICAL FUNCTIONS OF QUALIFIED FEMALE ATHLETES

The aim of the study was to determine the relationship between dynamic muscular endurance of the hand (according to the tapping test) with the state of psychophysiological functions of qualified female handball players at different stages of sports training. Diagnostic complex "Diagnostics-1" (MV Makarenko, VS Lyzogub) was used to determine the state of psychophysiological functions of athletes, the maximum rate of movement of the brush. Dynamic muscular endurance of the right and left brushes, properties of the nervous system (functional mobility and strength of nervous processes), the effectiveness of sensorimotor activity and the dynamics of nervous processes, the latency period of a complex reaction of choice, the accuracy of the reaction to a moving object were studied in accordance with the purpose of the study.

Dynamic muscular endurance of subdominant hand was significantly higher in older female athletes. There is a tendency to increase the dynamic muscular endurance of the dominant hand in older female athletes. The asymmetry according to the indicators of the tapping test between the right and left hand was lower in the older age group than in the younger age group. In general, the results indicate a higher level of dynamic muscular endurance of both arms in older female athletes, who are more adapted to long-term specific physical activity. That is, the improvement of special training in handball leads to the development of dynamic muscular endurance. This is confirmed by the results of the correlation analysis of the obtained data: dynamic muscular endurance of the subdominant arm was associated with the experience of sports training. The maximum rate of movement of the brush of both hands in the surveyed female athletes was associated with the strength of nervous processes and the accuracy of the reaction to a moving object. The dynamic muscular endurance of the dominant hand brush was associated with the functional mobility of nervous processes.

Keywords: dynamic muscular endurance, tapping test, state of psychophysiological functions, highly qualified female athletes, handball.

УДК 577.122.8

DOI 10.17721/1728_2748.2020.82.63-66

¹ Н. Ракша, канд. біол. наук,¹ Ю. Соколовська, студ.,² Е. Манжалій, канд. мед. наук, ² Д. Добрянський, канд. мед. наук,¹ О. Савчук, д-р біол. наук¹ Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна,² Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна

ОЦІНЮВАННЯ АНТИОКСИДАНТНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ПОЛІКОМПОНЕНТНИХ КОМПЛЕКСІВ

Універсальним механізмом пошкодження клітин є надлишкова неконтрольована продукція активних форм кисню й інтенсифікація процесів перекисного окиснення ліпідів, що протікають на тлі зниження концентрації та/чи активності природних систем антиоксидантного захисту. Оксидативний стрес, спричинений дисбалансом у прооксидантно-антиоксидантній системі, є загальною патогенетичною ланкою розвитку патологічного процесу незалежно від його етіології. Тому підтримка антиоксидантного статусу організму за рахунок систематичного вживання продуктів чи біологічно активних добавок, компоненти яких виявляють антиоксидантну активність, може розглядатися як етап превентивної стратегії профілактики розвитку станів, асоційованих з оксидативним стресом. В експериментах *in vitro* оцінено антиоксидантні властивості двох полікомпонентних комплексів. Результати, одержані у ході дослідження, обґрунтовують можливість застосування комплексу 1 та комплексу 2 як засобів, що мають антиоксидантні властивості. Обидва комплекси виявляли відносно високу загальну антиоксидантну активність і редукуючу здатність. У цілому можна констатувати, що дія досліджуваних сумішей є комплексною та спрямованою переважно на попередження утворення високореактивних вільних радикалів за рахунок зниження вмісту перекису водню та хелатування металів змінної валентності, зокрема двовалентного заліза. Виявлено здатність комплексу 1 знешкоджувати супероксидні аніон-радикали, а комплексу 2 попереджувати утворення вторинних продуктів ПОЛ. Досліджувані комплекси є мультиінгредієнтними сумішами, дія окремих компонентів яких спрямована на покращення роботи імунної системи та підвищення загальної резистентності організму до впливу несприятливих факторів навколишнього середовища, тому наявність антиоксидантних властивостей є додатковим аргументом на користь їх використання як засобів підтримки загального гомеостазу.

Ключові слова: антиоксидантні властивості, експериментальні полікомпонентні комплекси.

Вступ. Вільнорадикальні реакції є невід'ємною частиною метаболізму за умов фізіологічної норми; ці реакції лежать в основі багатьох життєво важливих процесів, зокрема таких: знешкодження чужорідних сполук, імунна відповідь, акумуляція і біотрансформація енергії; вільні радикали виконують сигнальну та регуляторну функції; за їх участі контролюють найважливіші гомеостатичні фізико-хімічні параметри клітини: в'язкість, вибіркова проникність, цілісність клітинних мембран [1].

Водночас, надмірна активація вільнорадикальних реакцій на тлі порушення/виснаження функціонального резерву антиоксидантної системи захисту організму призводить до накопичення надлишку активних кисневих метаболітів і розвитку оксидативного стресу – стану, який є патогенетичною ланкою багатьох соціально-значущих захворювань (цукровий діабет, ішемічна хвороба серця, атеросклероз, хвороба Альцгеймера) [2]. Доведено, що оксидативний стрес є не лише наслідком патологічного процесу, а часто слугує одним із тригерних механізмів, що лежать в основі розвитку захворювання.

Деструктивна дія вільних радикалів (активних форм кисню й азоту) пов'язана з наявністю вільного неспареного електрона, що обумовлює їх високу реакційну здатність і забезпечує високу швидкість перебігу реакцій за їх участі. Опосередковане вільними радикалами перекисне окиснення ліпідів обумовлює порушення цілісності клітинних мембран. Деградація ліпідів мембран веде до зростання текучості мембрани клітини та збільшує її проникність до іонів, що у цілому негативно впливає на клітинний гомеостаз. Зростання концентрації вільних радикалів призводить до пошкодження структури ядерної та мітохондріальної ДНК, білкових молекул, що у свою чергу є причиною злоякісної трансформації клітин і передчасного старіння організму [3].

Одним із можливих напрямків збереження належного антиоксидантного статусу організму є систематичне вживання продуктів чи біологічно активних добавок, компоненти яких виявляють антиоксидантну активність. Застосування препаратів комплексної дії, що

знижують імовірність утворення вільних радикалів, дозволяє здійснювати корекцію метаболічних і функціональних змін на рівні окремих клітинних структур, попереджаючи таким чином розвиток органних і системних порушень і може розглядатися як етап превентивної стратегії профілактики розвитку станів, асоційованих з оксидативним стресом.

Матеріали та методи. Проведено оцінювання антиоксидантних властивостей двох полікомпонентних комплексів. До складу першого з розрахунку на 100 г входили: білково-пептидна суміш тваринного походження – 61 г; порошок перепелиних яєць – 30 г; порошок артишоку – 0,4 г; порошок топінамбура – 0,2 г; лецитин – 0,8 г; лактулоза – 1,6 г; насіння розторопші плямистої – 0,2 г; спіруліна – 2 г; чечевиця – 2,6 г; аскорбінова кислота – 1,2 г (ТОВ "Ворлд Грінзіейшен Систем", Україна). До складу другого комплексу з розрахунку на 100 г входили екстракти водно-спиртові (чебрець, глід, любисток, хвощ польовий, кропива, подорожник, пустирник, алое, календула, часник, елеутерокок, насіння льону, евкالیпт, лопух, шишки хмелю, кора крушини) – 18 г; риб'ячий жир – 6 г; порошок перепелиних яєць – 5,2 г; спіруліна – 3,7 г; олія лляна – 3 г; олія обліпихова – 3 г; олія розторопші – 3 г; олія зародків пшениці – 3 г; олія волоського горіха – 3 г; олія виноградна – 3 г; олія гарбузова – 1,7 г; паростки чечевиці – 0,74 г; олія кедрова – 0,3 г; витяжка з мідій – 0,25 г; вітамін С – 0,25 г; сироп стевії – 0,14 г; витяжка активно діючих речовин із кумису – 0,1 г; екстракт виноградних кісточок – 0,1 г; кукумарії сухий порошок – 0,1 г; ламінарія – 0,1 г; сироп вишні – 0,06 г; нікотинова кислота – 0,015 г; вітаміни (В1 – 0,004 г, В2 – 0,004, В6 – 0,005 г, В12 – 0,00003 г, D3 – 0,000025 г, K3 – 0,0005 г), фолієва кислота – 0,002 г; янтарна кислота – 0,2 г. (ТОВ "Ворлд Грінзіейшен Систем", Україна). Далі по тексту обидва експериментальні комплекси позначено, відповідно, як комплекс 1 та комплекс 2. У дослідженні використано спиртовий і водний розчини, які готували, розчиняючи наважки масою 25 мг у 2,5 мл 20% етилового спирту чи дистильованої води відповідно. Для кращо-

го розчинення проби поміщали на 15 хв на автоматичний шейкер, після чого центрифугували при 1500 g. Визначення цільових активностей проводили у надосадовій рідині. Оптичну щільність проб вимірювали на мікропланшетному спектрофотометрі (Bio Tek Instruments, BioTek, USA). Виміри проводили у трикратній повторності. Аскорбінова кислота (25 мМ) була використана як референтна сполука, що має виражені антиоксидантні властивості.

Загальну антиоксидантну активність оцінювали за відновленням стабільного радикалу 2,2-дифеніл-1-пікрилгідразилу (ДФПГ) у присутності досліджуваних комплексів [4]. Оптичну щільність проб вимірювали при 517 нм після 30 хв інкубації у темряві. Редууючу здатність визначали відповідно до методу [5]. До досліджуваних зразків послідовно додавали 0,2 М натрійфосфатний буфер, рН 6,6 та 0,05 % розчин калій ферріціаніду. Після 20 хв інкубації при 50°C до проб додавали 5% трихлороцтову кислоту. Аліквоти надосадової рідини, одержані після центрифугування проб при 1500 g, змішували з рівним об'ємом дистильованої води та додавали 0,1% розчин сульфату заліза (III). Оптичну щільність проб вимірювали при 700 нм. Здатність хелатувати іони Fe^{2+} визначали відповідно до методу [6]. Досліджувані зразки мішували з 0,2 мМ розчином сульфату залізата 0,01% розчином перекису водню. Проби залишали при кімнатній температурі на 10 хв, після чого додавали 0,2 мМ розчин фенантроліну. Оптичну щільність проб вимірювали при 510 нм. Здатність знешкоджувати перекис водню оцінювали відповідно до методу [7]. Досліджувані зразки інкубували з 0,05% розчином перекису водню, після чого додавали 4% розчин амонію молібденовокислого. Оптичну щільність проб вимірювали при 410 нм. Здатність знешкоджувати супероксидні аніон-радикали оцінювали відповідно до методу [8]. Для генерування супероксидних аніон-радикалів було використано систему НАДН⁺ та фенозинмоносульфат (ФМС). Після інкубації досліджуваних зразків з 80 мкМ НАДН⁺ та 20 мкМ ФМС до проб додавали 50 мкМ нітросинього тетразолію. Проби залишали в темряві за кімнатної температури на 5 хв, після чого вимірювали оптичну щільність при 560 нм. Здатність уловлювати NO визначали за реакцією з нітропрусидом натрію [9]. Досліджувані зразки змішували з 10 мМ розчином нітропрусиду натрію у 0,1 М натрійфосфатному буфері, рН 7,4. Проби залишали у темряві за кімнатної температури на 120 хв, після чого додавали 5% водний розчин реактиву Грісса. Через 30 хв вимірювали оптичну щільність при 546 нм. Для оцінювання здатності комплексів попереджувати утворення вто-

ринних продуктів перекисного окиснення ліпідів, досліджувані препарати інкубували з 10% гомогенатом яєчного жовтка за присутності Fe^{3+} /перекис водню [10]. Накопичення ТБК-активних продуктів визначали у реакції з тіобарбітуровою кислотою відповідно до стандартної методики [11].

Отримані результати визначення окремих активностей виражали як відсоток інгібування згідно з формулами, описаними у відповідних посиланнях на методи. Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою методів варіаційної статистики та кореляційного аналізу з використанням комп'ютерної програми "Microsoft Excel 2016". Підраховували показники середньої арифметичної (M), середньої квадратичної помилки середньої арифметичної (m).

Результати досліджень та їх обговорення. Оскільки обидва досліджувані комплекси є багатокомпонентними за складом, для оцінювання їх антиоксидантної активності було використано ряд методик, поєднання яких дозволяє всебічно проаналізувати різні аспекти прояву антиоксидантної активності.

Перш за все було визначено загальну антиоксидантну активність, яка є інтегральним показником і дає змогу попередньо визначити, чи виявляє досліджувана сполука антиоксидантні властивості. Відповідно до одержаних нами результатів (табл. 1 та табл. 2), загальна антиоксидантна активність спиртового та водного розчинів комплексу 1 складала 46 % і 68 %, у той час як цей показник для аскорбінової кислоти становив 98 %. Значення загальної антиоксидантної активності комплексу 2 виявилось дещо нижчим і становило 29 % для спиртового і 41 % для водного розчинів. У цілому загальна антиоксидантна активність водних розчинів обох досліджуваних комплексів була на 22 % та 12 % вищою порівняно з такою для спиртових розчинів.

Одержані на цьому етапі результати підтверджують наявність певного антиоксидантного потенціалу у досліджуваних комплексах та обґрунтовують доцільність проведення подальших, детальніших досліджень у цьому напрямку.

Інформативним тестом оцінювання антиоксидантної активності сполук є їх редууюча здатність, оскільки саме цей показник дозволяє зробити висновок про антирадикальні властивості. Як бачимо з даних табл. 1 та 2, редууюча здатність досліджуваних комплексів містилась у межах 65–66 % для комплексу 1 та 27–30 % для комплексу 2.

Таблиця 1. Показники антиоксидантної активності експериментального полікомпонентного комплексу 1

Показник	Комплекс 1		Аскорбінова кислота (25 мМ)
	Спиртовий розчин (1%)	Водний розчин (1%)	
Загальна антиоксидантна активність, %	46,3±4,0	68,4±8,2	98,6±5,1
Редууюча здатність, %	66,3±6,4	65,0±6,2	-
Fe^{2+} -хелатуюча активність, %	58,0±5,1	40,6±4,2	89,0±6,5
Здатність знешкоджувати перекис водню, %	12,3±2,1	7,0±2,1	55,0±6,3
Здатність знешкоджувати супероксидні аніон-радикали, %	8,5±2,1	10,2±2,0	57,0±7,0
Здатність уловлювати NO, %	0,90±0,05	Невиявлено	-
Здатність попереджувати утворення вторинних продуктів ПОЛ, %	5,6±2,3	5,0±2,1	63,5±5,2

Реалізація багатьох біохімічних реакцій та, відповідно, підтримання належного метаболічного статусу організму неможливе без участі металів змінної валентності, які входять до складу багатьох клітинних білків, білків плазми крові та необхідні для прояву і

регуляції активності металозалежних ферментів. Проте при порушенні збалансованості між окремими ланками прооксидантно-антиоксидантної системи іони металів змінної валентності можуть стати ваго-

ним чинником, що провокує утворення активних кисневих метаболітів і гідропероксидів.

Із цих позицій речовини, що здатні попереджувати включення металів у реакції генерування вільних радикалів є особливо перспективними, оскільки сприяють підтриманню рівня вільних радикалів у межах фізіологічної норми. Тому надалі було оцінено здатність обох експериментальних комплексів хелатувати іони двовалентних металів, зокрема заліза, оскільки саме цей метал, вступаючи у реакції Фентона та Осипова, призводить до утворення гідроксильних радикалів. Незважаючи на їх недовговічність, гідроксильні радикали належать до найагресивніших кисневих метаболітів, які здатні окиснювати білки, нуклеїнові кислоти та ліпіди, обумовлюючи порушення детермінованих властивостей біологічних молекул.

Як видно з даних, наведених у табл. 1 і 2, Fe^{2+} -хелатуюча активність комплексу 1 складала 58 та 40 %, відповідно для спиртового та водного розчинів, у той час як хелатуюча активність комплексу 2 була значно нижчою і складала 14 та 11 %.

Також було оцінено здатність обох комплексів впливати на вміст перекису водню. Згідно з одержаними нами результатами, обидва досліджувані експериментальні комплекси виявляли незначну здатність до знешкодження перекису водню. Порівняння ефективності водних і спиртових розчинів показало, що спиртовий розчин комплексу 1 був найефективнішим щодо цього (12 %). Здатність комплексу 2 до знешкодження перекису водню була на рівні 4–5 %.

Таблиця 2. Показники антиоксидантної активності експериментального полікомпонентного комплексу 2

Показник	Комплекс 2		Аскорбінова кислота (25 мМ)
	Спиртовий розчин (1%)	Водний розчин (1%)	
Загальна антиоксидантна активність, %	29,1±3,2	41,0±4,3	98,6±5,1
Редуруюча здатність, %	30,0±3,2	27,4±3,3	-
Fe^{2+} -хелатуюча активність, %	14,0±2,1	11,5±2,1	89,0±6,5
Здатність знешкоджувати перекис водню, %	3,1±0,2	4,5±0,2	55,0±6,3
Здатність знешкоджувати супероксидні аніон-радикали, %	5,2±0,3	5,3±0,3	57,0±7,0
Здатність уловлювати NO, %	Не виявлено	Не виявлено	-
Здатність попереджувати утворення вторинних продуктів ПОЛ, %	15,1±3,0	14,2±3,3	63,5±5,2

На відміну від інших активних кисневих метаболітів перекис водню – відносно інертна та стабільна сполука, що дозволяє їй дифундувати крізь гідрофобні мембрани на значні відстані від місця утворення, сприяючи у такий спосіб генералізації оксидативного стресу. Адже за умов порушення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги перекис водню є потенційним джерелом для утворення більш реакційноздатних гідроксильного радикалу та гіпохлорит-аніону – сполук із високим окисним потенціалом, які викликають необоротну модифікацію біомолекул, індують процеси перекисного окиснення ліпідів, у тому числі ліпідів, що входять до складу мембран.

Виявлена нами здатність досліджуваних експериментальних комплексів хелатувати іони Fe^{2+} та впливати на вміст перекису водню може свідчити про їхню потенційну ефективність щодо попередження утворення у тканинах і біологічних рідин організму гідроксильних радикалів. В організмі не існує спеціальних ферментних систем інактивації гідроксильних радикалів, тому препарати, що здатні безпосередньо чи опосередковано впливати на рівень цих радикалів, викликають особливий інтерес та є перспективними з позицій їх можливого застосування для попередження активізації вільнорадикальних реакцій, особливо за умов станів гіпоксії та подальшої реоксигенації.

У ході роботи оцінено здатність комплексів знешкоджувати супероксидні аніон-радикали, які є потенційним джерелом більш реакційноздатних форм активних кисневих метаболітів. Окрім того, супероксидний аніон-радикал здатен реагувати з оксидом азоту (II) з утворенням пероксинітриту. Гіперпродукція останнього викликає розвиток "нітрозуючого стресу", який є однією з важливих патогенетичних ланок розвитку оксидативного стресу.

Результати проведених досліджень виявили незначну активність обох комплексів щодо супероксидних аніон-радикалів. Так, здатність комплексу 1 знешкоджувати супероксидні аніон-радикали була на

рівні 8 і 10%, відповідно для спиртового і водного розчинів. Цей показник для комплексу 2 становив 5% незалежно від розчинника.

Також оцінено здатність препаратів уловлювати оксид азоту, проте жоден з досліджуваних нами препаратів не виявив здатності знижувати вміст оксиду азоту.

Враховуючи отримані нами результати щодо здатності комплексу 1 та комплексу 2 тією чи іншою мірою впливати на рівень вільних радикалів, наступним етапом роботи було перевірити, чи здатні ці комплекси впливати на утворення продуктів перекисного окиснення ліпідів, які виникають в результаті окиснення поліненасичених жирних кислот. Для генерування вільних радикалів було використано систему Fe^{3+} /перекис водню, вміст вторинних продуктів перекисного окиснення оцінювали за накопиченням ТБК-активних продуктів.

Як видно з даних, наведених у табл. 1 та 2, ефективність комплексу 2 виявилась вищою за таку у комплексу 1 і становила 14–15 % порівняно з 5 % для комплексу 1.

Результати проведених досліджень обґрунтовують можливість застосування експериментальних полікомпонентних комплексів 1 та 2 як основи для засобів, що виявляють антиоксидантні властивості. У цілому можна констатувати, що дія обох препаратів є комплексною та спрямованою як безпосередньо на знешкодження радикалів, у тому числі, супероксидного аніон-радикалу, так і на попередження утворення вільних радикалів за рахунок зниження вмісту перекису водню та хелатування металів змінної валентності, зокрема двовалентного заліза.

Оскільки обидва досліджувані експериментальні комплекси не належать до сертифікованих антиоксидантних засобів, а є полікомпонентними сумішами, дія яких спрямована на покращення роботи імунної системи та підвищення загальної резистентності організму до впливу несприятливих факторів навколишнього середовища, наявність антиоксидантних властивостей є додатковим аргументом на користь їхнього використання для підтримки гомеостазу.

Список використаних джерел

1. Dröge W. Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function / W. Dröge // *Physiol Rev.* – 2002. – № 82. – P. 47–95.
2. Chandrasekaran A. Redox control of senescence and age-related disease / A. Chandrasekaran, M. S. Idelchik, J. A. Melendez // *Redox Biol.* – 2017. – № 11. – P. 91–102.
3. Phaniendra A. Free Radicals: Properties, Sources, Targets, and Their Implication in Various Diseases / A. Phaniendra, D. B. Jestadi, L. Periyasamy // *Indian J. Clin. Biochem.* – 2015. – № 30(1). – P. 11–26.
4. The relative antioxidant activities of plant-derived polyphenolic flavonoids / C. A. Rice-Evans, N. J. Miller, P. G. Bolwell et al. // *Free Radical Research.* – 1995. – 22(4). – P. 375–383.
5. Jayaprakash G. K. Antioxidant activity of grape seed extracts on peroxidation models in-vitro / G. K. Jayaprakash, R. P. Singh, K. K. Sakariah // *J. Agric. Food Chem.* – 2001. – № 55. – P. 1018–1022.
6. Prieto P. Spectrophotometric quantitation of antioxidant capacity through the formation of a phosphomolybdenum complex: specific application to the determination of vitamin E / P. Prieto, M. Pineda, M. Aguilera // *Anal. Biochem.* – 1995. – 269. – P. 337–341.
7. Ruch R. J. Prevention of cytotoxicity and inhibition of intercellular communication by antioxidant catechins isolated from Chinese green tea / R. J. Ruch, S. J. Cheng, J. E. Klaunig // *Carcinogen.* – 1989. – № 10. – P. 1003–1008.
8. Chakraborty G. Free radical scavenging activity of Aesculus indica leaves. / G. Chakraborty // *International Int J Pharm Tech Research.* – 2009. – 1(3). – P. 524–526.
9. Ghafourifar P. Mitochondrial nitric oxide synthase / P. Ghafourifar, E. Cadenas // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2005. – № 26. – P. 190–195.
10. Janero D. R. Malondialdehyde and thiobarbituric acid reactivity as diagnostic indices of lipid peroxidation and peroxidative tissue injury / D. R. Janero // *Free Radical Biology and Medicine.* – 1990. – 9(6). – P. 515–540.
11. Ohkawa H. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction / H. Ohkawa, N. Ohishi, K. Yagi // *Analytical Biochemistry.* – 1979. – 95(2). – P. 351–358.

References

1. Dröge W. Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function. *Physiol Rev.* 2002;82:47–95.

¹ Н. Ракша, канд. биол. наук, ¹ Ю. Соколовская, студ., ² Э. Манжалий, канд. мед. наук,

² Д. Добрянский, канд. мед. наук, ¹ О. Савчук, д-р биол. наук

¹ Киевский национальный университет имени Тараса Шевченка, Киев, Украина,

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

ОЦЕНКА АНТИОКСИДАНТНЫХ СВОЙСТВ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ПОЛИКОМПОНЕНТНЫХ КОМПЛЕКСОВ

Универсальным механизмом повреждения клеток является избыточная неконтролируемая продукция активных форм кислорода и интенсификация процессов перекисного окисления липидов, протекающих на фоне снижения концентрации и/или активности естественных систем антиоксидантной защиты. Поддержка антиоксидантного статуса организма за счет систематического употребления продуктов или биологически активных добавок, компоненты которых проявляют антиоксидантную активность, может рассматриваться как этап превентивной стратегии профилактики развития состояний, ассоциированных с окислительным стрессом. В экспериментах *in vitro* были оценены антиоксидантные свойства двух экспериментальных поликомпонентных комплексов. Результаты, полученные в ходе исследования обосновывают возможность применения комплекса 1, а также комплекса 2 как средства, проявляющих антиоксидантные свойства. В целом можно констатировать, что действие обеих исследуемых смесей является комплексным и направлено преимущественно на предупреждение образования высокореактивных свободных радикалов за счет снижения содержания перекиси водорода и хелатирования металлов переменной валентности, в частности двухвалентного железа. Обнаружена способность комплекса 1 обезвреживать супероксидные анион-радикалы, а комплекса 2 предупреждать образование вторичных продуктов ПОЛ.

Ключевые слова: антиоксидантные свойства, экспериментальные поликомпонентные комплексы.

¹ N. Raksha, PhD, ¹ Ju. Sokolovskaya, Student, ² E. Manzhaliy, PhD,

² D. Dobryanskiy, PhD, ¹ O. Savchuk, Dr Sci.

¹ Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine,

² Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

ESTIMATION OF ANTIOXIDANT PROPERTIES OF EXPERIMENTAL POLY-COMPONENT COMPLEXES

The involvement of free radicals appears to be the feature of most human diseases. The general mechanism of cell damage involves the excessive uncontrolled production of reactive oxygen species resulting in the intensification of lipid peroxidation processes and damaging of macromolecules. These processes are generally accompanied by a decrease in the concentration and/or activity of natural antioxidants. Moreover, the exhaustion of the antioxidant capacity of the organism is among the key reasons leading to the development of pathological states. The maintenance of the prooxidant-antioxidant balance by the systematic use of products or dietary supplements, the components of which exhibit antioxidant activity, can be considered as a part of a strategy for the prevention and control of diseases associated with oxidative stress. The current work aims to study the free radical scavenging activity of two experimental poly-component complexes. Antioxidant properties of complexes were determined in experiments *in vitro*. The estimation of total antioxidant activity, nitric oxide, hydrogen peroxide radical, and superoxide anion scavenging activity was performed. The results revealed that both complexes have the potentials to prevent the formation of free radicals and can be used as agents with antioxidant properties. It was established that the effect of complex 1 and 2 is complex and first of all aimed at the prevention of the formation of dangerous free radicals by reducing the level of hydrogen peroxide. The additional mechanism involves the chelating of metal ions, in particular ferrous iron. The antioxidant ability exhibited by complex 1 was found to be higher than the total antioxidant activity of complex 2. Complex 1 was more effective in the ability to neutralize superoxide anion-radicals while complex 2 showed a high percentage inhibition of Fe²⁺-induced lipid peroxidation.

Keywords: antioxidant properties, experimental poly-component complexes.

2. Chandrasekaran A., Idelchik M.S., Melendez J.A. Redox control of senescence and age-related disease. *Redox Biol.* 2017;11:91–102.

3. Phaniendra A., Jestadi D.B., Periyasamy L. Free Radicals: Properties, Sources, Targets, and Their Implication in Various Diseases. *Indian J Clin Biochem.* 2015;30(1):11–26.

4. Rice-Evans C.A., Miller N.J., Bolwell P.G., Bramley P.M., Pridham J.B. Therapeutic antioxidant activities of plant-derived polyphenolic flavonoids. *Free Radical Research.* 1995;22(4):375–383.

5. Jayaprakash G.K., Singh R.P., Sakariah K.K. Antioxidant activity of grape seed extracts on peroxidation models *in-vitro*. *J. Agric. Food Chem.* 2001;55:1018–1022.

6. Prieto P., Pineda M., Aguilera M. Spectrophotometric quantitation of antioxidant capacity through the formation of a phosphomolybdenum complex: specific application to the determination of vitamin E. *Anal. Biochem.* 1995;269:337–341.

7. Ruch R.J., Cheng S.J., Klaunig J.E. Prevention of cytotoxicity and inhibition of intercellular communication by antioxidant catechins isolated from Chinese green tea. *Carcinogen.* 1989;10:1003–1008.

8. Chakraborty G. Free radicals scavenging activity of Aesculus indica leaves. *International J PharmTechResearch.* 2009;1(3):524–526.

9. Ghafourifar P., Cadenas E. Mitochondrial nitric oxide synthase. *Trends Pharmacol. Sci.* 2005;26:190–195.

10. Janero D.R. Malondialdehyde and thiobarbituric acid reactivity as diagnostic indices of lipid peroxidation and peroxidative tissue injury. *Free Radical Biology and Medicine.* 1990;9(6):515–540.

11. Ohkawa H., Ohishi N., Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical Biochemistry.* 1979;95(2):351–358.

Надійшла до редакції 10.09.2020

Отримано виправлений варіант 12.10.2020

Підписано до друку 12.10.2020

Received in the editorial 10.09.2020

Received a revised version on 12.10.2020

Signed in the press on 12.10.2020

УДК 581.132:504.055: 543.42
DOI 10.17721/1728_2748.2020.82.67-72

Н. Нужи́на, канд. біол. наук, А. Голубенко, канд. біол. наук,
Р. Палагеча, канд. біол. наук, О. Футорна, канд. біол. наук,
Н. Гензерська, біолог I категорії, М. Гайдаржи, д-р біол. наук
Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна

ВПЛИВ КОРОТКОТРИВАЛОЇ ГІПЕРТЕРМІЇ НА РЕЛІКТОВІ РОСЛИНИ *GINKGO L.* ТА *MAGNOLIA L.*

У зв'язку з глобальними кліматичними змінами, що супроводжуються різкими коливаннями температури, важливо досліджувати жаростійкість реліктових рослин із метою покращення розуміння механізмів пристосування та виживання організмів за даних умов. Виявлення витриваліших до дії високої температури рідкісних і корисних видів рослин дозволить рекомендувати їх для використання в озелененні, сільському господарстві, медицині тощо. Робота проводилась на магноліях та гінкго, оскільки ці рослини не лише важливі для ландшафтного дизайну у всьому світі, а й ціняться за вміст біологічно активних речовин, які використовують в медицині та сільському господарстві. Рослини *Ginkgo biloba L.*, *Magnolia obovata Thunb.*, *Magnolia kobus DC.* та *Magnolia denudata Desr.* прогрівали впродовж трьох годин за +40 °C, контрольна група перебувала за температури +26 °C. Відповідь на стрес було проаналізовано за рівнем перекисного окиснення ліпідів, активності супероксиддисмутази і пероксидази, а також вмістом флавоноїдів і фотосинтетичних пігментів у досліджуваних рослинах. Фотосинтетична система всіх досліджених видів не була пошкоджена внаслідок дії гіпертермії. Рослини *Ginkgo biloba* показали дуже високу витривалість до дії високої температури та стабільність антиоксидантної та пігментної систем. Представники всіх розглянутих нами видів магнолій можна розмістити в напрямку зниження стійкості до різких змін температури так: *Magnolia kobus* → *Magnolia obovata* → *Magnolia denudata*. Виявлено більшу витривалість до дії високої температури рослин, батьківщиною яких є Японія. Вид *M. denudata* виявився найменш стійким, можливо за рахунок недостатньої активності антиоксидантних ферментів.

Ключові слова: *Ginkgo*, *Magnolia*, малоновий діальдегід, супероксиддисмутаза, пероксидаза, флавоноїди, фотосинтетичні пігменти.

Вступ. Протягом останніх десятиліть спостерігається стійка тенденція до підвищення середньорічної температури повітря [2,10]. Погодні умови стають нестабільнішими – різкі коливання температури й часті відлиги взимку, спека й дефіцит вологи влітку значно впливають на розвиток рослинності. За умов різких змін клімату гіпертермічний стрес є одним з основних видів абіотичного стресу, який обмежує ріст, розвиток та урожайність рослин. Висока температура навколишнього середовища здатна викликати надвиробництво активних форм кисню, які є надзвичайно реакційноздатними та призводять до окиснювального стресу. Протидія окиснювальному стресу полягає у знешкодженні активних форм кисню за допомогою детоксикаційних ферментів, де першою ланкою є супероксиддисмутаза (СОД), пероксидази та каталаза, а наступними ланками – первинні та вторинні метаболіти [13, 21, 23]. Стійкість до високих температур навколишнього середовища і різких перепадів температури є одним із критично необхідних факторів для виживання рідкісних рослин. Реліктові рослини, які пережили глобальні кліматичні зміни, можуть бути показовим модельним об'єктом для вивчення цієї проблеми. Однією з найцікавіших рослин є *Ginkgo biloba L.* – голонасінна реліктова деревна рослина. Рослини класу гінкгових були широко поширені на Землі в мезозойську еру. З другої половини крейдяного періоду залишився практично один рід гінкго. Минуло 7 млн років, як гінкго зник у Північній Америці, і 2,5 млн років, як зник в Європі. У природі рослини гінкго збереглися лише у Китаї. Одним із найдавніших родів покритонасінних є рід *Magnolia L.* Високі рештки цих рослин знайдено в Європі та Східній Азії, Північній Америці, Алясці та Гренландії; на терені України – в палеоцені Путивля. Після льодовикового періоду природний ареал магнолій скоротився до Східної Азії, Північної та Центральної Америки [17]. Проблеми холодостійкості магнолій і гінкго вивчалися багатьма дослідниками [5, 17, 24]. Жаростійкості цих рослин не було приділено достатньої уваги. Магнолії та гінкго – не лише важливі ландшафтні види у всьому світі, а й ціняться за вміст біологічно активних речовин, які використовуються в медицині та сільському господарстві [3, 9, 18, 25]. Саме тому вивчення жаростійкості даних

реліктових рослин має велике не лише теоретичне, а й практичне значення.

Матеріали та методи. Об'єктами дослідження були 4 види з колекції Ботанічного саду імені акад. О. В. Фоміна *Ginkgo biloba L.*, *Magnolia obovata Thunb.*, *Magnolia kobus DC.*, *M. denudata Desr.*

Ginkgo biloba. Сучасною батьківщиною гінкго дволопатевого вважають гору Тяньму (Тяньмушань), розміщену на висоті 1506 м над рівнем моря, також є відомості про острівці у провінціях Гуансі, Гуйчжоу, Сичуань [8].

Magnolia denudata. Походить із Китаю (Аньхой, Хунань, Цзянсу, Гуандун, Гуйчжоу, Фуцзянь, Чжеян). Занесений як уразливий до Червоного списку видів Китаю [4].

Magnolia obovata. У природі зростає переважно в Японії (Хоккайдо, Хонсю, Сікоку, Кюсю), де піднімається на висоту 600–1800 м над рівнем моря.

Magnolia Kobus. Поширена в Центральній і Північній Японії та Кореї в лісах уздовж гірських потоків [11].

В експерименті використовували листки середнього ярусу з однорічних рослин. Дослідження проводили у другій декаді травня, коли денна температура повітря на вулиці не піднімалася вище +25 °C, на непристосованих до високих температур рослинах. Дослідні рослини, у горщиках із землею, прогрівали в повітряному термостаті за температури +40 °C протягом трьох годин. Температуру в термостаті контролювали термометром, розміщеним на рівні рослин. Передня стінка термостата була скляною і рослини перебували в умовах природного освітлення. Ми не використовували додаткового освітлення за термообробки, оскільки відомі факти про посилення інгібуючої дії високих температур на фотосинтетичну систему за яскравого освітлення [6]. Контрольну групу рослин витримували за температури +25 °C.

Біохімічні дослідження проводили за допомогою спектрофотометра СФ-2000.

Перекисне окиснення ліпідів встановлювали за вмістом малонового діальдегіду (МДА), визначеного за кольоровою реакцією з тіобарбітуровою кислотою, заснованій на утворенні в кислому середовищі забарвленого триметинового комплексу, що має характерний спектр поглинання з максимумом $\lambda = 533$ нм. Кількість малонового діальдегіду виражали в кмоль / г сирової маси [12].

Активність супероксиддисмутази визначали методом, заснованим на здатності супероксиддисмутази

конкурувати з нітросинім тетразолієм за супероксидні радикали, що надходять із реакції фотоокиснення рибофлавіну при $\lambda = 560$ nm. Активність супероксиддисмутази виражали у відносних одиницях активності на мг білка [7]. Вміст білка визначали за методом Warburg and Christian [26] при $\lambda = 595$, у мг / г сирової речовини.

Активність пероксидази визначали за швидкістю реакції окиснення бензидину до утворення синього продукту його окиснення у присутності H_2O_2 і пероксидази при $\lambda = 590$ nm. Активність пероксидази виражали у відносних одиницях активності на 1 г сухої маси [22].

Сумарний вміст флавоноїдів, у перерахуванні на рутин і абсолютноно суху масу у відсотках, визначали за методикою [20] при $\lambda = 410$ nm.

Пігменти екстрагували з рослинного матеріалу 80% ацетоном і визначали спектрофотометричним методом при $\lambda = 663, 646, 470$ nm [14]. Вміст пігментів визначали з розрахунку на масу сирової речовини.

Статистична обробка даних проводилась за допомогою програми Prism GraphPad 6 (GraphPad Software, Inc, 2012, USA). Достовірність результатів

визначали за t -критерієм Ст'юдента для порівняння з контрольною групою.

Результати. Накопичення МДА свідчить про високий рівень перекисного окиснення ліпідів та, відповідно, низьку стійкість рослин до несприятливого зовнішнього середовища. За умов контролю найменша кількість МДА спостерігається у *G. biloba* (рис. 1a), більше того, короткотривалий вплив гіпертермії не вплинув на значення цього показника. Такі результати вказують на дуже високий рівень стійкості рослин цього виду до високотемпературного стресового фактора. Кількість МДА у рослин виду *M. kobus* теж достовірно не змінилася за умов стресу, лише мала тенденцію до збільшення. У *M. obovata*, поряд із подібним рівнем МДА у контролі до такого у *M. kobus*, за гіпертермії достовірно збільшується рівень перекисного окиснення ліпідів (рис. 1 a), що вказує на меншу стресостійкість цих рослин. Найвищий рівень МДА за умов контролю та різке збільшення його кількості під час температурного стресу у *M. denudata* вказує на найбільшу вразливість рослин цього виду, у тому числі до гіпертермії.

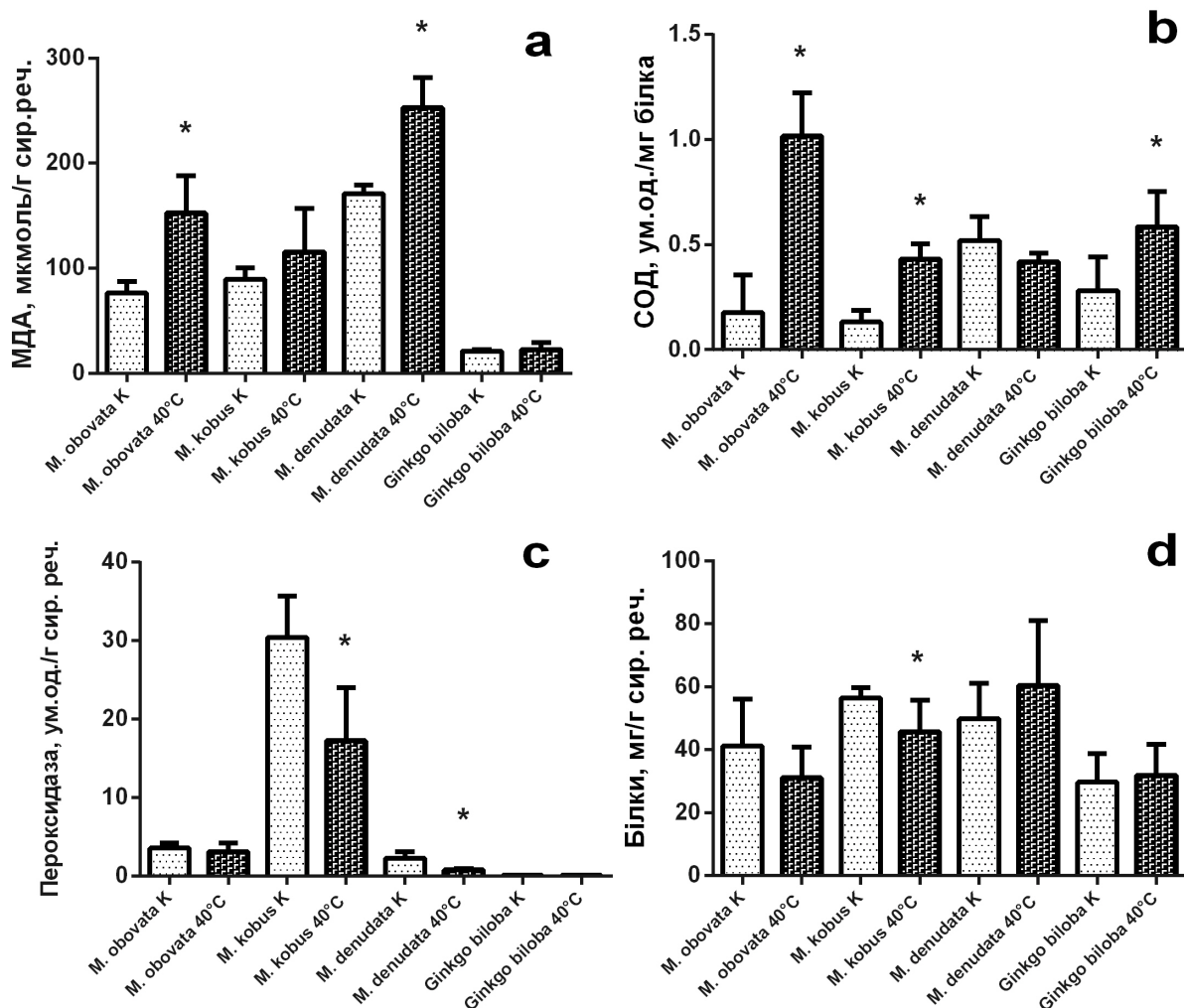


Рис. 1. Активність антиоксидантних ферментів і вміст МДА при гіпертермії у видів родів *Magnolia* та *Ginkgo*

* – $p < 0,05$ відносно контрольної групи.

Активність ферменту СОД за відсутності дії стресового чинника більша у 3-4 рази у представників *M. denudata*, порівняно з іншими досліджуваними групами. Також саме у цієї групи не лише не спостерігається зростання активності СОД за дії стресу, а і можна відмітити тенденцію до зниження активності.

Водночас, у представників інших трьох видів активність СОД достовірно збільшується (у *M. obovata* – у шість разів, втричі у *M. kobus* і вдвічі у *G. biloba*) (рис. 1 b).

Активність пероксидази за умов контролю незначна майже у всіх досліджуваних видів, окрім *M. kobus*. У цього виду активність пероксидази більша від такої у

M. obovata у 8 раз, і аж у 380 раз більша, порівняно з *G. biloba*. У *G. biloba*, як і у *M. obovata* різка гіпертермія не вплинула на активність пероксидази, тоді як у інших двох видів активність цього ферменту знизилася внаслідок стресу (рис. 1 с).

У ході експерименту виявили незначні коливання загального вмісту білка між групами в контролі та після впливу гіпертермії. Лише у представників *M. kobus*

відбувалося зменшення кількості білка внаслідок короткотривалого високотемпературного впливу (рис. 1d).

Кількість флавоноїдів за умов контролю була найбільшою у *M. denudata*, і найменшою у *G. biloba*. Разом із цим, прогрівання рослин не вплинуло на вміст у них флавоноїдів (рис. 2 а).

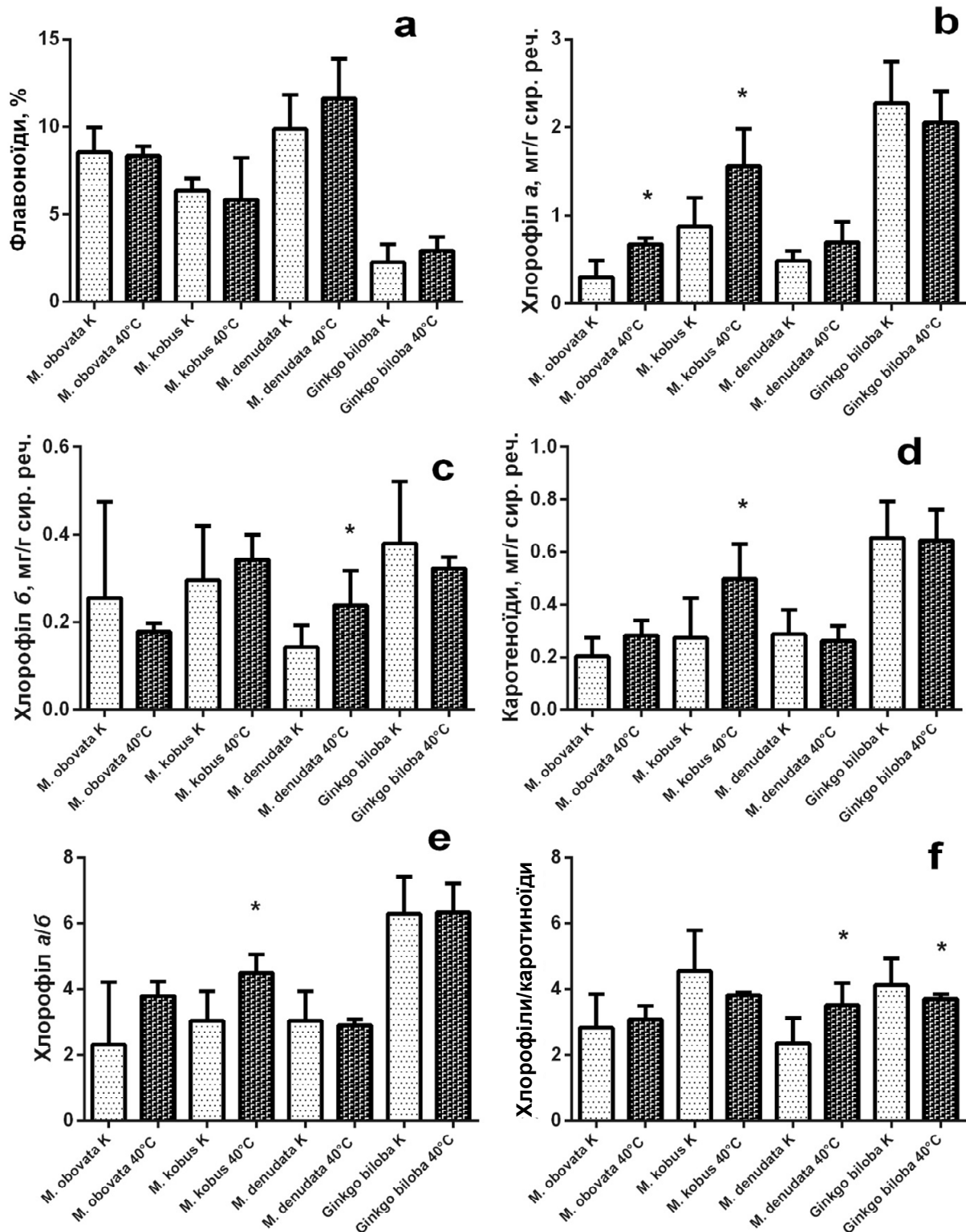


Рис. 2. Стан пігментної системи при гіпертермії у видів родів *Magnolia* та *Ginkgo*

* – $p < 0,05$ відносно контрольної групи.

У контрольній групі, вміст хлорофілу *a* і *b* і каротиноїдів різний у трьох видів. Найбільша кількість хлорофілів за умов контролю наявна у *G. biloba*, особливо відрізняється цей вид за кількістю хлорофілів *a* – більш як у 7, 5, 2 рази від *M. obovata*, *M. denudata*, *M. kobus*, відповідно.

Слід відмітити, що дія гіпертермії або взагалі не вплинула на стан пігментної системи, на прикладі *G. biloba*, або стимулювала синтез на окремих її ланках: хлорофілів *a* – у *M. obovata* і *M. kobus*, хлорофілів *b* – у *M. denudata*, каротиноїдів – у *M. kobus* (рис. 2 б, с, d). Інтенсивніше збільшення кількості хлорофілів *a* порівняно з хлорофілами *b* у *M. kobus* є причиною збільшення коефіцієнта хлорофіл *a* / *b* (рис. 2 е). Достовірне збільшення співвідношення хлорофілів до каротиноїдів у *M. denudata* викликане збільшенням кількості хлорофілів внаслідок теплового стресу поряд із стабільною кількістю каротиноїдів. Хоча у рослин *G. biloba* не спостерігається достовірних змін у пігментній системі, проте, зниження значень співвідношення хлорофіли / каротиноїди підкреслює наявність тенденції до зменшення кількості хлорофілів внаслідок стресу (рис. 2 ф).

Обговорення. У ході дослідження виявлено, що різке збільшення температури до + 40 °С не мало негативного впливу на гінго, про що свідчить відсутність збільшення кількості МДА після прогрівання. Також унаслідок різкого прогрівання вдвічі збільшилась активність СОД, що є однією з перших ланок антиоксидантного захисту. Пероксидаза виявлена в дуже незначній кількості і не бере участі в антиоксидантному захисті вказаних рослин за умов гіпертермії. Також виявили низький рівень флавоноїдів за стресових умов та умов контролю. Можна вважати стабільною і реакцію фотосинтетичної системи на температурний вплив. Зниження показника відношення хлорофілів до каротиноїдів після прогрівання викликано наявністю тенденції до зменшення кількості хлорофілів і каротиноїдів після прогрівання. Відомо, що вміст хлорофілів у листках відображає пристосованість рослин до певної інтенсивності світла. Так, відносно високий вміст хлорофілів у *G. biloba* вказує на більшу тіньовитривалість цих рослин, тоді як рослини *M. denudata* виявилися найсвітлолюбнішими (рис. 2). Відсутність змін на біохімічному рівні внаслідок гіпертермії, окрім зростання активності СОД, може свідчити про високу стабільність цих рослин до стресових умов.

Рослини *M. kobus*, як і *G. biloba*, не мали достовірного підвищення рівня МДА після прогрівання, що може вказувати, з одного боку, на стійкість до впливу температури, а з іншого боку, може пояснюватись ефективною роботою антиоксидантної системи на рівні СОД, каротиноїдів та пероксидази, величезний запас якої в нормі дав змогу вчасно відреагувати на стресову ситуацію. Стратегія накопичення пулу антиоксидантних ферментів за відсутності стресу з подальшим швидким використанням цього пулу зустрічається і в інших рослин [15, 16]. Збільшення кількості хлорофілів *a* після прогрівання також свідчить про активацію захисних механізмів на рівні фотосинтетичної системи. Таким чином, можна вважати ці рослини більш витривалими до дії високої температури.

Представники *M. obovata* гірше, ніж попередні види, реагують на різке підвищення температури, що проявляється у збільшенні майже вдвічі рівня МДА, порівняно з контрольною групою. Проте підвищення активності

СОД майже вп'ятеро внаслідок стресу свідчить про швидку потужну антиоксидантну реакцію на стрес. Зростання СОД після абіотичного стресу відмічають також M. Ardelean у *Sedum telephium* L та S. Panda у *Hydrilla verticillata* L. [1, 19]. Пероксидаза, флавоноїди та каротиноїди не були задіяні у захисних реакціях на короткотривалий стрес у цих рослин. Про стійкість фотосинтетичної системи до різних температурних змін свідчить збільшення кількості хлорофілу *a* та відсутність достовірних змін усіх інших досліджуваних показників цієї системи. У цілому можна стверджувати про достатню витривалість до дії високої температури цих рослин.

Дослідження рослин *M. denudata* показало найвищий серед досліджуваних видів рівень МДА як у контролі, так і після стресового впливу. Це може вказувати на найменш ефективний захист рослин на анатомічному рівні, що обумовлює постійний підвищений фоновий рівень МДА. Також це пояснює найвищий серед розглянутих видів рівень СОД у контрольній групі. Так, активність СОД у *M. denudata* в чотири рази більша, ніж у контрольній групі *M. kobus*. Водночас, дія стресу не впливає достовірно на рівень СОД, лише можна спостерігати тенденцію до незначного зниження активності цього ферменту. Рівень активності пероксидази є найменшим у вказаного виду, а після температурного впливу активність ще знижується, тому можна вважати, що участь цього ферменту в антиоксидантній відповіді незначна. Вміст флавоноїдів і каротиноїдів у представників *M. denudata* є найвищим серед розглянутих видів магнолій за відсутності стресу, однак короткотривалий вплив гіпертермії не змінив достовірно кількість цих пігментів. Про відсутність негативного впливу температури на пігментну систему та наявність додаткового захисного механізму вказує також і збільшення кількості хлорофілів *b*. Отже, можна вважати рослини *M. denudata* найменш витривалі до дії короткотривалої гіпертермії серед досліджених видів.

Висновки. Представники роду *Ginkgo* L. виявилися більше стійкими за дії короткотривалої гіпертермії, ніж види роду *Magnolia* L. Усі розглянуті нами види магнолій можна ранжувати у напрямку зниження стійкості до впливу високих температур: *M. kobus* → *M. obovata* → *M. denudata*, що вказує на більшу витривалість до дії високої температури рослин, батьківщини яких є Японія. Вид *M. denudata* виявився найменш стійким, можливо через недостатню активність антиоксидантних ферментів. Фотосинтетична система усіх досліджених видів не була пошкоджена внаслідок дії гіпертермії.

Список використаних джерел

1. The effect of heat stress on hyperhydricity and guaiacol peroxidase activity (GPOX) at the foliar lamina of *Sedum telephium* L. ssp. *maximum* (L.) Krock. Vitroplantlets / M. Ardelean, D. Cachita-Cosma, A. A. Ardelean et al. // Analele Stiint. Univ. Al. I. Cuza Iasi, Sect. II a. Biol. veget. – 2014. – Vol. 60, № 2. – P. 21–31.
2. Bitá C. E. Plant tolerance to high temperature in a changing environment: scientific fundamentals and production of heat stress-tolerant crops / C. E. Bitá, T. Gerats // Front Plant Sci. – 2013. – № 4. – P. 273.
3. Ginkgo biloba Extract (EGb) Inhibits Oxidative Stress in Neuro 2A Cells Overexpressing APPsw / L. Chen, Ch. Zhang, Y. Han et al. // BioMed Research International. – 2019. – Vol. 1. – 9 p.
4. Cicuzza D. The Red List of Magnoliaceae / D. Cicuzza, A. Newton, S. Oldfield. – Cambridge, UK, 2007. – 56 p.
5. De novo transcriptome sequencing and gene expression profiling of *Magnolia wufengensis* in response to cold stress / Sh. Deng, J. Ma, L. Zhang et al. // BMC Plant Biology. – 2019. – Vol. 19. – P. 321.
6. Foyer C. H. Oxygen metabolism and the regulation of photosynthetic electron transport. In: Causes of photooxidative stress and amelioration of defense system in plants / C. H. Foyer, J. Harbinson. – Boca Ratón : CRC Press, 1994. – P. 1–42.

7. Giannopolitis C. N. Superoxide dismutase I. Occurrence in higher plants / C. N. Giannopolitis, S. K. Ries // *Plant Physiology*. – 1977. – Vol. 2. – P. 309–314.
8. *Ginkgo biloba* / ed. by Teris A. van Beek. – Amsterdam : Harwood Academic, 2000. – P. 9.
9. Hongbing G. Determination of free phenolics and combined phenolics in foliage of *Magnolia sieboldii* K. Koch / G. Hongbing, W. Huan, D. Fengguo // *Functional Materials*. – 2016. – Vol. 23, № 3. – P. 437–442.
10. Jones P. D. Hemispheric and large-scale surface air temperature variations: An extensive revision and an update to 2001 / P. D. Jones, A. Moberg // *Journal of Climate*. – 2003. – Vol. 16. – P. 206–223.
11. Korshuk T. P. *Magnolias* (*Magnolia* L.) / T. P. Korshuk, R. M. Palagecha. – K. : Kyiv University Publishing and Printing Center, 2007. – 208 s.
12. Kumar G. N. M. Changes in lipid peroxidation and lipolytic and free radical scavenging enzyme activities during aging and sprouting of potato (*Solanum tuberosum*) seed-tubers / G. N. M. Kumar, N. R. Knowles // *Plant Physiology*. – 1993. – Vol. 102. – P. 115–124.
13. Heat and drought stresses in crops and approaches for their mitigation / M. Lamaoui, M. Jemo, R. Datla, F. Bekkaoui // *Front Chem*. – 2018. – Vol. 6. – 26 p.
14. Lichtenthaler H. K. Chlorophylls and carotenoids, pigments of photosynthetic biomembranes / H. K. Lichtenthaler // *Methods in Enzymology*. – 1987. – Vol. 148. – P. 350–382.
15. Anatomically distinct representatives of Cactaceae Juss. family have different response to acute heat shock stress / N. Nuzhyna, K. Baglay, A. Golubenko, O. Lushchak // *Flora*. – 2018. – Vol. 242. – P. 137–145.
16. Nuzhyna N. V. Various antioxidant responses to hyperthermia in anatomically different species of the genus *Rosa* / N. V. Nuzhyna, O. O. Tkachuk // *Biosystems Diversity*. – 2019. – Vol. 27, № 3. – P. 193–199.
17. Palagecha R. Culture of magnolias in Ukraine / R. Palagecha // *Magnolia*. – 2014. – Vol. 49, № 95. – P. 11–30.
18. Palahecha R. Determination of antitumor activity of flavonoid group polyphenols extracts: magnolol, gonokiol and obovatol obtained from magnolia bark (*Magnolia* L.) / R. Palagecha, I. Lisniak // *Visnyk Kyivskoho natsionalnoho universytetu imeni Tarasa Shevchenka. Introduktsiia ta zberezhenia roslynnoho riznomanittia*. – 2014. – № 1. – P. 47–51.
19. Panda S. K. Changes in growth and superoxide dismutase activity in *Hydrilla verticillata* L. under abiotic stress / S. K. Panda, M. H. Khan // *Brazilian Journal of Plant Physiology*. – 2004. – Vol. 2. – P. 115–118.
20. Antioxidant potential of solanum spirale shoot and berry: a medicinal plant used in arunachal pradesh / T. Payum, A. K. Das, R. Shakar et al. // *American Journal of Pharmtech Research*. – 2015. – Vol. 5, № 4. – P. 307–314.
21. Higher plant antioxidants and redox signaling under environmental stresses / H. B. Shao, L. Y. Chu, M. A. Shao et al. // *Comptes Rendus Biologies*. – 2008. – Vol. 331, № 6. – P. 433–441.
22. Sharifi G. Changes of antioxidant enzyme activities and isoenzyme profiles during in vitro shoot formation in saffron (*Crocus sativus* L.) / G. Sharifi, H. Ebrahimzadeh // *Acta Biol Hung*. – 2010. – Vol. 61, № 1. – P. 73–89.
23. Suzuki N. Reactive oxygen species and temperature stresses: A delicate balance between signaling and destruction / N. Suzuki, R. Mittler // *Physiologia Plantarum*. – 2006. – Vol. 126, № 1. – P. 45–51.
24. Role of temperature and soil moisture conditions on flavonoid production and biosynthesis-related genes in ginkgo (*Ginkgo biloba* L.) leaves / G. Wang, F. Cao, G. Wang, Y. A. El-Kassaby // *Open Natural Products Chemistry and Research*. – 2015. – Vol. 3, № 1. – P. 1000162.
25. Toxicity and possible mechanisms of action of honokiol from *Magnolia denudata* seeds against four mosquito species / Zh. Wang, H. Perumalsamy, X. Wang, Y.-J. Ahn // *Scientific Reports*. – 2019. – Vol. 9, Article number: 411.
26. Warburg O. Isolierung und Kristallisation des Garungsferments Enolase / O. Warburg, W. Christian // *Biochemistry*. – 1941. – Vol. 310. – P. 384–421.
4. Cicuzza D, Newton A, Oldfield S. The Red List of Magnoliaceae. Cambridge, UK; 2007. 56 p.
5. Deng Sh, Ma J, Zhang L, Chen F, Sang Z, Jia Zh, Ma L. De novo transcriptome sequencing and gene expression profiling of *Magnolia wufengensis* in response to cold stress. *BMC Plant Biology*. 2019;19:321.
6. Foyer CH, Harbinson J. Oxygen metabolism and the regulation of photosynthetic electron transport. In: Causes of photooxidative stress and amelioration of defense system in plants. Boca Ratón: CRC Press; 1994.1-42.
7. Giannopolitis CN, Ries SK. Superoxide dismutase I. Occurrence in higher plants. *Plant Physiology*. 1977; 2: 309-314.
8. *Ginkgo Biloba*, ed. by Teris A. van Beek. Amsterdam: Harwood Academic, 2000.
9. Hongbing G, Huan W, Fengguo D. Determination of free phenolics and combined phenolics in foliage of *Magnolia sieboldii* K. Koch *Functional Materials*, 2016; 23(3): 437-442.
10. Jones PD, Moberg A. Hemispheric and large-scale surface air temperature variations: An extensive revision and an update to 2001. *Journal of Climate*. 2003; 16:206-223.
11. Korshuk TP, Palagecha RM. *Magnolias* (*Magnolia* L.) K.: Kyiv University Publishing and Printing Center, 2007. – 208 s. in Ukrainian.
12. Kumar GNM, Knowles NR. Changes in lipid peroxidation and lipolytic and free radical scavenging enzyme activities during aging and sprouting of potato (*Solanum tuberosum*) seed-tubers. *Plant Physiology*. 1993; 102: 115-124.
13. Lamaoui M, Jemo M, Datla R, Bekkaoui F. Heat and drought stresses in crops and approaches for their mitigation. *Front Chem*. 2018; 6: 26.
14. Lichtenthaler HK. Chlorophylls and carotenoids, pigments of photosynthetic biomembranes. *Methods in Enzymology*. 1987; 148: 350-382.
15. Nuzhyna N, Baglay K, Golubenko A, Lushchak O. Anatomically distinct representatives of Cactaceae Juss. family have different response to acute heat shock stress. *Flora*. 2018; 242:137-145.
16. Nuzhyna NV, Tkachuk OO. Various antioxidant responses to hyperthermia in anatomically different species of the genus *Rosa*. *Biosystems Diversity*. 2019; 27(3):193-199.
17. Palagecha R. Culture of magnolias in Ukraine. *Magnolia*. 2014;49(95):11-30.
18. Palahecha R, Lisniak I. Determination of antitumor activity of flavonoid group polyphenols extracts: magnolol, gonokiol and obovatol obtained from magnolia bark (*Magnolia* L.) *Visnyk Kyivskoho natsionalnoho universytetu imeni Tarasa Shevchenka. Introduktsiia ta zberezhenia roslynnoho riznomanittia*. 2014;1:47-51. in Ukrainian.
19. Panda SK, Khan MH. Changes in growth and superoxide dismutase activity in *Hydrilla verticillata* L. under abiotic stress. *Brazilian Journal of Plant Physiology*. 2004; 2:115-118.
20. Payum T, Das AK, Shakar R, Tamuly Ch, Hazarika M. Antioxidant potential of solanum spirale shoot and berry: a medicinal plant used in arunachal pradesh, *American Journal of Pharmtech Research*. 2015; 5(4): 307-314.
21. Shao HB, Chu LY, Shao MA, Jaleel CA, Mi HM. Higher plant antioxidants and redox signaling under environmental stresses. *Comptes Rendus Biologies*. 2008; 331(6): 433-441.
22. Sharifi G, Ebrahimzadeh H. Changes of antioxidant enzyme activities and isoenzyme profiles during in vitro shoot formation in saffron (*Crocus sativus* L.). *Acta Biol Hung*. 2010; 61(1): 73-89.
23. Suzuki N, Mittler R. Reactive oxygen species and temperature stresses: A delicate balance between signaling and destruction. *Physiologia Plantarum*. 2006; 126(1): 45-51.
24. Wang G, Cao F, Wang G, El-Kassaby YA. Role of temperature and soil moisture conditions on flavonoid production and biosynthesis-related genes in ginkgo (*Ginkgo biloba* L.) leaves. *Open Natural Products Chemistry and Research*. 2015; 3(1): 1000162.
25. Wang Zh, Perumalsamy H, Wang X, Ahn YJ. Toxicity and possible mechanisms of action of honokiol from *Magnolia denudata* seeds against four mosquito species. *Scientific Reports*. 2019;9:Article number: 411.
26. Warburg O, Christian W. Isolierung und Kristallisation des Garungsferments Enolase. *Biochemistry*. 1941; 310: 384-421.

Reference

1. Ardelean M, Cachita-Cosma D, Ardelean AA, Ladasiu C, Mihali VC. The effect of heat stress on hyperhydricity and guaiacol peroxidase activity (GPOX) at the foliar lamina of *Sedum telephium* L. ssp. *maximum* (L.) Krock. *Vitroplantlets. Analele Stiint Univ Al I Cuza Iasi, Sect. II a. Biol veget*. 2014;60(2):21-31.
2. Bitá CE, Gerats T. Plant tolerance to high temperature in a changing environment: scientific fundamentals and production of heat stress-tolerant crops. *Front Plant Sci*. 2013;4: 273. doi: 10.3389/fpls.2013.00273.
3. Chen L, Zhang Ch, Han Y, Meng X, Zhang Y, Chu H, Ma H. *Ginkgo biloba* Extract (EGb) Inhibits Oxidative Stress in Neuro 2A Cells Overexpressing APPsw \ BioMed Research International. 2019; 1, Article ID 7034983, 9 p.

Надійшла до редколегії 10.09.2020
Отримано виправлений варіант 12.10.2020
Підписано до друку 12.10.2020

Received in the editorial 10.09.2020
Received a revised version on 12.10.2020
Signed in the press on 12.10.2020

Н. Нужи́на, канд. биол. наук, А. Голубенко, канд. биол. наук, Р. Палагеча, канд. биол. наук,
Н. Гензерская, биолог I категории, О. Футорна, канд. биол. наук, М. Гайдаржи, д-р биол. наук
Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, Киев, Украина

ВЛИЯНИЕ КРАТКОВРЕМЕННОЙ ГИПЕРТЕРМИИ НА РЕЛИКТОВЫЕ РАСТЕНИЯ *GINKGO L.* И *MAGNOLIA L.*

В связи с глобальными климатическими изменениями, которые сопровождаются резкими колебаниями температуры, важно исследовать жароустойчивость реликтовых растений с целью улучшения понимания механизмов приспособления и выживания организмов в данных условиях. Выявление более устойчивых к воздействию высоких температур редких и полезных видов растений позволит рекомендовать их для использования в озеленении, сельском хозяйстве, медицине и т. д. Работа проводилась на магнолиях и гинкго, поскольку эти растения не только важны для ландшафтного дизайна во всем мире, но и ценятся за содержание биологически активных веществ, которые используются в медицине и сельском хозяйстве. Растения *Ginkgo biloba L.*, *Magnolia obovata Thunb.*, *Magnolia kobus DC.* и *Magnolia denudata Desr.* прогревали в течение трех часов при + 40 °C, контрольная группа находилась при + 26 °C. Ответ на стресс был проанализирован по уровню перекисного окисления липидов, активности супероксиддисмутазы и пероксидазы, а также содержанию флавоноидов и фотосинтезирующих пигментов в исследуемых растениях. Фотосинтезирующая система всех исследованных видов не претерпела повреждающего воздействия вследствие действия гипертермии. Растения *Ginkgo biloba* показали очень высокую устойчивость к действию высоких температур и стабильность антиоксидантной и пигментной систем. Представители всех рассмотренных нами видов магнолий можно расположить в направлении снижения устойчивости к резким повышениям температуры так: *Magnolia kobus* → *Magnolia obovata* → *Magnolia denudata*. Обнаружена более высокая устойчивость к гипертермии у растений, родиной которых является Япония. Вид *M. denudata* оказался наименее устойчивым, возможно за счет недостаточной активности антиоксидантных ферментов.

Ключевые слова: *Ginkgo*, *Magnolia*, малоновый диальдегид, супероксиддисмутаза, пероксидаза, флавоноиды, фотосинтезирующие пигменты.

N. Nuzhyna, PhD, A. Holubenko, PhD, R. Palagecha, PhD, O. Futorna, PhD,
N. Genzerska, boil. I category, M. Gaidarzhny, Dr Sci.
Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

INFLUENCE OF SHORT-TERM HYPERTHERMIA ON RELICT PLANTS *GINKGO L.* AND *MAGNOLIA L.*

In connection with global climatic changes, which are accompanied by sharp temperature fluctuations, it is important to study the heat resistance of relict plants in order to improve the understanding of the mechanisms of adaptation and survival of organisms in these conditions. Identification of rare and useful plant species more resistant to high temperatures will make it possible to recommend them for use in landscaping, agriculture, medicine, and the like. The work was carried out on magnolias and ginkgo, since these plants are not only important for landscape design all over the world, but are also valued for the content of biologically active substances that are used in medicine and agriculture. Plants of *Ginkgo biloba L.*, *Magnolia obovata Thunb.*, *Magnolia kobus DC.* and *Magnolia denudata Desr.* warmed up for three hours at + 40 °C, the control group was at + 26 °C. The stress response was analyzed for the level of lipid peroxidation, superoxide dismutase and peroxidase activity, as well as the content of flavonoids and photosynthetic pigments in the studied plants. The photosynthesizing system of all studied species did not undergo any damaging effects due to the action of hyperthermia. *Ginkgo biloba* plants have shown very high resistance to high temperatures and stability of the antioxidant and pigment systems. Representatives of all the species of magnolia that we have considered can be positioned in the direction of decreasing resistance to sudden increases in temperature: *Magnolia kobus* → *Magnolia obovata* → *Magnolia denudata*. A higher resistance to hyperthermia was found in plants native to Japan. *M. denudata* was the least resistant species, possibly due to insufficient activity of antioxidant enzymes.

Keywords: *Ginkgo*, *Magnolia*, malondialdehyde, superoxide dismutase, peroxidase, flavonoids, photosynthetic pigments.

Наукове видання



ВІСНИК

КИЇВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОГО УНІВЕРСИТЕТУ ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА

БІОЛОГІЯ

Випуск 3 (82)

Оригінал-макет виготовлено ВПЦ "Київський університет"

Автори опублікованих матеріалів несуть повну відповідальність за підбір, точність наведених фактів, цитат, статистичних даних, відповідної галузевої термінології, імен власних та інших відомостей. Редакція залишає за собою право скорочувати та редагувати подані матеріали.



Формат 60x84^{1/8}. Ум. друк. арк. 8,5. Наклад 300. Зам. № 220-9883.
Гарнітура Arial. Папір офсетний. Друк офсетний. Вид. № Б 3.
Підписано до друку 16.10.20

Видавець і виготовлювач
ВПЦ "Київський університет"

Б-р Тараса Шевченка, 14, м. Київ, 01030, Україна
☎ (38044) 239 32 22; (38044) 239 31 72; тел./факс (38044) 239 31 28
e-mail: vpc_div.chief@univ.net.ua; redaktor@univ.net.ua
<http://vpc.univ.kiev.ua>

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 1103 від 31.10.02