

7. Richards M. Quality of life outcomes after surgical intervention for otitis media / M. Richards, C. Gianonni // Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002.- Vol.128.- P. 776-782.
8. World Health Organization. International classification of impairments, disabilities and handicaps: a manual of classifications relating to the consequences of disease. Geneva.- WHO.- 1990.
9. Wang P. C. Validation of outcomes survey for adults with chronic suppurative otitis media / P. C. Wang, J. B. Nadol, S. Merchant [et al.] // Ann.Otol. Rhinol.Laryngol.- 2000.- Vol. 109.- P. 249-254.

### Реферати

#### ВИЗНАЧЕННЯ ПАЦІЄНТОМ ЯКОСТІ ЖИТТЯ ПРИ ХРОНІЧНОМУ СЕРЕДНЬОМУ ОТИТІ

Агалар С. А.

Опитування за анкетами: амбулаторний тест хронічного середнього отиту (COMOT-15) та анкета хронічного отиту (CES), проведено серед 158 хворих, що надійшли в лор відділення на оперативне лікування з приводу хронічного середнього отиту. За даними опитування виявлено, що хронічний середній отит впливає на спосіб життя, обмежує можливості при виборі професії, створюючи багато медичних і соціальних проблем, значно знижує якість життя людини. Оцінка якості життя індивідуумом залежить від освіченості й соціального стану хворого.

**Ключові слова:** хронічний середній отит; якість життя; анкета.

Стаття надійшла 28.10.2014 р.

#### PARTICULAR PATIENT QUALITY OF LIFE IN CHRONIC MIDDLE OTITIS

Agalar S. A.

Survey profiles: outpatient test of chronic otitis media (COMOT-15) questionnaire and chronic otitis (CES), conducted among 158 patients admitted to the ENT department for surgical treatment for chronic otitis media. According to the survey revealed that chronic otitis media affects the way of life, limits the choice of profession, creating many health and social problems, significantly reduces the quality of human life. Assessment of quality of life of an individual depends on the education and social status of the patient.

**Key words:** chronic otitis media; quality of life; questionnaire.

Рецензент Аветиков Д.С.

УДК 616.831.-005.4 -036.12 - 085:612.111.7 -008

У. Ф. Баринов, С. Мамедяшева, М. У. Баринова, Т. А. Твердохлеб  
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

#### МЕХАНИЗМЫ ПОВЫШЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА

Установлена возможность повышения функционального ответа гипореактивных тромбоцитов при их стимуляции *in vitro* субпороговой дозой АДФ и Адреналина у пациентов с хронической ишемией головного мозга (ХИМ). В исследование включены 48 пациентов с диагнозом хронической ишемии головного мозга 1-2-й стадии. Анализ функционального состояния тромбоцитов проводили *in vitro* на момент госпитализации пациентов до начала консервативной терапии. Исследование агрегации тромбоцитов *in vitro* проводили на агрегометре фирмы Chrono-Log (США). Группа пациентов с исходной гипoadренореактивностью –  $14,5 \pm 2,6\%$  являлась достаточно гетерогенной (в I-квартиле 5% и III- 21%). Низкий исходный ответ тромбоцитов на Адреналин и АДФ являлся следствием сниженной эндогенной секреции АДФ из гранул, т.е. лимитированной адаптационной реакции. АДФ- индуцированная АТц (EC<sub>50</sub>) косвенно отражает силу адаптационной реакции, предопределяющей возможность суммации эффектов Адреналина и АДФ.

**Ключевые слова:** хроническая ишемия мозга, функциональное состояние тромбоцитов, адреналин, АДФ.

*Робота являється фрагментом НІР "Моделювання відповіді біологічних систем (клітин, органів, організму) на дію ушкоджуючих факторів" (№ ДР 0109U008714).*

Механизмы активации тромбоцитов достаточно подробно изучены [1], однако причины восстановления функции тромбоцитов (Тц) на фоне антиагрегационной терапии остаются малоизученными. В этом контексте имеет смысл вернуться к анализу вторичной волны агрегатограммы тромбоцитов, связанной, в основном, с секрецией АДФ из  $\alpha$ -гранул. Биологический смысл существования такой защитной реакции заключается в возможности амплификации внешнего сигнала. Установлено, что при действии агонистов, прежде всего слабых (Адреналин) агонистов, развивается *обратимый ответ* тромбоцитов, при котором полная активация (выход на стационарное состояние) тромбоцитов не обеспечивается и формирующийся тромбоцитарный агрегат распадается [4]. В физиологических условиях складывается ситуация когда кратковременно повышающийся уровень Адреналина в крови выступает в роли триггера функциональной активности тромбоцитов, однако при этом тромбогенез не запускается. При патологических условиях *завершенная активация тромбоцитов* (необратимый ответ) базируется на выбросе содержимого  $\alpha$ -гранул, прежде всего АДФ, который обеспечивает переход функции тромбоцита на новый стационарный уровень, известный как «плато кривой агрегации» [5]. По сути, АДФ секретируемый из тромбоцитов усиливает эффект первичной стимуляции агонистом и инициирует тромбогенез у пациентов с цереброваскулярной патологией. Можно предположить и обратное. В случае снижения секреции АДФ будет ограничиваться агрегация тромбоцитов в ответ

на их стимуляцию экзогенным агонистом. Если данная гипотеза – справедлива, то при низкой функциональной активности тромбоцитов можно воспроизвести амплификацию экзогенного сигнала путем повышения концентрации АДФ в суспензии тромбоцитов.

Не менее интересной представляется гипотеза об усилении паракринного стимулирующего эффекта АДФ секретируемого из гранул (по сути адаптационной реакции тромбоцитов) при повышении в циркулирующей крови адреналина. Как следствие, возможно формирование агрегатов в микроциркуляторном русле или тромба с окклюзией артерии. Представленная гипотеза основана на известной сопряженности  $\alpha 2$ -адренорецепторов и пуриновых рецепторов тромбоцитов с Gi- белком сигнальных путей, реализующих повышение функциональной активности тромбоцитов [3].

**Цель** работы было установить возможно ли повышение функционального ответа гипореактивных тромбоцитов при их стимуляции *in vitro* субпороговой дозой АДФ и Адреналина у пациентов с хронической ишемией головного мозга (ХИМ).

**Материал и методы исследования.** В исследование включены 48 пациентов с диагнозом хронической ишемии головного мозга 1-2-й стадии, из них – 25 мужчин и 23 женщины, в возрасте от 40 до 76 лет (средний возраст -  $63,2 \pm 7,9$  года). Анализ функционального состояния тромбоцитов проводили *in vitro* на момент госпитализации пациентов до начала консервативной терапии. В исследование не включались пациенты, которые принимали антиагрегантные препараты и блокаторы  $\alpha$ -адренорецепторов менее чем за 1 неделю до обследования. Из периферической крови путем центрифугирования выделяли обогащенную тромбоцитами плазму. В пробе содержание тромбоцитов в 1 мкл составляло  $200\ 000 \pm 20\ 000$ . Для стимуляции тромбоцитов использовали Адреналин и АДФ (Sigma, США) в эффективной концентрации ( $EC_{50}$ ) – 5 мкМ, вызывающей у здоровых лиц (10 доноров) агрегацию тромбоцитов (АТц) на уровне  $50 \pm 5\%$ . Параллельно установили, что субпороговая доза АДФ (0,5 мкМ) и Адреналина (0,5 мкМ) вызывала агрегацию тромбоцитов у здоровых лиц на уровне соответственно  $9,0 \pm 1,2\%$ . Модулирующую роль субпороговой дозы АДФ и Адреналина в активации тромбоцитов анализировали при ее добавлении в суспензию тромбоцитов стимулированных агонистами ( $EC_{50}$ ). Исследование АТц проводили на агрегометре фирмы Chrono - Log (США). Статистическую обработку осуществляли с помощью пакета Med Stat.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Группа пациентов ( $n=28$ ) с исходной гипoadренореактивностью  $-14,5 \pm 2,6\%$ , судя по квартильному распределению АТц-индуцированной Адреналином, являлась достаточно гетерогенной (в I-квартиле 5% и III- 21%). Тем не менее, субпороговая доза АДФ повышала реакцию тромбоцитов на Адреналин в 1,9 раза (до  $28,0 \pm 2,4\%$ ;  $p < 0,001$ ). Наличие корреляционной связи ( $r = 0,652$ ;  $p < 0,01$ ) подтверждает роль АДФ в амплификации сигнала. Поводом для последующего анализа явилась вариабельность ответа тромбоцитов при совместном действии Адреналина и АДФ, поскольку в I-квартиле АТц представлена на уровне 19%, а в III- 34,5%. Предположили, что в исследовании представлены пациенты с различной паракринной стимуляцией тромбоцитов, по сути с разными адаптационными возможностями тромбоцитов. В этой связи группу пациентов с гипoadренореактивностью тромбоцитов распределили на две подгруппы А и Б, отличающиеся высокой (более 50%) и низкой (менее 45%) реакцией тромбоцитов на  $EC_{50}$  АДФ.

В подгруппе А, где воспроизводилась высокая АДФ-индуцированная АТц, субпороговая доза АДФ (0,5 мкМ) воспроизводила АТц на уровне  $11,36 \pm 0,74\%$  (для сравнения в контроле  $10,1 \pm 1,5\%$ ). При инкубации тромбоцитов с АДФ в концентрации  $EC_{50}$ , дополнительное введение субпороговой дозы АДФ не сопровождалось изменением АТц, что подтверждает оптимальный уровень секреции АДФ, а в сущности адаптационной реакции тромбоцитов. Повышение АТц при инкубации с Адреналином ( $EC_{50}$ ) и субпороговой дозой АДФ на 76,6% ( $31,8 \pm 2,1\%$ ;  $p < 0,001$  по сравнению со значениями при стимуляции одним Адреналином ( $EC_{50}$ ), вероятно, связано с эффектом суммации сигналов активирующих каскады Gi-ассоциированной сигнальной системы. Так, в условиях частичной десенситизации  $\alpha 2$ -адренорецепторов (ограниченная активация Gi-белка связанного с рецептором) совместное действие Адреналина и АДФ вызывает усиление стимуляции Gi- ассоциированной сигнальной системы. Это, в свою очередь, приводит к сопряженности взаимодействия с Gq-связанным участком сигнальной системой, в результате чего эффект субпороговой дозы АДФ усиливается.

Подгруппа Б характеризуется низким функциональным ответом тромбоцитов на  $EC_{50}$  Адреналина и АДФ, т.е. имеет место гипореактивность тромбоцитов по отношению к двум

агонистам ( $13,5 \pm 4,6\%$  и  $29,0 \pm 4,3\%$ ;  $p < 0,01$ ). Как уже обсуждалось, одним из ключевых механизмов данного феномена гипореактивности может быть дизадаптация тромбоцитов, т.е. низкая секреция АДФ из  $\alpha$ -гранул при действии экзогенного активирующего сигнала. По сути, это может отражать снижение функционирования сигнальных систем пуриновых рецепторов ассоциированных с  $G_i$  - и  $G_q$  - белками, и быть основой ограничения адаптационной реакции в подгруппе Б. В этом случае, можно ожидать восстановления реакции тромбоцитов на Адреналин при повышении концентрации АДФ. Обращает на себя внимание, что субпороговая доза АДФ воспроизводила в подгруппе Б агрегацию значительно ниже ( $6,50 \pm 0,48\%$ ), чем в контроле и подгруппе А ( $11,4 \pm 0,7\%$ ). При инкубации тромбоцитов с Адреналином и субпороговой дозой АДФ АТц повысилась на  $51,8\%$  ( $20,5 \pm 3,6$ ;  $p < 0,001$  по сравнению с таковой при стимуляции одним Адреналином). Таким образом, можно констатировать, что низкий исходный ответ тромбоцитов на Адреналин – это следствие сниженной секреции АДФ, т.е. лимитированной адаптационной реакции, поскольку введение субпороговой дозы АДФ обеспечивает повышение адренореактивности тромбоцитов.

В исследовании с субпороговой дозой Адреналина включены 20 случаев. Величина АТц при стимуляции Адреналином в подгруппах А ( $n=8$ ) и Б ( $n=12$ ) статистически значимо не различалась (соответственно  $19,0 \pm 4,4\%$  и  $12,5 \pm 6,5\%$ ), а при спектральном анализе частоты встречаемости признака установлено, что в  $75\%$  случаев АТц находилась в диапазоне от 20 до 30%. Если в контрольной группе субпороговая доза Адреналина вызывала АТц на уровне  $9,0 \pm 1,2\%$ , то в подгруппах А и Б пациентов с ХИМ аналогичная доза агониста воспроизводила значительно меньший ответ (соответственно  $4,0 \pm 1,1\%$  и  $2,0 \pm 0,5\%$ ). Полученные результаты подтверждают низкую чувствительность  $\alpha_2$ -адренорецепторов во 2-й группе.

В подгруппе А АДФ-индуцированная АТц была 1,7 раза выше, чем в подгруппе Б ( $57,2 \pm 1,7\%$ ;  $p < 0,001$ ). Анализ доверительных интервалов АТц (95% левый и правый ДИ) подтверждает различный функциональный статус АТц-индуцированной АДФ – в подгруппе А имеет место гиперреактивность тромбоцитов (диапазон АТц 50 - 62%) и в подгруппе Б – гипореактивность тромбоцитов (диапазон АТц 15-40%). В подгруппе А субпороговая доза Адреналина вызывала повышение исходной АДФ-индуцированной АТ ( $64,7 \pm 1,9\%$ ), коэффициент прироста АТц составил  $-1,131$  ( $p < 0,001$ ), тогда как в подгруппе Б – такого эффекта не наблюдалось (АТц  $-37,5 \pm 6,0\%$ ), коэффициент прироста АТц  $-1,087$  ( $p > 0,1$ ). Обращает на себя внимание, что результирующая величина АТц отражает суммацию эффектов АДФ (ЕС 50) и Адреналина (ЕС10%).

Полученные результаты исследований *in vitro* позволяют прийти к нескольким интересным выводам. Во-первых, при ХИМ повышение функциональной активности тромбоцитов возможно не только при гипер- но и гипoadренореактивности. Если в случае гиперадренореактивности тромбоцитов полученный результат представляется закономерным, то усиление эффекта АТц при действии Адреналина на фоне низкой чувствительности  $\alpha_2$ -адренорецепторов является неожиданным и побуждает к переосмыслению эффективности применения адреноблокаторов. Поскольку в подгруппе А эффект субпороговой концентрации Адреналина проявлялся, а в подгруппе Б – нет, то вероятно, существует некий «критический» диапазон чувствительности  $\alpha_2$ -адренорецепторов при котором возможна суммация или синергизм воздействия одного или нескольких агонистов при повышении концентрации Адреналина в крови.

Во-вторых, определяющим фактором в повышении АТц является исходный уровень АДФ-индуцированной АТц (ЕС<sub>50</sub>). Если АДФ- индуцированная АТц была менее 50%, то субпороговая концентрация Адреналина не воспроизводила суммацию эффектов агонистов. С нашей точки зрения, секреция эндогенного АДФ из  $\alpha$ -гранул и модуляция чувствительности пуриновых рецепторов укладываются в картину адаптационных механизмов тромбоцитов [2]. В этом случае понятно, что АДФ-индуцированная АТц косвенно отражает силу адаптационной реакции, предопределяющей возможность суммации эффектов агонистов, т.ч. Адреналина.

#### Заключение

Выяснение механизмов адаптации тромбоцитов при действии экзогенных сигналов позволит расширить тактику фармакологической коррекции направленной на профилактику тромбоза.

#### Список литературы

1. Carnevale R. LDL oxidation by platelets propagates platelet activation via an oxidative stress-mediated mechanism / R. Carnevale, S. Bartimoccia, C. Nocella [et al]. // *Atherosclerosis*. – 2014. – Vol. 237(1). – P. 108-116.
2. Jones S. Ca<sup>2+</sup> influx through P2X1 receptors amplifies P2Y1 receptor-evoked Ca<sup>2+</sup> signaling and ADP-evoked platelet aggregation. / S. Jones, R. J. Evans, M. P. Mahaut-Smith // *Mol Pharmacol*. – 2014. – Vol. 86(3). – P. 243-251.

3. Sagdilek E. Evaluation of platelet function and lack of response to epinephrine in pregnant women. / E. Sagdilek, N. I. Buyukcoskun, K. Ozluk // Int J Lab Hematol. – 2007. – Vol. 29(4). – P. 302-309.
4. Vidović A. Exaggerated platelet reactivity to physiological agonists in war veterans with posttraumatic stress disorder / A. Vidović, M Grubišić-Ilić, D. Kozarić-Kovačić [et al.]// Psychoneuroendocrinology. –2011. – Vol. 36(2). – P. 161-172.
5. Villacorta A. S. High on-treatment platelet reactivity predicts cardiac events in patients with drug-eluting stents / A. S. Villacorta, Junior H. Villacorta, M. J. Batista [et al.] // Arq Bras Cardiol. – 2013. – Vol. 100(3). – P. 221-228.

#### Реферати

#### МЕХАНІЗМИ ПІДВИЩЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ТРОМБОЦИТІВ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ІШЕМІЇ МОЗКУ

Баринов Е. Ф., Мамедалієва С., Барінова М. Е.,  
Твердохліб Т. А.

Встановлена можливість підвищення функціональної відповіді гіпореактивних тромбоцитів при їх стимуляції *in vitro* субпороговою дозою АДФ і Адреналіну у пацієнтів з хронічною ішемією головного мозку (ХІМ). У дослідження включені 48 пацієнтів з діагнозом ХІМ 1-2-ї стадії. Аналіз функціонального стану тромбоцитів проводили *in vitro* на момент госпіталізації пацієнтів на агрегометрі фірми Chrono - Log (США). Група пацієнтів з вихідною гіпоадренореактивністю –  $14,5 \pm 2,6\%$  була досить гетерогенною (в I-квартилі -5% і III- 21%). Низька відповідь тромбоцитів на Адреналін і АДФ була обумовлена зниженням ендогенної секреції АДФ з гранул, тобто - лімітованою адаптаційною реакцією. АДФ-індукована агрегація (EC50) побічно відображає силу адаптаційної реакції, яка зумовлює можливість сумарні ефектів Адреналіну і АДФ. З'ясування механізмів адаптації тромбоцитів при дії екзогенних сигналів дозволить розширити тактику фармакологічної корекції спрямованої на профілактику тромбогенеза за умов ХІМ.

**Ключові слова:** хронічна ішемія мозку, функціональний стан тромбоцитів, Адреналін, АДФ.

Стаття надійшла 15.10.2014 р.

#### MECHANISMS OF THE INCREASING OF THE PLATELETS FUNCTION AT CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA

Barinov E. F., Mamedaliyeva S., Barinova M. E.,  
Tverdokhleba T. A.

Established the possibility to increase the functional response hyporeactive platelets during stimulation *in vitro* with subthreshold dose of ADP and Epinephrine in patients of chronic cerebral ischemia (CCI). The study included 48 patients with diagnose of CIM 1-2 stage. Analysis of the functional state of platelets *in vitro* was carried out at the time of hospitalization prior to conservative therapy. Study was carried out on the aggregometer Chrono - Log (USA). Group of patients with baseline hyporeactivity ( $14,5 \pm 2,6\%$ ) is sufficient heterogeneous (in the I-quartile is 5% and III -21%). Low initial response of platelets to Epinephrine and ADP was a consequence of the reduced secretion of endogenous ADP from the granules, i.e it is limited of the adaptive response of platelets. ADP-induced aggregation of platelets (EC50) indirectly reflects the force of adaptive response, which predetermines the possibility of summation of the Epinephrine and ADP effects. Determination of the mechanisms of platelets adaptation against the action of exogenous signals will expand tactics of pharmacological correction aimed at thrombogenesis prevention.

**Key words:** chronic cerebral ischemia, aggregation of the platelets, Epinephrine, ADP.

Рецензент Запорожець Т.М.

УДК 616. 152. 21 - 003. 96: 612. 67

М. В. Беликова, Я. В. Зиневич, А. В. Луценко, С. П. Краснова, В. А. Пастухова  
Національний університет фізичного виховання і спорту України

#### ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ КАТЕХОЛАМИНОВ, ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОЛИ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ В ПЛАЗМЕ КРОВИ ПРИ СТАРЕНИИ

В процессе старения содержание норадреналина в плазме крови достоверно уменьшается, а ДОФА увеличивается по сравнению с группой молодых людей. Активация с возрастом процессов ПОЛ, на которую указывает повышение концентрации МДА, не компенсируется антиоксидантной защитой, что характерно для состояния оксидативного стресса, развивающегося при старении. Пониженное содержание норадреналина в плазме крови у людей пожилого возраста, указывает на уменьшении активности нейронального периферического звена симпатoadреналовой системы. Одновременное повышение содержание ДОФА при старении показывает понижение активности ферментов последующего синтеза катехоламинов. Следовательно, организм пожилого человека не обладает достаточной резистентностью для преодоления окислительного стресса.

**Ключевые слова:** катехоламины, кровь, антиоксидантная система.

Роль катехоламинов (КА) особенно важна в механизмах формирования защитных реакций организма при старении [6, 8]. К возрастным изменениям можно отнести особенности синтеза, высвобождения, поглощения и метаболизма ферментами клеток и плазмы крови, а также трансформацию в печени [14]. Прооксидантная теория старения, созданная Денхамом Харманом в 1972 году, предполагает, что возрастные изменения во многом опосредованы оксидативным повреждением структур организма. Если в стареющем организме продукция активных форм кислорода и агрессивных промежуточных продуктов восстановления кислорода преобладает над активностью антиоксидантных систем, возникает оксидативный стресс [2, 11].