

Abstract

**F. O. Volokh,
K. A. Arkhypova,
A. I. Fisun,
V. O. Malakhov,**

*Kharkiv Medical Academy of Post-Graduate Education, 58 Amosova str., Kharkiv, 61178, Ukraine;
O. Ya. Usikov Institute for Radio-physics and Electronics NASU, 12 Acad. Proskury str., Kharkiv, 61085, Ukraine*

ASSESSMENT OF TREATMENT EFFICIENCY OF BIOPHYSICAL METHODS IN PATIENTS WITH CHRONIC HYPERTENSIVE CEREBRAL ISCHAEMIAS

The present work is a part of the multidisciplinary study on optimizing therapy for chronic neurological disorders. This part of research is dedicated to an assessment of treatment efficiency and monitoring rehabilitation process of patients with hypertensive encephalopathy of early- and middle-stage. The article presents the results of the study of the state of the membrane-cellular complex of erythrocytes in order to reveal functional changes, diagnosis and prognosis of chronic cerebral ischemia of hypertonic genesis of various stages (hypertensive encephalopathy (HE) of the first (I) and the second (II) stages) in the course of the therapy. For this purpose, a comprehensive study of the structural and functional state of the sympathoadrenal system, as a leading link in the pathogenesis of cardiovascular and cardiocerebral diseases, has been performed. The examination of blood cell membrane adrenergic activity, as an important criterion of the nervous and cardiovascular systems, during the course of patients' treatment has been carried out using a complex of physical and biochemical methods. Thus, we have opted for two techniques of in vitro adrenergic receptors sensing via monitoring drug-induced red blood cells' response to a beta-blocker (propranolol). The first one refers to a change in osmotic fragility of red blood cell membranes under the effect of beta-blocker and exploits a principle of hemolysis inhibition in the presence of beta-blocker which binds to beta-adrenergic receptors (beta-ARs) thus reducing the damage degree. Beta-ARs activity is numerically expressed by beta-ARM index. The second one is about tracing dielectric characteristics of blood cells using extra-high frequency (EHF) dielectrometry. The concept of dielectric blood sensing involves iterative measuring blood samples under in vitro effect of adrenergic-like substances (beta-blockers, adrenalin) using the waveguide-based reflectometry at a fixed frequency of 39.5 GHz. The main strategy of the study is to detect reproducible permittivity changes ($\Delta\epsilon^*$) as a response to the pharmaceutical action of beta-blocker. Both methods were performed as the repeated measurements of the parameters under study during the therapy at the beginning, on 10th day, and 60th day of follow-up.

The analysis has shown a clear correlation between the level of beta-adrenergic activity and the stage of HE. It was revealed that the degree of beta-adrenergic receptors activity of erythrocytes decreases with the progression of HE. Specifically, the quantitative assessment of beta-adrenergic receptor activity of erythrocytes between 26 and 45 units and even above should be considered a sign of hyperadrenergic states caused by pathological process.

The obtained results of the dielectric examination also allow monitoring the functional state of adrenergic activity of patients in the course of

treatment at the cellular level. It has been shown that dielectric *in vitro* reactions of blood cells under the influence of beta-blocker depend on the physiological state of patients. The change in the effect size and its sign of erythrocyte dielectric permittivity specifically reflects the direction of the pathological process. Reduction of dielectric reactivity of blood cells in response to *in vitro* effects of beta-blockers from -0.3 to +0.3 units should be considered a prognostic indicator, which depends on the severity of HE. Thus, determining the index of permittivity of erythrocytes and comparison between groups in patients with HE is advisable in order to predict the transition of pathology from one stage to another. Relative values of dielectric permittivity correlate with the parameters of beta-ARM, thus indicating the relationship between the dielectric characteristics and the structural/functional properties of blood cells depending on the physiological state of a patient. The data obtained by the methods applied are well-correlated and are of great interest for monitoring efficiency of treatment for chronic neurological conditions.

Keywords: beta-adrenergic activity, hypertensive encephalopathy, EHF dielectrometry, osmotic fragility, erythrocytes.

Corresponding author: arkhykate@gmail.com

Резюме

**Ф. О. Волох,
К. А. Архипова,
А. І. Фісун,
В. О. Малахов,**

*Харківська медична академія
післядипломної освіти, вул. Амо-
сова, 58, м. Харків, 61178, Украї-
на;*

*Інститут радіофізики та елек-
троніки ім. О. Я. Усикова НАН
України, вул. Академіка Проску-
ри, 12, м. Харків, 61085, Україна*

КОМПЛЕКСНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ЦЕРЕБРАЛЬНІ ІШЕМІЇ ГІПЕРТЕНЗИВНОГО ГЕНЕЗУ БІОФІЗИЧНИМИ МЕТОДАМИ

Дана робота є частиною циклу мультидисциплінарного дослідження з оптимізації терапії хронічних церебральних захворювань і моніторингу ефективності їх лікування. У статті представлені результати дослідження стану мембранно-клітинного комплексу еритроцитів з метою виявлення функціональних змін, діагностики і прогнозу хронічних церебральних ішемій гіпертонічного генезу різних стадій (дисциркуляторна енцефалопатія, ГДЕ, I ст. та II ст.) В динаміці медикаментозної корекції. Для цього авторами застосовано комплексний підхід, що базується на використанні біохімічних (мембранна осморезистентність) і біофізичних (КВЧ діелектрометрія) методів, які дозволяють швидко та надійно отримувати інформацію про стан бета-адренорецепторної системи *in vitro* з використанням еритроцитів пацієнтів ГДЕ. Аналіз отриманих даних дозволив диференціювати стан мембранної бета-адренореактивності (бета-АРМ), яка залежить від статі пацієнтів та тяжкості захворювання. Встановлено позитивну кореляцію між динамікою діелектричної проникності і структурно-функціональними властивостями мембранно-рецепторного комплексу клітин крові в залежності від фізіологічного стану пацієнтів, що становить великий інтерес для подальшого розвитку діагностичного тесту з метою виявлення патологічних порушень на клітинному рівні. Виявлені ефекти характеру змін бета-адренорецепції в ході лікування на основі комплексного вивчення різними методами показав, що даний підхід може бути використаний в якості адекватної оцінки ефективності медикаментозної терапії.

Ключові слова: бета-адренергічна активність, гіпертензивна дисциркуляторна енцефалопатія, КВЧ діелектрометрія, осморезистентність, еритроцити.



Резюме

**Ф. А. Волох,
Е. А. Архипова,
А.І. Фісун,
В. А. Малахов,**

Харьковская медицинская академия последипломного образования, ул. Амосова, 58, г. Харьков, 61178, Украина;

Институт радиофизики и электроники им. А. Я. Усикова НАН Украины, ул. Академика Проскуры, 12, г. Харьков, 61085, Украина

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМИ ИШЕМИЯМИ ГИПЕРТЕНЗИВНОГО ГЕНЕЗА БИОФИЗИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ

Данная работа является частью цикла мультидисциплинарного исследования по оптимизации терапии хронических церебральных заболеваний и мониторинга эффективности их лечения. В статье представлены результаты исследования состояния мембранно-клеточного комплекса эритроцитов с целью выявления функциональных изменений, диагностики и прогноза хронических церебральных ишемий гипертонического генеза различных стадий (дисциркуляторная энцефалопатия, ГДЭ, I ст. и II ст.) в динамике медикаментозной коррекции. Для этого авторами применен комплексный подход с использованием биохимических (осморезистентность) и биофизических (КВЧ диэлектрометрия) методов, которые позволяют быстро и надежно получать информацию о состоянии бета-адренорецепторной системы *in vitro* с использованием эритроцитов пациентов ГДЭ. Анализ полученных данных позволил дифференцировать состояние мембранной бета-адренореактивности (бета-АРМ), которая зависит от пола пациента и тяжести заболевания. Установлена положительная корреляция между динамикой диэлектрической проницаемости и структурно-функциональными свойствами мембранно-рецепторного комплекса клеток крови в зависимости от физиологического состояния пациентов, что представляет большой интерес для дальнейшего развития диагностического теста для выявления патологических нарушений на клеточном уровне. Выявленные эффекты динамики бета-адренорецепции в ходе лечения на основе комплексного изучения различными методами показал, что данный подход может быть использован в качестве адекватной оценки эффективности медикаментозной терапии.

Ключевые слова: бета-адренергическая активность, гипертензивная дисциркуляторная энцефалопатия, КВЧ диэлектрометрия, осморезистентность, эритроциты.

Автор, відповідальний за листування: arkhykate@gmail.com

Вступ

Серцево-судинні та цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ) залишаються гострою медично-соціальною проблемою світового рівня. Хронічні ЦВЗ, до яких відносяться початкові прояви недостатності кровопостачання мозку та дисциркуляторна энцефалопатія, з одного боку, є фактором ризику розвитку інсульту, а з іншого – причиною поступового наростання неврологічних і психічних розладів [1; 2]. Відомо, що однією з головних причин, що призводять до порушення гемодинаміки головного мозку, є змінення реологічних властивостей крові та ураження ендотелію судин, функції яких порушуються задовго до прояву клінічних та морфоло-

гічних ознак захворювань [3–5]. В патогенезі гіпертензивної форми дисциркуляторної энцефалопатії (ГДЕ) визначну роль відіграє артеріальна гіпертензія (АГ), що викликає порушення тону артерій [6;7], який супроводжується вазоспазмом, обумовлений як вазопресорними стимулами, так й порушенням реакції рецепторних систем судинної стінки на вазодепресорний вплив. Крім того, у клінічній практиці часто спостерігається як гіпердіагностика, так і недостатня діагностика ДЕ [8]. Для постановки точного діагнозу разом з отриманням анамнестичних даних та ретельним дослідженням неврологічного необхідно проведення низки параклінічних методів, серед яких провідними є нейрові-



зуалізаційні (КТ, МРТ) та нейропсихологічні, та методи дослідження стану судин [7;9]. Втім для підтвердження порушень реактивності артерій за допомогою інструментальних методів найчастіше обирають великі судини. Однак, такий підхід може призвести до неадекватної оцінки стану пацієнта. Слід також підкреслити, що лабораторна діагностика з визначенням рівня вазопресорних субстанцій в крові не може повною мірою підтвердити саме порушення реактивності артерій, до того ж в сучасній клінічній практиці, як правило, вона залишається недоступною методикою для рутинної оцінки стану пацієнта. Тому пошук й розробка нових інформативних, і в той же час доступних, методів ранньої діагностики та ефективного прогнозу стану здоров'я залишається вкрай актуальною проблемою. У зв'язку із цим дослідження різних фізико-хімічних параметрів, паралельно з клінічними дослідженнями, дозволяє отримати значно більше інформації про стан пацієнта як на рівні організму в цілому, так й на клітинному рівні [3; 10; 11].

Відповідно до сучасних уявлень клітинної медицини – напряму, що сформував інноваційні підходи до здоров'я людини – основною причиною виникнення найбільш поширених захворювань є порушення молекулярно-енергетичних і регуляторних клітинних процесів, які викликають подальші патологічні трансформації у роботі органів, тканин, та організму людини, призводячи до розвитку хвороби. Вперше подібний підхід до вивчення механізмів клітинної дезадаптації був запропонований наприкінці минулого сторіччя авторами так званої «мембранної теорії» про порушення іон-транспортних систем клітинних мембран та їх рецепції при розвитку артеріальної гіпертензії [12]. Численні результати досліджень щодо ролі регуляторних клітинних систем в етіології різних патологій [4; 13–16] свідчать на користь даного підходу, але механізми їх розвитку та причинно-наслідкові зв'язки ще потребують детального вивчення. Крім того, вивчення зв'язку цереброваскулярних розладів з індивідуальними особливостями стресової системи, є перспективною задачею, адже дозволяє оптимізувати та персоналізувати підходи до профілактики розвитку прогресування порушень мозкового кровообігу. Отже, дослідження взаємозв'язків між ланками регуляторної системи та уточнення механізмів патогенезу ГДЕ є важливою актуальною задачею, вирішення якої потребує оптимізації діагностичних

та терапевтичних заходів, а також прогнозу ЦВЗ в динаміці їх перебігу.

В даній роботі представлені результати вивчення структурно-функціонального стану бета-адренорецепторної системи, як одного з критеріїв функціонування мембранно-клітинного комплексу (МПК), що має безпосереднє відношення до етіології кардіоваскулярних захворювань. Метою даного дослідження було визначення діагностично-прогностичних критеріїв тяжкості перебігу ХЦГ гіпертензивного генезу з використанням біофізичних підходів, що дозволяють оперативно та надійно оцінювати стан САС на клітинному рівні та оцінити ефективність проведеної терапії з урахуванням структурно-функціонального стану бета-адренергічної реактивності (бета-АРМ) хворих на ГДЕ I і II стадії.

Матеріали та методи

Основою роботи є матеріали комплексного обстеження 114 осіб, з них 81 хворих на гіпертензивну дисциркуляторну енцефалопатію (ГДЕ) віком від 41 до 65 років (середній вік склав $56,2 \pm 9,2$ pp), що перебували на обстеженні та лікуванні в неврологічних відділеннях Комунальної установи охорони здоров'я «Харківська міська клінічна лікарня №7» та Чугуївської ЦРЛ, що є базою кафедри медичної реабілітації, лікувальної фізкультури та спортивної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти (ХМАПО). Всі обстежені пацієнти відповідали діагностичним критеріям ДЕ гіпертонічного генезу.

При відборі хворих враховувалися наступні критерії: артеріальна гіпертензія (АГ, АТ > 140/90 мм рт. ст.); вік до 65 років; перша доба надходження у стаціонар; відсутність захворювань ендокринної системи; відсутність медикаментозного фону (бета-блокатори) на момент госпіталізації пацієнтів. Етичні процедури дослідження відповідали юридичним і етичним нормам, передбаченим Декларацією Гельсінкі і принципами Належної клінічної практики (GCP).

Для аналізу та порівняльної характеристики даних клінічних та додаткових методів дослідження пацієнти були розділені на групи:

- **1 група** – хворі на ГДЕ I і II ст. – 33 особи;
- **2 група** – хворі на ГДЕ I ст. і II ст. – 48 осіб;



- **Контрольна група** – 33 особи без клінічних ознак церебральної патології та які відповідали критеріям відбору для дослідних груп і не суперечили критеріям виключення. Середній вік контрольної групи становив $55,8 \pm 13,2$ років серед чоловіків та $62,2 \pm 8,1$ серед жінок.

Класичне неврологічне обстеження проводилося за загально прийнятою методикою [17]. На підставі аналізу якісної, кількісної, тимчасової характеристик скарг, цілеспрямованого збору анамнезу і даних об'єктивного дослідження неврологічного статусу встановлювалася нозологічна форма захворювання.

Дослідження функціонального стану бета-адренорецепторного апарату проводили із використанням еритроцитів, вилучених натщесерце з венозної крові пацієнтів та стабілізованих антикоагулянтом (гепарин та ЕДТА в залежності від подальшого методу дослідження). Оцінку бета-АРМ здійснювали з використанням методу зміни осмотичної резистентності мембран еритроцитів при впливі бета-блокаторів (показник бета-АРМ) [18]. Даний метод засновано на факті гальмування гемолізу еритроцитів, поміщених в гіпоосмотичне середовище, в присутності бета-блокатора (ББ, пропранолол). Результатами дослідження є парні вимірювання оптичної щільності (ОЩ) надосадової рідини суспензії еритроцитів на довжині хвилі $\lambda = 540$ нм та порівняння дослідних зразків з контрольними (до яких не додавали ББ). Згідно методики [18] референсні (норма) значення показника бета-АРМ знаходяться в діапазоні від 2 до 20 у. о., що відображує підвищення осмотичної резистентності мембран еритроцитів в результаті зв'язування ББ з функціональними бета-адренорецепторами (бета-АРц). Знижений ступінь АРМ (> 20 ум. од.) є наслідком зменшення кількості чутливих до блокатора бета-АРц внаслідок їх десенсибілізації, що також є проявом системної адаптації організму до стресу.

Оцінку бета-адренергічної реактивності також проводили за допомогою методу КВЧ діелектрометрії еритроцитів розробки Інституту радіофізики та електроніки ім. О. Я. Усикова НАН України (ІРЕ НАНУ) на фіксованій частоті 39,5 ГГц ($\lambda=7,6$ мм) [19; 20]. Основним результатом дослідження є вивчення діелектричних змін ($\Delta\epsilon^*$) суспензій еритроцитів, індукованих адренергічними лікарськими засобами (АЛЗ) – ББ (пропранолол). Відмінності $\Delta\epsilon^*$ слід інтерп-

ретувати як реакцію клітин на *in vitro* дію фармакологічного чинника [21].

Статистичну обробку експериментальних результатів проводили у декілька етапів з використанням стандартних програм MS Excel 2007 та програмного середовища R/Deducer з пакетом статистичних алгоритмів, що використовуються в медико-біологічних дослідженнях [22]. Відповідно до типу розподілу даних та кількості елементів вибірок здійснювали оцінку статистичної значущості відмінностей вимірюваних величин за допомогою *t*-тесту (*t*-критерій Ст'юдента), критерію Фішера і тесту Манн–Уїтні. Для оцінки відмінностей між парними значеннями (ті ж самі пацієнти, досліджувані повторно в динаміці лікування) використано критерій Уїлкоксона для зв'язкових вибірок (*Wilcoxon sign-rank test*). Для визначення ступеню та спрямованості зв'язків між ознаками застосовували кореляційний аналіз, при цьому статистичним критерієм є коефіцієнт кореляції Пірсона та величини *p*-value. Важливо відмітити, що в роботі при аналізі даних у всіх випадках заданий рівень значимості $\alpha = 5\%$, при якому всі значення *p*-value $< 0,05$ є статистично значущими.

Результати дослідження та обговорення

На першому етапі дослідження було проведено експериментальне отримання показників бета-адренореактивності мембран еритроцитів (бета-АРМ, ум. од.) до початку та після медикаментозного лікування на 10 добу. В контрольній групі показник було визначено також двічі. Результати дослідження динаміки показників адренергічної активності мембран еритроцитів наведено у таблиці 1.

В результаті аналізу даних виявлено чітку диференціацію середнього індексу бета-АРМ між групами. Так, у контрольній групі рівень адренореактивності у межах норми, що не перевищує 20 у. о.; в групі 1 на початку дослідження середній індекс становив 34,6 у. о., що свідчить про знижений ступінь бета-адренореактивності; в групі 2 показник сягає ще більшого значення 42,2 у. о. і відповідає низькому ступеню зв'язування ББ адренорецепторами. При цьому показано, що показник у всіх трьох випадках залежить від статі: у жінок він перевищує такий у чоловіків в деяких випадках на 3–4 одиниці, але ця різниця є статистично достовірною ($p < 0,02$) лише у групі 1. Візуально розподіл показників показано на рис. 1.



Таблиця 1 – Динаміка середніх показників бета-АРМ на початку та через 10 днів лікування

Група	Бета-АРМ _{сер} , ум.од. ± s*					
	1 доба			10 доба		
	разом	чоловіки	жінки	разом	чоловіки	жінки
Контроль (n = 33)	16,1 ± 4,3	15,8 ± 3,4	16,4 ± 5,2	15,3 ± 4,0	14,5 ± 2,5	16,0 ± 5,1
Група 1 (n = 33)	34,6 ± 12,8	31,9 ± 5,0**	35,5 ± 14,4**	28,5 ± 15,9	21,6 ± 8,9**	30,6 ± 17,7**
Група 2 (n = 48)	42,2 ± 16,1	40,8 ± 16,4	43,6 ± 16,6	29,5 ± 12,1	29,3 ± 12,4	29,6 ± 12,2

Примітка: *s – стандартне відхилення; **p < 0.02

З рис. 1 можна спостерігати, що найбільш виразна різниця між індексами серед чоловіків: якщо у жінок показник знизився в середньому на 5 у. о. (13,8 %), то в чоловіків аж на 10 одиниць (32,3 %), тобто майже у 2,5 рази більше. В групі 2 показники знизилися на 28,2 % і 32,1 % серед чоловіків та жінок, відповідно.

Отримані результати частково узгоджуються з літературними даними. Так, в роботі [23] також було виявлено залежність показника бета-АРМ пацієнтів з ДЕ II ст. від статі і віку пацієн-

тів, але у чоловіків він помітно перевищував такий у жінок даної вікової групи, до того ж з віком він знижувався незалежно від статі хворих. Автори також спостерігали нормалізацію цього показника після проведеного курсу електрофорезу з мексидолом та впливу транскраніальних синусоїдальних модульованих струмів у більшості хворих (93 %). Авторами відзначено, що у контрольній групі в 11 % випадків його значення не змінилося, а у 5 % пацієнтів з ГДЕ II ст. збільшилася на 4–7 ум. од.

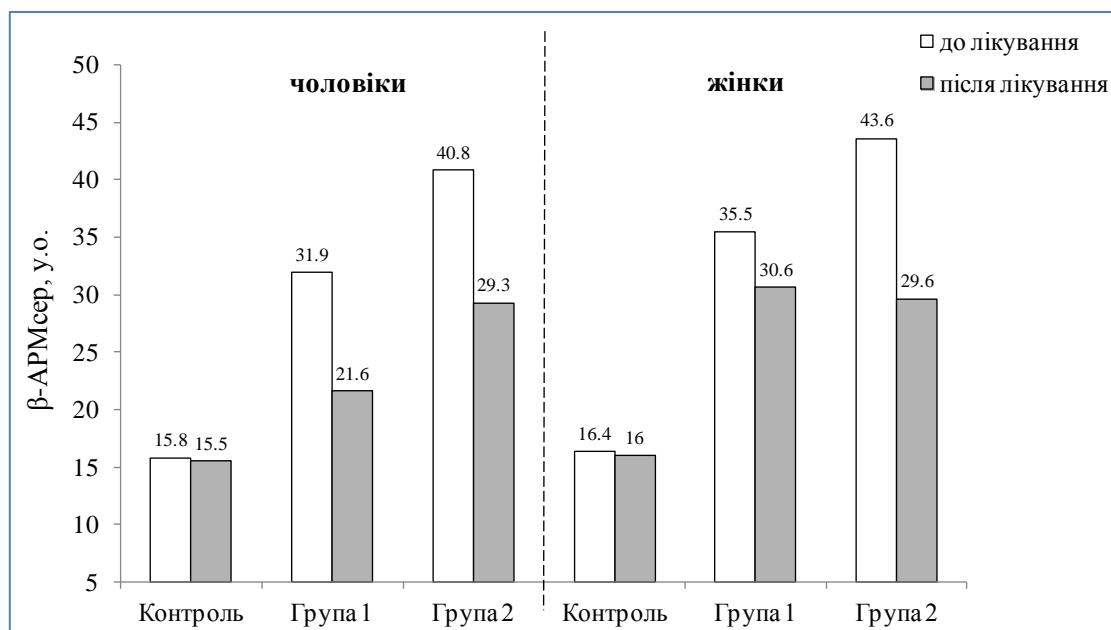


Рисунок 1 – Динаміка індексів бета-АРМ в різних групах в залежності від статі

В роботі [16] автори також спостерігали нормалізацію параметра бета-АРМ у хворих старших вікових груп с серцевою недостатністю протягом 10–15 діб, що знизився під впливом лікування на 7–30 % порівняно з вихідними значеннями (в середньому на 24,6 %). Також було відзначено, що при зниженні рівня бета-адренореактивності більш ніж на 35 % у двох

пацієнтів подальше збільшення дози селективного ББ (метопролол) супроводжувалося розвитком гіпотензії і брадикардії.

Далі було проведено повторне обстеження пацієнтів дослідних груп через 8–9 тижнів після початку лікування (рис. 2). Найбільш важливим результатом даного етапу є виявлення статисти-

чно достовірної нормалізації індексу бета-АРМ на 10-ту та 60-ту добу лікування.

Так, в групі ГДЕ 1 ст. показник знизився на 17,6 % ($p < 0,03$), а в групі ГДЕ 2 ст. – на 30,1 % ($p < 0,001$) на 10 добу спостереження. У більш тривалому періоді спостереження показник зменшився загалом на 37,6 % ($p < 0,01$) у групі ГДЕ 1 ст. та залишився незмінним ($p > 0,05$) у ГДЕ 2 ст. Тобто ефект нормалізації бета-АРМ більш

ефективний на початковій стадії перебігу ГДЕ. При цьому в контрольній групі протягом всього часу показник майже не змінився ($p > 0,05$). Отже, показник β -АРМ може слугувати об'єктивним прогностичним критерієм, що визначає ступінь гострої індивідуальної гемодинамічної реакції при введенні ББ на початковому етапі терапії.

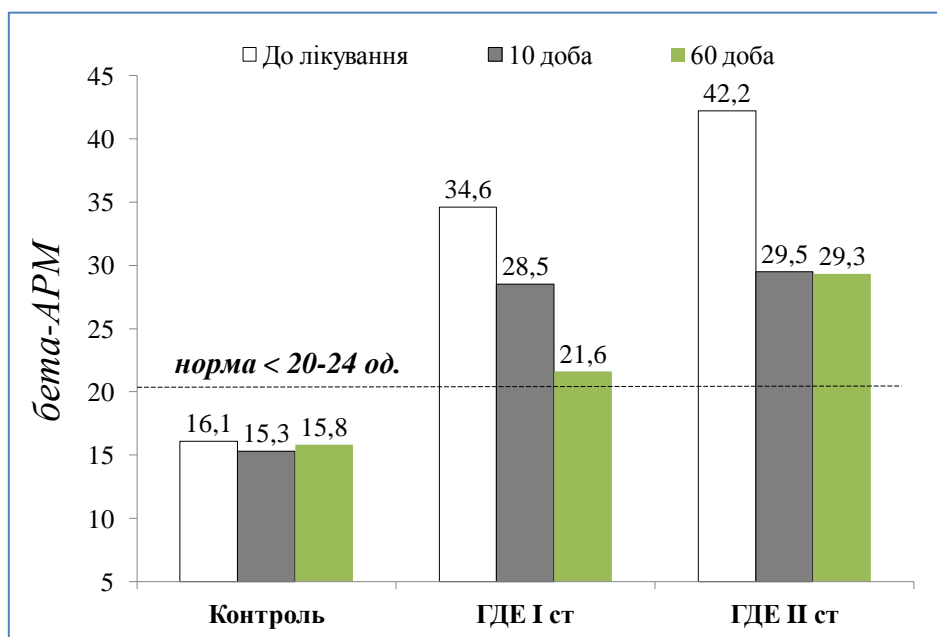


Рисунок 2 – Середньогрупові показники β -АРМ до та після 10 днів лікування та на 60-ту добу спостереження хворих

Наступним етапом було дослідження діелектричних властивостей еритроцитів хворих на ГДЕ I та II ст. з метою вивчення характеру змін комплексної діелектричної проникності (КДП) еритроцитів, індукованих адренергічними лікарськими засобами (АЛЗ) в умовах норми та патології, а також зіставлення результатів, отриманих різними методами.

Були здійснені вимірювання КДП аліквот зразків до та після їх *in vitro* впливу неселективним ББ пропранололом. Контролем в даному випадку слугували еритроцити тих самих зразків крові, в які замість АЛЗ додається еквіоб'ємна кількість фізіологічного розчину. Таким чином, в ході експерименту аналізуються відмінності КДП еритроцитів ($\Delta\epsilon'$ і $\Delta\epsilon''$) відносно їх вихідних значень (ϵ' і ϵ''), виміряних до та після впливу АЛЗ. Відмінності $\Delta\epsilon'$ і $\Delta\epsilon''$ слід інтерпретувати як реакцію клітин на *in vitro* дію фармакологічного чинника.

З метою вивчення функціонального стану бета-адренорецепторної системи в динаміці лі-

кування дослідження було також проведено на початку, 10 та 60 добу після початку лікування (рис. 3 та рис.4). Зеленими стрілками показано динаміку КДП на 60 добу після курсу медикamentозної терапії у порівнянні до початкового стану бета-АРМ пацієнтів.

Аналіз отриманих даних показав наступну тенденцію:

- в групі 1 (ГДЕ I ст., рис.3) реактивність збільшується вже на 10 добу ($p=0,02$ та $p < 0,01$ для $\Delta\epsilon'$ та $\Delta\epsilon''$ відповідно) й ще більш поліпшується, наближаючись до норми на 60 добу ($\Delta\epsilon' = -0,5$ та $\Delta\epsilon'' = -0,27$, $p > 0,001$):
- в групі 2 (ГДЕ II ст., рис.4) ці реакції на вплив блокатора після 10 днів лікування не є статистично значущими ($p > 0,05$, NS), але у більш тривалій період спостереження, близько 60 доби, також спостерігається збільшення адренергічної реактивності ($\Delta\epsilon' = -0,58$ та $\Delta\epsilon'' = -0,39$, $p > 0,03$ та $p > 0,02$, відповідно).

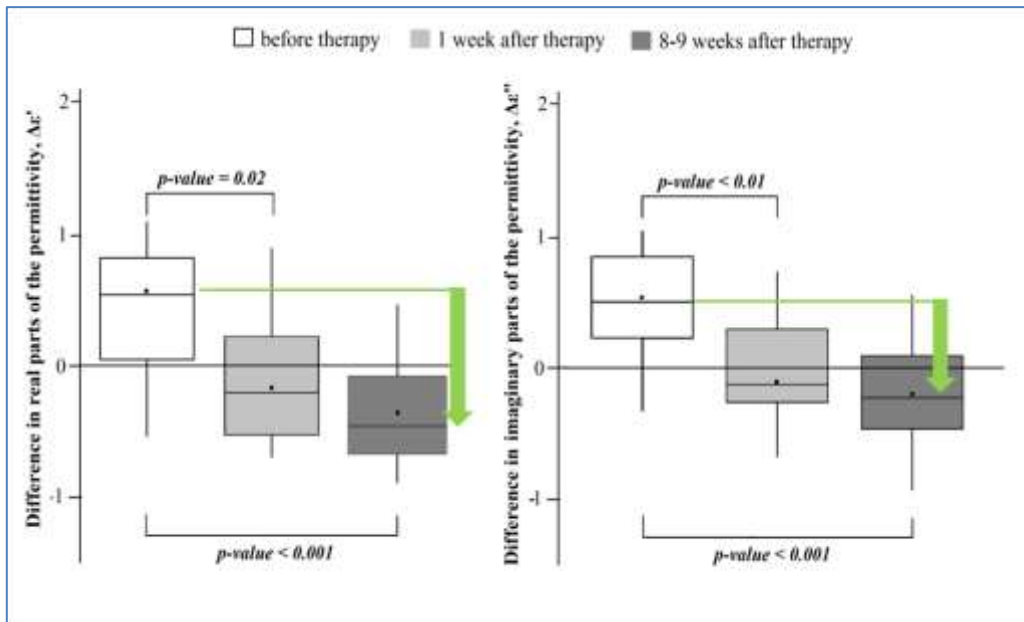


Рисунок 3 – Різниця діелектричної проникності ($\Delta\epsilon'$ та $\Delta\epsilon''$) на вплив бета-блокатора до початку лікування та в динаміці терапії в групі 1 (ГДЕ I ст.)

Даний результат добре ілюструє, що діелектричний ефект залежить від стадії перебігу захворювання та демонструє можливість диференціювати різні стадії і контролювати стан здоров'я на клітинному рівні й має велике значення для ранньої діагностики патології.

Очевидно, що покращення реактивності, а також тенденція наближення параметрів до ре-

акцій, що спостерігалися у контрольній групі (розмір ефекту сягав в середньому $-1,2$ одиниці, що є приблизно 7–10 % [21]), свідчать про нормалізацію адренергічної активності та успішний терапевтичний ефект, що добре узгоджується з результатами біохімічного вивчення.

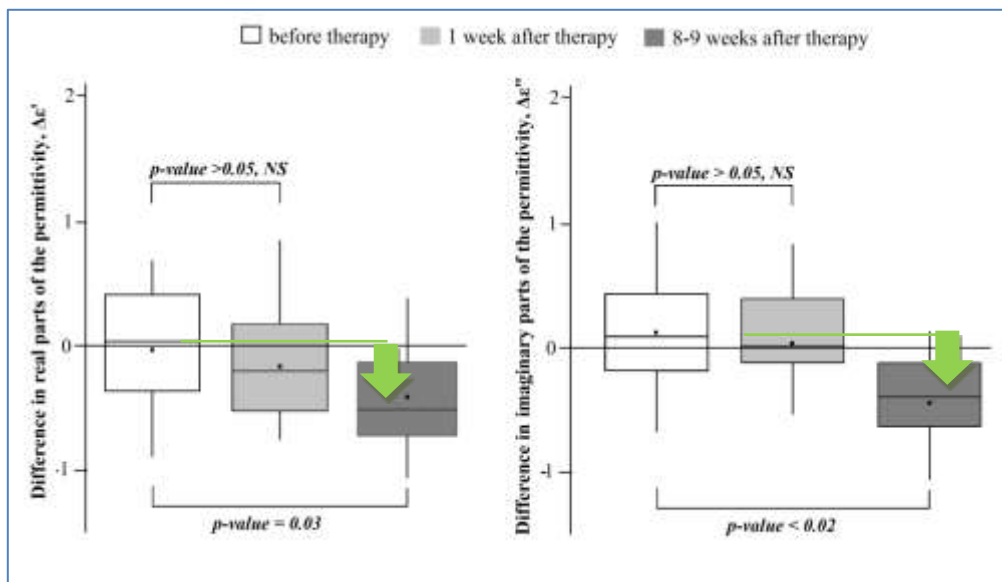


Рисунок 4 – Різниця діелектричної проникності ($\Delta\epsilon'$ та $\Delta\epsilon''$) на вплив бета-блокатора до початку лікування та в динаміці терапії в групі 2 (ГДЕ II ст.)

Порівняльний аналіз результатів обох методів з вивчення адренореактивності дозволив встановити чітку позитивну кореляцію між показниками бета-АРМ та $\Delta\epsilon'$ (рис. 5) для реакцій еритроцитів, що були індуковані адреналіном ($r = +0.44$ для $\Delta\epsilon'(A)$) в якості стрес-фактора та бета-блокатором пропранололом ($r = +0.34$ для $\Delta\epsilon'(B)$) в якості протектора мембран.

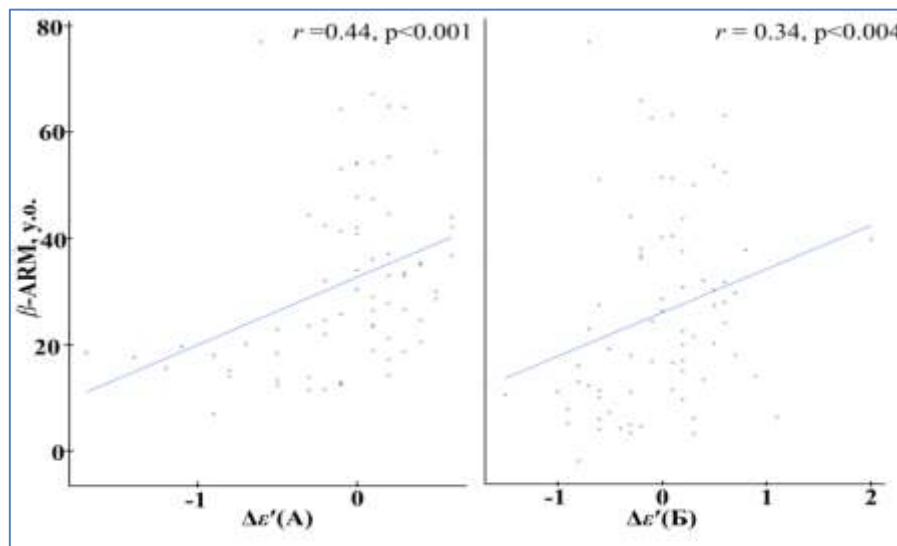


Рисунок 5 – Діаграма розсіювання коефіцієнта кореляції Спірмена (r) між показниками β -АРМ та $\Delta\epsilon'$ для реакцій еритроцитів на адреналін $\Delta\epsilon'(A)$ та ББ $\Delta\epsilon'(B)$

В результаті проведеного дослідження показано, що різним етапам становлення ДЕ гіпертензивного генезу відповідають різні режими функціонування бета-АРМ. Рівень адренергічної активності максимальний при початковій стадії захворювання й з переходом до ГДЕ II стадії відзначається його значне зниження. Показано, що показники бета-адренергічної реактивності

З рис. 5 видно, що більшому рівню адренореактивності клітин (і відповідно меншому показнику бета-АРМ, що достовірно перевищує 20–26 ум.од), відповідає більша діелектрична реактивність еритроцитів. Даний результат демонструє, що результати обраних методів добре узгоджуються між собою та підтверджує доцільність їх використання при вивченні стану мембранно-рецепторного комплексу *in vitro*.

еритроцитів знаходяться у чіткій кореляції зі станом пацієнтів, тобто залежать від тяжкості перебігу захворювання та добре узгоджуються з результатами дослідження інших методів, що використані в роботі, та даними інших авторів. Ефективність проведеного лікування підтверджено даними комплексного неврологічного, біохімічного та біофізичного обстеження.

Висновки

В роботі вивчався стан мембранно-рецепторного комплексу клітин з використанням еритроцитів пацієнтів на ГДЕ I ст. та II ст. Для цього застосовано комплексний підхід із використанням біохімічних та біофізичних методів з метою доповнення діагностичних критеріїв визначення рівня бета-адренореактивності.

Аналіз отриманих показників бета-АРМ у різних групах показав чітку різницю між станом бета-адренореактивності, яка залежить від статі та тяжкості захворювання. При цьому кількісну оцінку стану бета-адренорецепторної активності еритроцитів від 26 у. о. до 45 у. о. і вище слід вважати ознакою гіперадренергічних станів в результаті прогресування патології.

Отримані результати діелектричного обстеження дозволяють також здійснювати моніторинг функціонального стану адренергічної активності пацієнтів на клітинному рівні в процесі лікування. Показано, що діелектричні реакції клітин крові на *in vitro* вплив бета-блокатору залежать від фізіологічного стану пацієнтів. Зміна величини та напрямку ефекту за показниками діелектричної проникності еритроцитів в динаміці лікування специфічно відображає спрямованість патологічного процесу. Зменшення діелектричної реактивності клітин крові у відповідь на *in vitro* вплив бета-блокаторами від -0,3 до +0,3 ум. од. слід вважати прогностичним показником, що залежить від ступеня тяжкості ГДЕ. Отже, визначення показника діелект-



ричної проникності еритроцитів та порівняння між групами у хворих на ГДЕ доцільно з метою прогнозування переходу патології від однієї стадії до іншої.

Відносні величини діелектричної проникності корелюють із показниками бета-АРМ, вказуючи на зв'язок між динамікою діелектричної проникності і структурно-функціональними властивостями клітин крові залежно від фізіологічного стану пацієнта, що становить великий інтерес для подальшого вивчення і розвитку

даного напрямку з метою створення діагностичного тесту для виявлення патологічних порушень на клітинному рівні.

Виявлені ефекти на основі комплексного вивчення характеру змін бета-адренорецепції в ході лікування різними методами показав, що даний підхід може бути використаний в якості вивчення структурно-функціонального стану бета-адренорецепторної системи та є доцільним для оцінки ефективності терапії.

References (список літератури)

1. Golovach IYu. [Arterial hypertension and cognitive impairment: the importance of antihypertensive therapy in correction of cognitive impairment in patients of middle and advanced age]. *Mystetsvo likuvannya*. 2009; 8(64):48–52.
2. Lokshina AB, Zakharov VV. [Mild and moderate cognitive disorders under discirculatory encephalopathy]. *Neurol. Journal*. 2006;11(1):57–64.
3. Malakhov VA. *Pochatkovі stadii khronichnyh tserebral'nyh ishemiy* [Initial stages of chronic cerebral ischemia]. Kharkiv: Shust Publ., 2006. 125 p.
4. Malaya LT, Schegoleva TYu, Bakhova LK. [On some molecular mechanisms of cardiovascular pathology development]. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1992;6:572–574.
5. Zakharov VV. [Clinic, diagnosis and treatment of discirculatory encephalopathy]. *Praktikuyuschemu neurologu*. 2009;5(27):13–19.
6. Bonovich DC. *Hypertension and Hypertensive Encephalopathy*, chapter 9 in: *The Interface of Neurology & Internal Medicine*/ ed. by José Biller, Lippincott Williams&Wilkins, 2008. pp. 67–71.
7. Golovach IYu. [Discirculatory encephalopathy: some pathogenetic, clinical and therapeutic aspects]. *Liky Ukrainy*. 2011;4(150):60–67.
8. Brodersen J, Schwartz LM, Heneghan C, et al. Overdiagnosis: what it is and what it isn't. *BMJ Evid. Based Med.*, 2018;23:1–3.
9. Pantoni L, Lammie A. Cerebral small vessel disease: pathological aspects in relation to vascular cognitive impairment. In: *Vascular cognitive impairment*. London: Martin Dunitz Ltd., 2002, pp. 115–133.
10. Mischenko TS. [Discirculatory encephalopathy: modern views on pathogenesis and diagnosis]. *Zdorovya Ukrainy*. 2006;15–16.
11. Voloshin PV, Malakhov VA, Zavgorodnya AN. *Endotelial'na dysfunktsiya pry tserebrovaskulyarniy patologii* [Endothelial dysfunction with cerebrovascular pathology]. Kharkiv: Tarbut Laam, 2007. 136 p.
12. Postnov YuV, Orlov SN. *Pervichnaya hipertenziya kak patologiya membran* [Primary hypertension as a pathology of cell membranes]. Moscow: Medicine Publ., 1987. 192 p.
13. Terentyev VP, Belova EV, Zonys BYa. [Peculiarities of sympathetic adrenal system functioning in patients with arterial hypertension with various variants of remodeling of the left ventricle with its hypertrophy]. *Rus. Cardiol. J.* 2001;4:39–42.
14. Stryuk RI, Dlusskaya IG. [Prognostic role of adrenergic reception of cell membranes in the development of left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension]. *Cardiologiya*. 2001;41(4):44–48.
15. Sidorov DYU. [Condition of adrenergic receptors of platelets in patients with essential hypertension according to the method of EHF-dielectrometry]. *Ukrainskyi terapevtychny zhurnal*. 2001;4:51–56.
16. Kuryata AV, Soya EV. [Level of activity of beta-adrenoreceptors, the state of endothelial function and erythrocyte membranes in patients of older age groups



- with heart failure and their change under the influence of treatment]. *Ukrainian Cardiological Journal*. 2004;60–65.
17. Skoromets AA, Skoromets AP, Skoromets TA. *Nervnye bolezni: uchebnoye posobie* [Nervous diseases: educational guidance]. 4 th ed. Moscow: MEDpress-inform Publ., 2010. 560 p.
 18. Beta-ARM AGAT. Retrieved from: <http://www.agat.ru/documents/instructions/4994/>
 19. Krasov PS, Arkhypova KA. Instrument for measuring the complex permittivity of biological objects. *Telecommunications and Radio Engineering*. 2009;68(8):727–733.
 20. Arkhypova KA, Krasov PS, Fisun AI, Nosatov AV, Lychko VS, Malakhov VO. Microwave Dielectrometry as a Tool for the Characterization of Blood Cell Membrane Activity for In Vitro Diagnostics. *International Journal of Microwave and Wireless Technologies*. 2017;9(8):1569–1574.
 21. Arkhypova K, Krasov P, Fisun A, Millimeter-Wave Blood Cell Analysis: Another Outlook for Cellular Diagnostics. *IEEE MTT-S IMBioC'17: Proceedings of the IEEE MTT-S International Microwave BioConference*, Gothenburg, Sweden: IEEE Digest, 2017, pp. 97–100.
 22. Fellows I. Deducer: A Data Analysis GUI for R. *Journal of Statistical Software*. 2012;49(8):1–15. Retrieved from: <http://www.jstatsoft.org/v49/i08/>.
 23. Penionzhkevich DYU. [A new method of restorative treatment of patients with cerebral metabolic disorders by electrophoresis with mexidol]. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2006; Retrieved from: <http://medi.ru/doc/a070162.htm>.

(received 26.02.2018, published online 01.04.2018)

(одержано 26.02.2018, опубліковано 01.04.2018)

