

Міністерство освіти і науки України
Запорізький національний університет

Заснований
у 1997 р.

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого
засобу масової інформації
Серія КВ № 15436-4008 ПР
22 червня 2009 р.

Адреса редакції:
Україна, 69600,
м. Запоріжжя, МСП-41,
вул. Жуковського, 66

Телефон
для довідок:
(061) 228-75-99

Вісник
Запорізького національного
університету

Біологічні науки

№ 2, 2017

Запоріжжя 2017

Вісник Запорізького національного університету: збірник наукових праць. Біологічні науки. – Запоріжжя: Запорізький національний університет, 2017. – № 2. – 122 с.

Затверджено постановою президії ВАК України від від 13.07.2015 № 747 як наукове фахове видання в галузі “Біологічні науки”, у якому можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук.

Рекомендовано до друку та поширення через мережу Internet вченою радою Запорізького національного університету (протокол засідання № 6 від 26.12.2017 р.). **Офіційний сайт видання [www. visnykznu.org/visnyk_ua/home/biol](http://www.visnykznu.org/visnyk_ua/home/biol).**

“Вісник Запорізького національного університету: збірник наукових праць. Біологічні науки” включений до міжнародної наукометричної бази **Index Copernicus**.

Відповідно до ліцензійного договору № 85-02/2015 від 18.02.2015 р. “Вісник Запорізького національного університету: збірник наукових праць. Біологічні науки” включений до міжнародної наукометричної бази **РІНЦ (Російський індекс наукового цитування)**.

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

- Головний редактор** – Омелянчик Л. О., доктор фармацевтичних наук, професор
- Заступник головного редактора** – Лях В. О., доктор біологічних наук, професор
- Відповідальні редактори** – Задорожня В. Ю., кандидат біологічних наук, доцент
Лебедева Н. І., кандидат біологічних наук, доцент

Редакційна колегія:

- Бессонова В. П. – доктор біологічних наук, професор, Дніпропетровський державний аграрно-економічний університет (Дніпро, Україна)
- Бовт В. Д. – доктор біологічних наук, професор, Запорізький національний університет (Запоріжжя, Україна)
- Бражко О. А. – доктор біологічних наук, професор, Запорізький національний університет (Запоріжжя, Україна)
- Гусейнов Маїр Алі огли – доктор біологічних наук, головний науковий співробітник, доцент, Інститут зоології НАН Азербайджану (Баку, Азербайджан)
- Домніч В. І. – доктор біологічних наук, професор, Запорізький національний університет (Запоріжжя, Україна)
- Зачиняєв Я. В. – доктор хімічних наук, доктор біологічних наук, професор, Російський державний педагогічний університет ім. О.І. Герцена (Санкт-Петербург, Російська Федерація)
- Маліков М. В. – доктор біологічних наук, професор, Запорізький національний університет (Запоріжжя, Україна)
- Мицик Л. П. – доктор біологічних наук, професор, Дніпровський національний університет Дніпро, Україна)
- Приходько О. Б. – доктор біологічних наук, доцент, Запорізький державний медичний університет (Запоріжжя, Україна)
- Сарабєєв В. Л. – кандидат біологічних наук, доцент, Запорізький національний університет (Запоріжжя, Україна)
- Сибірна Н. О. – доктор біологічних наук, професор, Львівський національний університет ім. І. Франка (Львів, Україна)
- Рильський О. Ф. – доктор біологічних наук, професор, Запорізький національний університет (Запоріжжя, Україна)
- Фролов О. К. – доктор медичних наук, професор, Запорізький національний університет (Запоріжжя, Україна)
- Juan A. Balbuena – доктор біології, професор, Marine Zoology Unit Cavanilles Institute of Biodiversity and Evolutionary Biology University of Valencia (Valencia, Spain)

ЗМІСТ

РОЗДІЛ I. ГЕНЕТИКА, ФІЗІОЛОГІЯ РОСЛИН ТА ПРИКЛАДНА БОТАНІКА

SHEVCHUK S. Ye. <i>THE EFFECT OF THE PYROGENIC FACTOR ON DISTINCTION PINUS SYLVESTRIS L. ON THE FALLOW ECOSYSTEMS</i>	7
---	---

РОЗДІЛ II. ЗООЛОГІЯ ТА ЕКОЛОГІЯ ТВАРИН

БУСЕЛ В. А. <i>ПРЕОБРАЗОВАНИЕ ГНЕЗДОВОГО ОРНИТОКОМПЛЕКСА ПОЙМЫ НИЖНЕГО ДНЕПРА ПОД ВЛИЯНИЕМ АНТРОПОГЕННЫХ И ПРИРОДНЫХ ФАКТОРОВ</i>	12
ИБРАГИМОВА Р. Ш., РЗАЕВ Н. М. <i>СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ГЕЛЬМИНТОФАУНЫ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП СОБАК В АЗЕРБАЙДЖАНЕ</i>	20
ЛЕБЕДЕВА Н. І., ДОМНІЧ В. І., ЗАМУРА А. С. <i>КРАНІОЛОГІЧНИЙ ПРОФІЛЬ ВОВКА ЗВИЧАЙНОГО CANIS LUPUS L., 1758 (CANIDAE) ПІВДЕННОГО СХОДУ УКРАЇНИ</i>	27
ШЕРІНА А. М., KOSTENKO S. O., KOROL P.V., KONOVAL O. M., LU LIZHI, BU XINGCHENG, HUANG LINLIN, HUANG XUETAO, LI LIUMENG <i>ANALYSIS OF PHYSICAL-MORPHOLOGICAL INDICATORS OF EGGS OF DIFFERENT COLOR IN THE SHAOXING BREED OF DUCKS</i>	34

РОЗДІЛ III. ФІЗІОЛОГІЯ ЛЮДИНИ ТА ТВАРИН

БАЛАЦЬКИЙ В. В., МАЦЕВИЧ Л. Л., ПІВЕНЬ О. О. <i>АКТИВНІСТЬ ГІПЕРТРОФІЧНИХ СИГНАЛЬНИХ ШЛЯХІВ У СЕРЦІ РЕГУЛЮЄТЬСЯ α-Е-КАТЕНІНОМ</i>	42
ЄЩЕНКО Ю. В., БОВТ В. Д., РОМАНОВА М. Д. <i>ЗМІНИ МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ТА ПРОДУКТИВНОСТІ ГОНАД ЩУРІВ ПІД ВПЛИВОМ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ</i>	49
ЗАДОРОВНЯ В. Ю., ГАВРИЛЕНКО О. Ю. <i>ОСОБЛИВОСТІ РЕАКЦІЇ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ СТУДЕНТІВ ІЗ РІЗНИМ ТИПОМ САМОРЕГУЛЯЦІЇ КРОВООБІГУ</i>	56
МІЗІН В. В., ЛЯШЕНКО В. П., ЛУКАШОВ С. М. <i>ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ РІВНЕМ КОРТИКОСТЕРОНУ ТА ДЕГІДРОЕПАНДРОСТЕРОН- СУЛЬФАНТОМ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ ТА СТАТІ</i>	67
МУКВИЧ В. В., ЛЯШЕНКО В. П., ЛУКАШОВ С. М. <i>ВІКОВІ ЗМІНИ ПОВЕДІНКОВИХ РЕАКЦІЙ САМЦІВ ТА САМОК ЩУРІВ У ТЕСТІ "ВІДКРИТЕ ПОЛЕ"</i>	75
НЄЧАЄВА Я. О., ГРАБЧУК С. М., ГОРШУНОВ Ю. В., МОТРОНЕНКО В. В., ГАЛКІН О. Ю. <i>РЕКОМБІНАНТНІ БІЛКИ ТЕРАПЕВТИЧНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ: ОСОБЛИВОСТІ ОТРИМАННЯ, ВИВЧЕННЯ БЕЗПЕЧНОСТІ ТА ЕФЕКТИВНОСТІ (літературний огляд)</i>	85
ТАБУРЕЦЬ О. В., ВЕРЕЩАКА В. В., БЕРЕГОВА Т. В., ОСТАПЧЕНКО Л. І. <i>ВПЛИВ МЕЛАНІНУ НА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ШКІРИ ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМИ РАНАМИ</i>	93

ФЕДОТОВ Є. Р., ЗНАК І. П. <i>БІОХІМІЧНІ ТА КЛІНІЧНІ ПОКАЗНИКИ КРОВІ ПРИ ГІПЕРТОНІЧНІЙ ХВОРОБИ</i>	98
---	-----------

РОЗДІЛ IV. БІООРГАНІЧНА ХІМІЯ ТА БАР

ЗАВГОРОДНІЙ М. П., БРАЖКО О. О., ЄВЛАШ А. С., АБАКУМЕЦЬ Е. М., БОРИСЕНКО Д. Р., СТРЕЛЬБИЦЬКА С. О., ГОЛОВАНЬ М. Є., БРАЖКО О. А. <i>АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ БІОЛОГІЧНОЇ ДІЇ ПОХІДНИХ ХІНОЛІНУ ТА ПІРРОЛО[1,2-А]ХІНОЛІНУ МЕТОДАМИ ХЕМОІНФОРМАТИКИ</i>	104
--	------------

РОЗДІЛ V. МІКРОБІОЛОГІЯ

ПОТОЧИЛОВА В. В., ВОЙЦЕХОВСЬКИЙ В. Г. <i>ОБЛІГАТНО-АНАЕРОБНІ ТА ФАКУЛЬТАТИВНО-АНАЕРОБНІ МІКРООРГАНІЗМИ ПРИ ГОСТРОМУ НЕКРОТИЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ</i>	112
--	------------

<i>ВИМОГИ ДО ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ У “ВІСНИК ЗАПОРІЗЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОГО УНІВЕРСИТЕТУ” ЗА ФАХОМ “БІОЛОГІЧНІ НАУКИ”</i>	119
---	------------

CONTENCE

SECTION I. GENETICS, PLANT PHYSIOLOGY AND APPLIED BOTANY

SHEVCHUK S. Ye.

*THE EFFECT OF THE PYROGENIC FACTOR ON DISTINCTION PINUS SYLVESTRIS L.
ON THE FALLOW ECOSYSTEMS*7

SECTION II. ZOOLOGY AND ANIMAL ECOLOGY

BUSEL V. A.

*TRANSFORMATION OF BREEDING BIRDS OF THE LOWER OF DNEPER
UNDER THE INFLUENCE OF ANTROPOGENIC AND NATURAL FACTORS*.....12

IBRAHIMOVA.R.SH., RZAYEV N.M.

*COMPARATIVE ANALYSIS OF HELMINTHOFAUNA
OF VARIOUS DOG GROUPS IN AZERBAIJAN*20

LEBEDEVA N. I., DOMNICH V. I., ZAMURA A. S.

*GREY SOUTHEAST UKRAINE WOLF CANIS LUPUS L., 1758
(CANIDAE) CRANIOLOGICAL PROFILE*27

**CHEPIHA A. M., KOSTENKO S. O., KOROL P.V., KONOVAL O. M., LU LIZHI,
BU XINGCHENG, HUANG LINLIN, HUANG XUETAO, LI LIUMENG**

*ANALYSIS OF PHYSICAL-MORPHOLOGICAL INDICATORS OF EGGS
OF DIFFERENT COLOR IN THE SHAOXING BREED OF DUCKS*34

SECTION III. HUMAN AND ANIMAL PHYSIOLOGY

BALATSKYY V. V., MACEWICZ L. L., PIVEN O. O.

α -E-CATENIN REGULATES HYPERTROPHIC SIGNALINGS IN HEART42

ESCHENKO Ju. V., BOVT V. D., ROMANOVA M. D.

*MORPHOFUNCTIONAL CHANGES OF STAGE AND PRODUCTIVITY
OF THE SEMINAL GLANDS MALE RATS UNDER THE INFLUENCE OF HEAVY METALS*49

ZADOROZHNYA V. Yu., GAVRILENKO O. Yu.

*CARDIOVASCULAR SYSTEM REACTION FEATURES OF STUDENTS
WITH DIFFERENT TYPE OF BLOOD CIRCULATION AUTOREGULATION*56

MIZIN V. V., LYASHENKO V. P., LUKASHOV S. M.

*THE RELATIONSHIP BETWEEN THE LEVEL OF CORTICOSTERONE
AND DEHYDROEPIANDROSTERONE SULFATE IN THE BLOOD SERUM
OF RATS OF DIFFERENT AGE AND SEX*.....67

MUKVYCH V. V., LIASHENKO V. P., LUKASHOV S. M.

*AGE-RELATED CHANGES OF OPEN FIELD
BEHAVIORAL REACTIONS OF MALE AND FEMALE RATS*.....75

NECHAEVA Ya.O., GRABCHUK S.N., GORSHUNOV Yu.V., MOTRONENKO V.V., GALKIN A.Yu.

*RECOMBINANT THERAPEUTIC PROTEINS: SPECIALTY OF OBTAINING,
SAFETY AND EFFECTIVENESS STUDY (review)*.....85

TABURETS O. V., VERESCHAKA V. V., BEREGOVA T. V., OSTAPCHENKO L. I.

*INFLUENCE OF MELANINE ON THE MORPHOFUNCTIONAL STATE
OF RAT SKIN WITH EXPERIMENTAL WOUNDS*.....93

FEDOTOV Ye. R., ZNAK I. P. <i>BIOCHEMICAL AND CLINICAL INDICATORS OF BLOOD WITH HYPERTENSION DISEASE.....</i>	98
---	-----------

SECTION IV. BIOLOGICAL CHEMISTRY AND BIOACTIVE SUBSTANCES (BAS)

ZAVGORODNIY M. P., BRAZHKO E. A., YEVLASH A. S., ABAKUMETS E. M., BORYSENKO D. R., STRELBITSKAYA S. O., HOLOVAN M. E., BRAZHKO O. A. <i>ANALYSIS BY CHEMOINFORMATICS METHODS BIOLOGICAL ACTIVITY INDICATORS OF QUINOLINE AND PYRROLE[1,2-A]QUINOLINE DERIVATIVES</i>	104
--	------------

SECTION V. MICROBIOLOGY

POTOCHILOVA V. V., VOICEHOVSKII V. G. <i>OBLIGATNO-ANAEROBIC AND FACULTATIVE-ANAEROBIC MICROORGANISMS AT AN ACUTE NECROTIC PANCREATITIS</i>	112
---	------------

<i>REQUIREMENTS FOR THE ARTICLES TO THE “VISNYK OF ZAPORIZHZHYA NATIONAL UNIVERSITY” ON SPECIALITY BIOLIGICAL SCIENCES</i>	119
--	------------

РОЗДІЛ І. ГЕНЕТИКА, ФІЗІОЛОГІЯ РОСЛИН ТА ПРИКЛАДНА БОТАНІКА

UDC 630.431

THE EFFECT OF THE PYROGENIC FACTOR ON DISTINCTION *PINUS SYLVESTRIS L.* ON THE FALLOW ECOSYSTEMS

Shevchuk S. Ye.

*Ivano-Frankivsk Vasyl Stefanyk Precarpathian National University,
76018, Ukraine, Ivano-Frankivsk, Shevchenko str., 57*

rezervportal@gmail.com

The mechanism of gradual seizure of the territory by pine is investigated, as a result of non-periodic burning of dry grass on the floodplains of the Transdnisteria Opilia. The seizure speed of the territory depends on the frequency and strength of fires on the fallows. The destruction of the overground part of herbaceous plants of the fallows makes these lands available for the self-seeding pine. Subsequently, the displacement of the outer boundary of the planting in the depths of the fallows occurs. A scheme of the distribution of pine trees on the investigated territory was constructed based on the analysis of the spatial structure.

Key words: fire, fallows, distribution of pine, reforestation of the fallows.

Шевчук С. Є. ВПЛИВ ПИРОГЕННОГО ФАКТОРА НА ПОШИРЕННЯ *PINUS SYLVESTRIS L.* НА ПЕРЕЛОГОВИХ ЕКОСИСТЕМАХ / Прикарпатський національний університет ім. Василя Стефаника, 76018, Україна, Івано-Франківськ, вул. Шевченка, 57

Досліджено механізм ступеневого захоплення території сосною, що відбувається в результаті неперіодичного випалювання сухої трави на перелогах Придністерського Опілля. Швидкість захоплення території залежить від частоти та сили пожеж на перелогах. Знищення вогнем надземної частини рослинності перелогів робить доступними ці землі для самосіву сосни. Згодом відбувається зміщення зовнішньої межі насадження в глибину перелогу. На основі аналізу просторової структури створена схема поширення сосни на досліджуваній території.

Ключові слова: пожежі, перелоги, поширення сосни, заліснення перелогів.

Шевчук С. Е. ВЛИЯНИЕ ПИРОГЕННОГО ФАКТОРА НА РАСПРОСТРАНЕНИЕ *PINUS SYLVESTRIS L.* НА ЗАЛЕЖНЫХ ЭКОСИСТЕМАХ / Прикарпатский национальный университет им. Василия Стефаника, 76018, Украина, Ивано-Франковск, ул. Шевченко, 57

Исследован механизм ступенчатого захвата территории сосной, который происходит в результате неперіодического выжигания сухой травы на залежах Придністерского Опілля. Скорость захвата территории зависит от частоты и силы пожаров на залежах. Уничтожение огнем надземной части растительности залежей делает доступными эти земли для самосева сосны. Впоследствии происходит смещение внешней границы насаждения в глубину залежи. На основе анализа пространственной структуры создана схема распространения сосны на исследуемой территории.

Ключевые слова: пожары, залежи, распространение сосны, облесение залежей.

INTRODUCTION

The fire as an ecological factor has a significant impact on the performance of the ecosystem. This influence is dualistic – on the one hand, it leads to depletion of the species composition of the groups, on the other hand there is a number of phytocenosis that can exist only under the influence of fire [6]. The special role of fires is that they are stimulators of flash natural storaction of pines. This fact lies in basis the so-called hypothesis of impulse pyrogenic restoration and stability of pine groups [4]. The basis of the hypothesis and ways of its use were laid by a number of authors [5] in relation to the pine forests of the forest zone of Western Siberia. The main mechanism of impulse pyrogenic restoration of pine forests is the mosaic-step structure of their woodstate, which is formed as a result of repeated fires. This theory is quite fair to the main part of the habitat of the pine common, where this species is the main forest-forming breed.

The aim of the work was the investigation of the successional processes on the fallows, ascertaining of the role of fires in the pine plantations moving into the depths of the meadow territory.

METHODS OF RESEARCHES

Based on theoretical data and on our own reseches, we investigated the effect of the pyrogenic factor on the restoration of the pine in the area where it does not occupy a dominant position. In particular, we studied successional processes on the fallows of Transdnisteria Opillia (Ternopil region), where the pine has entered in a rigid competitive struggle with herbaceous and deciduous species in the process of reforestation of the fallows.

The area of our reseach is a hilly locality, which is quite fragmented (Fig.1). Agricultural fields alternate with forests and thrown areas – fallows? a lot of which is concervated by inoculation or reforestation.



Fig. 1. The fallows of Transdnisteria Opillia

The research was carried out on the territory where there was sometimes spring or autumn fall of dry grass on the fallows. On some areas fall entered in pine plantations, which are directly bordered on the following fallows. We compared the areas where the base fire took place and where it was not. The parameters of dynamics of groups were investigated. For this purpose, there were laid transects that stretched from the maternal plant wall to the depths of the fallows until the place where no pine seedlings were met. Also along the transect we laid fixed platforms (20 × 40 m), where we calculated the number of pine trees, their age and condition, and measured morphometric parameters [7]. Plants of pine were identified by the method of periodization of ontogenesis of wood species [1] (Fig.2). Vital status was indetified with the scale of the state category adopted in the forest pathology. The mass of 1000 pieces of completely dry needles was calculated using the thermogravimetric method, using the moisture scales AXIS ADGS°200.



Fig. 2. The measurement of morphological parameters of plants

RESULTS OF THE RESEARCH

At the top of the hills of the investigated area, which are unsuitable for the agricultural use, there are pine plants aged 70 years, whose reproductive potential and the ability to regenerate we have researched. As the soils in this area are limestoned, they are easily subjected to mineralization due to the influence of environmental factors, so the overgrowth of the slopes with the pine is in the direction from the top of the slope (the parent plant) to its foot. When the steepness of the slope becomes more flat, the thickness of the soil and turf on it is greater than at the top, the pine compete with herbaceous species. Pine seeds can not get fixed in the soil, because they can not break through the litter, and single sprouted seedlings suffer from oppression from herbaceous species by shading. This leads to inhibition of the growth of such individuals and their death. However, after burning of herbs (intentional or occasional) the pine has an opportunity for active development of living space. The fire destroys an overland part of herbaceous plants, their seeds, litter and bare the soil, making it more accessible to the seeds of pine. Periodic burning of herbs (in spring or autumn) leads to a reduction of phytomass with herbage by 20-60 %, a total projective coating of 10-40 %, and the height of stems of herbaceous plants decreases by 1,5-2 times (2.3). The variety of herbs decreases, their pressure is weakened on the depressed species such as pine. The time that grass needs to be restored allows the pine seed to germinate massively and consolidate the territory for itself. The number of seedlings at the area after the fire is quite significant (7,7-9,5 thousand/ha.). Selfseedings form on a scorched area a thick "brush", later they come in the stage of the undergrowth.

We can argue that the studied of pine group have a peculiar spatial structure, which is a key factor in the process of resettlement. Three zones are visually observed from the woodland wall, each of which is formed by plants of approximately the same age and the same size. The first zone is a band approximately 70 meters wide, where the formed structure of the woodland is visible. The virgin (v1, v2) and young generative (g1) individuals are grouped into compact groups of 9-36 individuals (trees). The earth in the middle of these aggregations is spread with a layers of fallen pinenidles in the thickness of 5-7 cm. Virgin, imaturic (im1, im2) and juvenile (j) individuals (plants), as well as sprouts (p) are commonly encountered on the thinned out areas outside the clusters. Fallen pine nidles do not cover the ground completely, there are herbaceous plants. From the calculation we can see the density of pine species in this zone is 5438 ± 0.54 individuals (trees) per hectare. The height of the plant create several tiers. The lowest is up to 1m. It is formed by the numeral immaterial and virgin individuals (trees), the bulk of plants has a height of 7-11 m., Some individuals rise to 14-15 m. The tree stand status index is 2.06.

The height of most individuals is lower (2,5-4,5 m) in the second zone. Most often are found individuals aged 10-11 years, virginal and intolerant individuals sprout in groups of 6 to 9 trees. Single plants are more evenly distributed over the territory of the zone, therefore, the mosaic is slightly different than in the zone number 1. There is no unbroken layer of fallen pine nidles, but there is a large number of juvenile individuals (j) and seedlings (p). The tree stand status index is 1,8.

There are no clearly defined clusters of pine species in the third zone. The contrary, isolated individuals are unevenly located on the territory, creating a "wavy border" with a change. The influence of the edge effect is observed in this zone. There is a large variety of herbaceous plants and significant phytomass. The density of the grass and the considerable turfed soil are the factors that inhibit the further propagation of the pine tree.

Values of individual morphometric parameters of *P. sylvestris* plants are given in the table 1.

Authentic positive correlation was found between the length of the needle and the weight of 1000 pieces of completely dry needles for both areas (the coefficient of correlation r is 0,93 and 0,90, in accordance); between the number of needles at 10 cm of a sprout and a mass of 1000 pieces of needles ($r = 0,81$ and $r = 0,83$, in accordance). The correlation is observed between the plant height and the diameter of their stem ($r = 0,61$ and $r = 0,63$).

Table 1 – Values of individual morphometric parameters of *P. sylvestris* plants on the fallows of Transdnierstra Opillia

№	Morphometric parameters and their units	Sampling point	
		Fallows	Maternal planting
1	Mutations number, pcs	5,5 ± 0,70	4,7 ± 1,4
2	Needle length, mm	73,7 ± 8,14	65,5 ± 6,65
3	Amount of needles per 10 cm sprouts, pieces	130 ± 0,91	127 ± 0,87
4	Weight of 1000 needles, g	7,63 ± 0,20	6,23 ± 0,15

The coefficient of variation for most morpho-parameters is $v > 10\%$, so we can come to a conclusion about the high level of plasticity of the dimensional values of the *P. sylvestris* in various groups of Transdnierstra Opillia.

Based on the obtained data, we can construct a scheme for the distribution of pine trees in these areas. The first wave occurred 25 years ago by mass germination of self-seeding on mineralized slopes of the hill directly near the wall of the parent planting. Gradually, the main mass of seedlings, individual plants increased significantly in size and began to suppress those species which have lagged in growth. Due to the lack of sunlight, the bulk of seedlings died, and remained seedlings were formed on the captured territory a peculiar “mosaic” structure of the woodland, it means conglomeration of individuals and small meadow with several trees. The further promotion of the diaspora was hampered by the dense herbage. However, a fire destroyed the grass cover, litter, exposed the soil. At the same time, a certain number of young pines was damaged, but significant areas became available for fixing and germination of pine seeds. Bulk of germinating secured a fairly significant band for the pine, but in the process of intraspecific competition there were a significant drop out seedlings. However, this allowed to form another lane with a characteristic mosaic placement of pine species in it. In addition, only some individuals of the pine managed to survive on part of the territory that directly bordered on the fallows, the rest were eliminated by herbaceous or shrub species, which also began intensively to recover after burning.

The next wave of pine propagation occurred in 2014-2015. A number of fires took place on the experimental areas in summer-autumn period. They cleared the ground part of the soil from vegetation. Individual pines from the third zone also suffered from damage, about 20 % of them died. Massive germination of seedlings was observed in the cleared by fire areas in spring. The limit border “fallow-pine plantation” moved toward the fallow at 23-38 meters.

CONCLUSION

Thus, non-periodic burning, which occurs on the fallows of Transdnierstra Opillia, is a factor that allows pine to capture the territory, creating bands or zones with a predominance of individuals of the same age and development. It is so-called gradual spread. Even if the underlying fire deeply enters into the pine plantings, it still allows the species to recover quickly. In the damaged generative individuals accelerates rapidly the maturation of cones and seeds, and in the spring the density of self-seeding increases sharply, which compensates for the loss of the group due to the fire and leads to an increase of the territory occupied by this species.

We can conclude that minor fires that destroy the main mass of grass cover are a mechanism for weakening of the competitive pressure of meadow species on the pine and rather contribute to the widening of this species on fallows.

Further investigations allow us to use the hypothesis of impulsive pyrogenic restoration and stability of pine groups for successional groups on the fallows of Transdnierstra Opillia. After receiving the data about the dynamics of the group development, we can provide its development. We will receive natural forest bands between agricultural lands on condition of the transition of planting to stable woodstands with a characteristic structure. It allows to suspend degradation processes in hilly areas by the eliminating of the slopes cultivation with their subsequent reforestation provided by the National Action Plan for struggle against land degradation and desertification for 2016-2020.

LITERATURE

1. Евстигнеев О. И. Поливариантность сосны обыкновенной в Брянском полесье. *Лесоведение*. 2014. № 2. С. 69-77.
2. Масто Ю. О., Тітенко Г. В. *Еколого-економічна оцінка впливу пірогенного фактору на степові фітоценози*: тези Всеукр. наук. конф. Суми: СумДУ, 2011. С. 12-15.
3. Некос В. Ю., Масто Ю. О. Вплив пірогенного фактору на видове різноманіття фітоценозів (на прикладі Харківського р-ну Харківської обл.) *Людина та довкілля. Проблеми неоекології*. 2010. №1 (14). С. 85-94.
4. Санников С. Н. Гипотеза импульсной пирогенной стабильности сосновых лесов. *Экология*. 1985. № 2. С. 13-20.
5. Санников С. Н., Санникова Н. С., Петрова И. В. Очерки по теории лесной популяционной биологии. Екатеринбург: УрО РАН, 2012. 269 с.
6. Харук В. И., Двинская М. Л., Ренсон К. Дж. Пространственно-временная динамика пожаров в лиственничных лесах северной тайги Средней Сибири. *Экология*. 2005. № 5. С. 334-343.
7. Shevchuk S. Y. The features of *Pinus sylvestris* L. development on the initial stages of ontogenesis as well as structural and functional patterns of its regeneration. *Вісник Запорізького національного університету: зб. наук. праць. Біологічні науки*. Запоріжжя: Запорізький національний університет, 2016. № 1. С. 22-28.

REFERENCES

1. Evstigneev O. I. Polivariantnost' sosny obyknovenoj v Brjanskom poles'e. *Lesovedenie*. 2014. № 2. S. 69-77.
2. Masto Ju. O., Titenko G. V. *Ekologo-ekonomichna ocinka vplivu pirogenного фактору на степові фітоценози: тези Vseukraїns'koy naukovoi konferencii*. Sumi: SumDU. 2011. S. 12-15.
3. Nekos V. Ju., Masto Ju. O. Vpliv pirogenного фактору на видове riznomanittja fitocenziv (na prikladi Harkivs'kogo r-nu Harkivs'koy obl.) *Ljudina ta dovkillja. Problemi neoeologii*. 2010. №1 (14). S. 85-94.
4. Sannikov, S. N. Gipoteza impul'snoj pirogennoj stabil'nosti osnovnyh lesov. *Jekologija*. 1985. № 2. S. 13-20.
5. Sannikov S. N., Sannikova N. S., Petrova I. V. Oчерки по теории лесной populjacionnoj biologii. Ekaterinburg: UrO RAN, 2012. 269 s.
6. Haruk V. I., Dvinskaja M. L., Renson K. Dzh. Prostranstvenno-vremennaja dinamika pozharov v listvennichnyh lesah severnoj tajgi Srednej Sibiri. *Jekologija*. 2005. №5. S. 334 – 343.
7. Shevchuk S. Y. The features of *Pinus sylvestris* L. development on the initial stages of ontogenesis as well as structural and functional patterns of its regeneration. *Visnik Zaporiz'kogo nacional'nogo universitetu: zbirnik naukovih prac'. Biologichni nauki*. Zaporizhzhja: Zaporiz'kij nacional'nij universitet. 2016. № 1. S. 22-28.

РОЗДІЛ II. ЗООЛОГІЯ ТА ЕКОЛОГІЯ ТВАРИН

УДК 598.2 (477.5)

ПРЕОБРАЗОВАНИЕ ГНЕЗДОВОГО ОРНИТОКОМПЛЕКСА ПОЙМЫ НИЖНЕГО ДНЕПРА ПОД ВЛИЯНИЕМ АНТРОПОГЕННЫХ И ПРИРОДНЫХ ФАКТОРОВ

Бусел В. А.

*Национальный природный парк “Великий Луг”
71630, Украина, Запорожская область, Васильевский район, Днепрорудное*

hram@ukrpost.ua

За время исследований в пойме нижнего Днепра среди различных типов природных комплексов, используемых птицами в процессе гнездования, выделены шесть основных: древесно-кустарниковый, водно-болотный, луговой, песчаные косы и гряды, глинистые склоны и обрывы, а также скальные обнажения. Под влиянием антропогенных и природных факторов с конца XIX ст. в пойме нижнего Днепра исчезло на гнездовании 15, а вселилось 17 видов птиц. Из наиболее существенных факторов, повлиявших на изменение орнитофауны в пойме нижнего Днепра, можно выделить: гидростроительство, строительство дамб на малых реках, застройку прибрежной части поймы Днепра и увеличение рекреационной нагрузки в весенне-летний период.

Ключевые слова: гнездящиеся птицы, орнитокомплекс, пойменный лес, влажные и сухие луга, песчаные гряды, скалы, пойма нижнего Днепра, Каховское водохранилище.

Бусел В.А. ПЕРЕТВОРЕННЯ ГНІЗДОВОГО ОРНИТОКОМПЛЕКСУ ЗАПЛАВИ НИЖНЬОГО ДНІПРА ПІД ВПЛИВОМ АНТРОПОГЕННИХ ТА ПРИРОДНИХ ЧИННИКІВ / Національний природний парк “Великий Луг”, 71630, Україна, Запорізька область, Василівський район, Дніпрорудне

За час досліджень у заплаві нижнього Дніпра серед різних типів природних комплексів, заселених птахами, що гніздяться, виділено шість основних: деревно-чагарниковий, водно-болотний, луговий, піщані коси і гряди, глинисті схили і обриви, та скелі. Під впливом антропогенних і природних чинників з кінця XIX ст. в заплаві нижнього Дніпра зникло на гніздуванні 15, а вселились 17 видів птахів. Із найбільш істотних чинників, які вплинули на зміну орнітофауни в заплаві нижнього Дніпра, можна виділити: гідробудівництво, будівництво дамб на малих річках, забудову прибережної частини заплави Дніпра та збільшення рекреаційного навантаження у весняно-літній період.

Ключові слова: гніздові птахи, орнітокомплекс, заплавної ліс, вологі і сухі луки, піщані гряди, скелі, заплава нижнього Дніпра, Каховське водосховище.

Busel V. A. TRANSFORMATION OF BREEDING BIRDS OF THE LOWER OF DNIEPER UNDER THE INFLUENCE OF ANTHROPOGENIC AND NATURAL FACTORS / National Park “Great Meadow”, 71630, Ukraine, Zaporizhzhya region, Vasilyevsky District, Dneprorudnoe

In terms of growth of anthropogenic pressure and large-scale natural complexes transformations in the South of Ukraine the study of wildlife conservation is of particular relevance. Hydraulic engineering, land reclamation, forestation and intensive use of natural resources lead to changes in habitat of the number of animals and in particular nesting birds. The study of these processes is necessary for the development of methods for the protection of rare and endangered species at the regional and global level and to protect their habitats. Floodplain of the Lower Dnieper is very representative in this regard, since the construction of the Kakhovka hydroelectric power plant led to the flooding of vast areas, which significantly affected the change in the species composition of birds as well as numbers and spatial distribution of many species. Regulation of flow and the construction of dams on small rivers are leading to irreversible processes, turning the lower reaches of the Dnieper River in a cascade of slowly flowing but huge reservoirs. Riparian forests and meadows were almost completely destroyed during very short time.

The chosen region is interesting in comparison to upper reservoir cascade. Here we have both natural floodplain below the Kakhovka Dam and artificial Kakhovka Reservoir. By analyzing the development of the breeding bird communities in the area, we can predict changes in the breeding avifauna under the influence of anthropogenic and natural factors.

First to make such forecasts of the development of avifauna of the newly created Kakhovka Reservoir at the end of 1950 was P.P.Orlova (1959). But he mainly focused on forest and wetland species. Analysis of a new material is of great theoretical and practical scientific interest in the study of this issue.

The material which is the basis of research was collected by the author during 25 field seasons in 1992–2017. Colonial water birds were surveyed with the help of water transport. Thus we were able to observe both islands and several bays of Kakhovka Reservoir. The total route traveled by water transport was about 400 km. Air transport (helicopter MI-2) was used in 1998 and 2011 to explore the colonial settlements of birds on the islands of the Kakhovka Reservoir. Car routes were used to survey the coastline of both Kakhovka Reservoir and natural bank beneath the city of Nova Kakhovka. The total length of road routes during the study was about 13,000 km. In 1999-2017 absolute count of waterfowl birds was conducted from observation spots and on routes. In total 350 km of routes in terrestrial habitats and 60 km² of reservoir's area were surveyed. In 2007-2017 in most typical biotopes monitoring plots were chosen to calculate numbers and densities of breeding birds. This enables to study large areas with the help of limited number of plots.

Currently, nesting avifauna of the floodplain of the Lower Dnieper can be divided into two regions, which are fundamentally different both in its development and further formation. The first area we refer is the Kakhovka Reservoir, which is a relatively new large artificial reservoir of plain type, which is in the process of “maturation” that affects the future path of the breeding avifauna in the region. The second area is the marshes below the city of Nova Kakhovka represented mainly by trees and shrubs and wetland natural complexes. The area is ecologically less dependent on the negative factors of the hydrological regime of the Kakhovka Reservoir. As a result of artificial regulation of water level, small islands are sometimes flooded.

Kakhovka reservoir built in 1955-1957 years in the former of Konsko-Bazavlukskih and Gavrillovskih floodplains. At the present time it is at the stage of “stabilization and maturation”, which usually begins in this type of reservoir in 15-20 years after the flooding of the river valley. At this time, it is characterized by relatively stable bird communities that differ from those that existed before creation. Their foundation is the elements of wetland and wetland complex, which are dominated by species with high ecological plasticity.

Active coastal erosion is one of the primary factors that affect the further development of the Kakhovka Reservoir. The causes for this is the shallow and large reservoir and geological structure of the bank. Seasonal storms change topography and structure of the coastal strip, which limits nesting possibilities for birds. Currently, in some areas there is a tendency for the relative stabilization and the completion of these processes, but such portions comprise at least 10 % of the total reservoir coastal line.

Different natural complexes used by birds in the floodplain of the Lower Dnieper were distinguished into 6 main types: tree-shrub, wetland, meadow complexes, sand spits and ridges, clay slopes and precipices, and also rocky outcrops. Since the 19th century, in the course of action of anthropogenic and natural factors, 15 species stopped breeding in the floodplain of the Lower Dnieper, and 17 new bird species appeared. Breeding of the Black Stork (*Ciconia nigra*), Common Goldeneye (*Bucephala clangula*), Merganser (*Mergus albellus*), Stock Dove (*Columba oenas*), Long-tailed Tit (*Aegithalos caudatus*), and Tree-creeper (*Certhia familiaris*) should be considered as relic bird populations cut off from their main range.

Processes of intensive economical activity entailed degradation of a meadow natural complex in the late 1940s – middle of 1950s and contributed to invasion of birds belonging to a steppe type of habitats, not typical to the Lower Dnieper floodplain. These species were Crested Lark (*Galerida cristata*), Short-toed Lark (*Calandrella cinerea*), Skylark (*Alauda arvensis*), and Tawny Pipit (*Anthus campestris*), which had been breeding there until the area was flooded in 1956. The most essential factors influenced on changes in avifauna in the Lower Dnieper floodplain were water engineering, dyke building on small rivers, development of a coastal part of the Dnieper Delta and increase of recreational pressure in the spring-summer season.

Key words: breeding birds, bird community, floodplain forest, wet and dry meadows, sandy ridges, rocks, floodplain of the Lower Dnieper, Kakhovske Reservoir.

ВВЕДЕНИЕ

Фауна гнездящихся птиц юга Украины включает в себя большое разнообразие видов, распространение которых за последнее столетие претерпело значительные преобразования. Наиболее показательна в этом плане пойма нижнего Днепра, где с созданием Каховского водохранилища в 1956 г. были полностью затоплены прирусловые участки реки, за исключением останцев песчаной гряды, а также небольших участков пойменного леса в верховьях водохранилища и низовьях малых рек. Частично незатопленными остались и гранитные острова в районе г. Запорожье.

Процессы в изменениях гнездовой орнитофауны на территории поймы нижнего Днепра частично затронуты в работах П. П. Орлова [13], но он преимущественно рассматривал древесно-кустарниковый и водно-болотный комплекс на начальных стадиях формирования Каховского водохранилища. Вопросы расселения гнездовой орнитофауны из полузатопленных остатков пойменного леса в искусственные лесонасаждения рассмотрены в работах А. С. Лисецкого [12] и В. С. Петрова [14]. В настоящее время этот материал значительно устарел, и не отражает действительного состояния происходящих процессов. Поэтому новые исследования и анализ ретроспективных данных позволит более детально взглянуть на эту проблему.

Целью настоящей работы является обобщение накопленного материала об изменениях гнездовой орнитофауны поймы нижнего Днепра, оценка основных факторов, которые в той или иной степени повлияли на видовой состав птиц и изменение статуса пребывания отдельных видов под воздействием антропогенных и природных факторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материал, положенный в основу исследований, был собран автором в течение 1992-2017 гг., на протяжении 25 полевых сезонов. Абсолютные учеты колониальных видов птиц проводились с использованием водного транспорта. Таким образом, были обследованы территории островов и отдельных заливов Каховского водохранилища. Общий маршрут, пройденный водным транспортом, составил около 400 км. Воздушный транспорт (вертолёт МИ-2) был задействован в 1998 и 2011 гг. для осмотра колониальных поселений птиц. Автомобильные учетные маршруты были использованы для обследования прибрежных районов Каховского водохранилища и плавней ниже г. Новая Каховка. Общая протяжённость автомобильных маршрутов за время исследований составила около 13000 км. В 1999-2017 гг. на акватории и береговой линии водоёмов абсолютный учёт околководных и водоплавающих птиц проводился методом точечных наблюдений и маршрутных учетов. Общий объём работ составил 350 км учётных маршрутов для наземных местообитаний и 60 км² учётной площади для водоёмов. В период 2007-2017 гг. в пойме нижнего Днепра нами было заложено 12 пробных площадок для изучения видового состава птиц и влияния антропогенных и природных факторов на численность и изменения статуса на определённых территориях [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди различных типов природных комплексов, используемых птицами в пойме нижнего Днепра, за время исследований нами выделено шесть основных: древесно-кустарниковый, водно-болотный, луговой, песчаные косы и гряды, глинистые склоны и обрывы, а также скальные обнажения.

В древесно-кустарниковом природном комплексе известно на гнездовании 85 видов, что соответствует 50 % от всего состава населения птиц поймы нижнего Днепра. В первую очередь это связано с тем, что древесно-кустарниковый комплекс имеет сложную структуру, что соответственно способствует качественному усложнению видового состава гнездящихся здесь птиц. Общая площадь древесно-кустарникового комплекса поймы нижнего Днепра до формирования Каховского водохранилища составляла 73 тыс. га [13]. В настоящее время сохранившаяся часть древесно-кустарникового природного комплекса занимает 20 тыс. га, что составляет 26 % от всей территории поймы нижнего Днепра (рис. 1.).

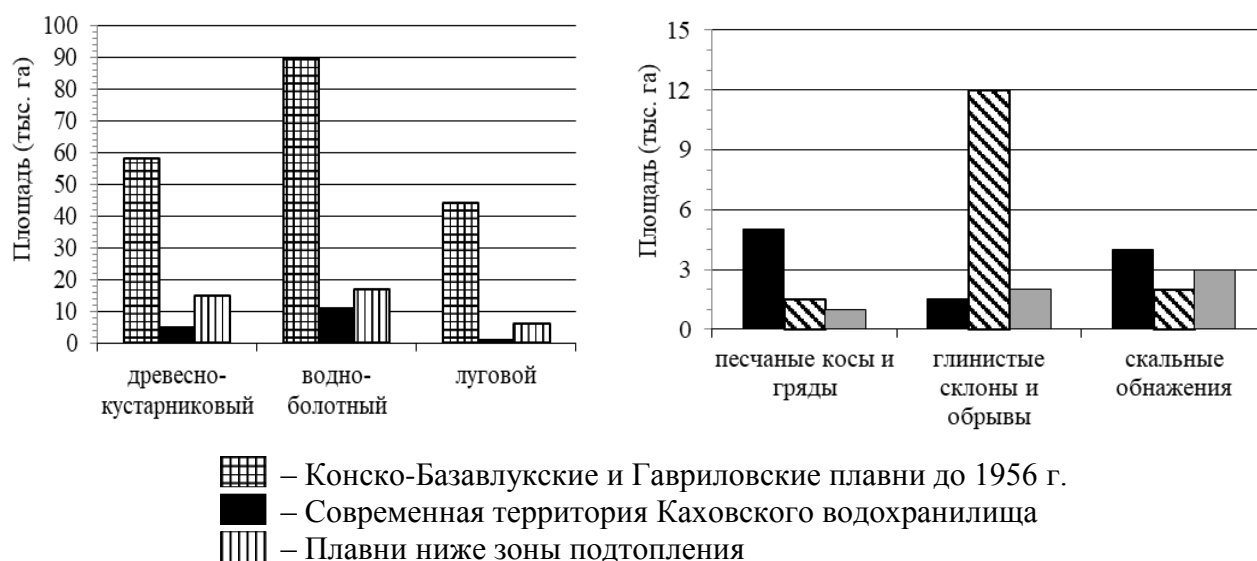


Рис. 1. Изменение площади природных комплексов поймы нижнего Днепра за 120-летний период

Существенно повлияли на гнездовую орнитофауну древесно-кустарникового природного комплекса массовые вырубки пойменного леса в середине 1950-х гг. в Конско-Базавлукских и Гавриловских плавнях перед их затоплением. Вырубка на огромной площади и превращение в течение короткого времени древесно-кустарникового комплекса в открытые места обитания привела к быстрому и массовому выселению древесно-кустарниковых птиц из этой местности. Так, по указаниям П. П. Орлова [13] уже в первый год рубок, в 1954 г., значительно снизилась численность многих лесных птиц. Полностью исчезли на гнездовании луток (*Mergus albellus*), скопа (*Pandion haliaetus*), тетеревиный (тетеревиный) (*Accipiter gentilis*) и перепелятник (*Accipiter nisus*). В 1955 г. условия для гнездования древесно-кустарниковых птиц ещё более ухудшились в связи с резким сокращением пригодных мест обитания. Изменившиеся условия и дальнейшее их ухудшение вызвали в определенных местах концентрацию и уплотнение гнездовых группировок отдельных видов воробьиных и хищных птиц.

На начальной стадии затопления Конско-Базавлукских и Гавриловских плавней немаловажным фактором в сохранении птиц древесно-кустарникового гнездового орнитокомплекса послужили Днепровские плавни ниже г. Новая Каховка. По сведениям П. П. Орлова [13], большинство видов воробьиных птиц переселились с территории вырубленных плавней, продвинувшись далее в нетронутые вырубками плавни ниже г. Новая Каховка.

В процессе дальнейшего формирования Каховского водохранилища происходит заселение древесно-кустарникового комплекса островов. Дефицит гнездовых территорий способствует здесь формированию крупных поливидовых колоний веслоногих и голенастых птиц. Если до момента затопления эти виды гнездились небольшими группами и не образовывали крупных колоний в Конско-Базавлукских и Гавриловских плавнях, то с конца 1960-х гг. на островах в верховьях Каховского водохранилища формируются крупные колонии этих видов. Здесь следует отметить, что в эти же годы происходит значительное укрупнение (до 5000 гнездовых пар) дендрофильных колоний веслоногих и голенастых птиц в дельте Днепра, что также свидетельствует о расселении птиц в Днепровские плавни ниже г. Новая Каховка [1].

Научный интерес представляют виды птиц, которые оторваны от своего основного гнездового ареала, – чёрный аист (*Ciconia nigra*), обыкновенный гоголь (*Bucephala clangula*), луток (*Mergus albellus*), клинтух (*Columba oenas*), длиннохвостая синица (*Aegithalos caudatus*) и обыкновенная пищуха (*Certhia familiaris*). Предполагается, что эти виды проникли сюда ещё в период Вюрмского оледенения в плейстоцене, вытеснившие птиц далеко на юг, включая северную часть побережья Чёрного моря и долину нижнего Днепра. Позднее, когда ледник начал отступать, на месте бывшего рефугиума сохранилась реликтовая орнитофауна, просуществовавшая и до нашего времени. Эти виды в силу своей привязанности к условиям обитания, оказалась наиболее уязвимыми, как к процессам гидростроительства, так и трансформации территории в целом.

В водно-болотном природном комплексе всего на гнездовании найдено 39 видов птиц, что составляет 23 % всей гнездящейся орнитофауны поймы нижнего Днепра. Общая площадь водно-болотного комплекса поймы нижнего Днепра до формирования Каховского водохранилища составляла около 107 тыс. га [13]. В настоящее время сохранившаяся часть водно-болотного природного комплекса пригодного для гнездования птиц занимает 28 тыс. га, что составляет 37 % от всей территории поймы нижнего Днепра (рис. 1).

В процессе затопления Конско-Базавлукских и Гавриловских плавней было полностью уничтожено около 80 тыс. га водно-болотного комплекса, что отразилось, прежде всего, на видовом составе и численности гнездящихся птиц. Так, в первые годы после затопления резко сократилась численность поганкообразных, гусеобразных и ржанкообразных птиц [6]. Полностью исчезли на гнездовании черношейная поганка (*Podiceps nigricollis*), чирок-свиистунок (*Anas crecca*), хохлатая чернеть (*Aythya fuligula*), савка (*Oxyura leucocephala*) и черныш (*Tringa ochropus*).

Из положительных факторов влияния процессов гидростроительства в пойме нижнего Днепра на условия гнездования следует указать отсутствие весеннего паводка, который оказывал негативное воздействие на всех наземно-гнездящихся птиц и особенно на виды водно-болотного комплекса [11]. Это отразилось на увеличении численности, прежде всего пастушковых птиц.

В луговом природном комплексе на гнездовании найдено 24 гнездящихся вида, что соответствует 15 % всего населения птиц поймы нижнего Днепра. Общая площадь лугов поймы нижнего Днепра до формирования Каховского водохранилища составляла 50 тыс. га [13]. В настоящее время сохранившаяся часть лугового биотопа занимает 6,5 тыс. га, что составляет не более 9 % от всей территории поймы нижнего Днепра (рис. 1).

В конце 1940-первой половине 1950-х гг. луга Конско-Базавлукских плавней начинают активно осваиваться в плане хозяйственной деятельности человека, что негативно отразилось на состоянии природного комплекса. Это способствовало вселению сюда птиц, относящихся к степному природному комплексу, несвойственному пойме нижнего Днепра, – хохлатого жаворонка (*Galerida cristata*), малого жаворонка (*Calandrella cinerea*), полевого жаворонка (*Alauda arvensis*) и полевого конька (*Anthus campestris*). Вследствие окончательного затопления этого региона в 1956 г. эти виды на гнездовании здесь больше не отмечались [12, 13].

Наиболее существенные изменения в видовом составе гнездящихся птиц лугового природного комплекса произошли в процессе гидростроительства в конце 1950-х гг. В течение нескольких лет были полностью затоплены пойменные и засоленные луга, расположенные в низовьях реки Конка, которые составляли 13 % (около 40 тыс. га.) всей территории Конско-Базавлукских и Гавриловских плавней. Это привело к тому, что из гнездившихся здесь птиц в конце 1950-х гг. значительно сократилась численность перепела (*Coturnix coturnix*), чибиса (*Vanellus vanellus*), травника (*Tringa totanus*) и болотной совы (*Asio flammeus*). В эти же годы полностью исчезли на гнездовании шилохвость (*Anas acuta*), полевой лунь (*Circus cyaneus*), луговой лунь (*Circus pygargus*) и коростель (*Crex crex*).

Основная часть сохранившейся территории лугового природного комплекса расположена в прибрежной части и на островах плавней ниже г. Новая Каховка. Эта территория в свою очередь в последние десятилетия испытывает большую антропогенную нагрузку в связи с активным освоением и застройкой местности. Наиболее неблагоприятно это отразилось на численности отдельных видов пастушковых птиц и куликов, которые здесь были обычны ещё во второй половине XX ст. [1, 2]. В свою очередь, увеличение численности птиц семейства шилоклювковых в северном Причерноморье способствовало проникновению их и на территорию поймы нижнего Днепра, что связано с формированием влажных лугов на берегах небольших водоёмов со стабильным гидрорежимом. Так, с конца XX ст. на Кардашинских болотах и в низовьях некоторых малых рек появляются на гнездовании ходулочник (*Himantopus himantopus*) и шилоклювка (*Recurvirostra avosetata*), статус пребывания которых до этого времени здесь был достаточно спорным [1, 17].

В природном комплексе песчаных кос и гряд всего на гнездовании найдено 8 видов птиц, что соответствует 3 % всего населения птиц нижнего Днепра. Общая площадь песчаных кос и гряд нижнего Днепра до формирования Каховского водохранилища составляла 6 тыс. га [13]. В настоящее время территория этого природного комплекса занимает около 2,5 тыс. га, что составляет 3 % от всей территории поймы нижнего Днепра (рис. 1).

Несмотря на значительные площади песчаной гряды и правобережных кос Днепра, до момента затопления Конско-Базавлукских и Гавриловских плавней, этот природный комплекс был очень беден как в видовом, так и количественном составе гнездящейся орнитофауны. Основным негативным фактором, влияющим на такое распределение птиц, безусловно, были высокие половодья, ежегодно затапливающие низменную часть песчаной гряды в низовьях реки Конка, а также косы правого берега основного русла Днепра [14, 18].

Процессы гидростроительства в конце 1950-х гг. ещё более усугубили обстановку в этом природном комплексе. Здесь исчезает на гнездовании авдотка (*Burhinus oedicnemus*), резко снижается численность ржанкообразных птиц.

На современном этапе обширные территории песчаной гряды в пойме нижнего Днепра затоплены Каховским водохранилищем, её остатками являются острова Большие и Малые Кучугуры и плавни близ г. Энергодар. Открытые пески островов Каховского водохранилища как гнездовую стацию иногда использует черноголовый хохотун (*Larus ichtyaetus*) хохотунья (*Larus cachinnans*) и речная крачка (*Sterna hirundo*), но эти виды достаточно пластичны в выборе мест обитания, поэтому экологически не привязаны именно к этому типу природного комплекса.

Из негативных факторов влияния на песчаные косы плавней ниже г. Новая Каховка следует указать на усиление антропогенной нагрузки, в частности застройку прибрежных районов. Это отразилось, прежде всего, на резком снижении численности перевозчика (*Actitis hypoleucos*) кулика-сороки (*Haematopus ostralegus*) и речной крачки, которые были здесь обычны до второй половины XX ст. [1-3, 5, 7-10].

В природном комплексе глинистых склонов и обрывов всего найдено на гнездовании 15 видов, что соответствует 9 % всего населения птиц нижнего Днепра. Общая площадь глинистых склонов и обрывов, расположенных на территории поймы нижнего Днепра, до формирования Каховского водохранилища составляла 2,5 тыс. га [13]. В настоящее время территория этого комплекса занимает 14 тыс. га, что составляет 18 % от всей территории поймы нижнего Днепра (рис. 1).

В Конско-Базавлукских плавнях правый высокий берег Днепра представлял собой высокий глиняный склон, на отдельных участках которого были выражены мощные оползневые процессы вызванные размывом коренных пород во время резкого подъёма воды в весенне-летний период. Здесь гнезилось 6 видов птиц, из которых наиболее многочисленными были золотистая щурка (*Merops apiaster*) и береговая ласточка (*Riparia riparia*) [13, 14].

Волновая эрозия в процессе формирования Каховского водохранилища привела к возникновению высоких лёссовых обрывов, занимающих около 80 % всей береговой полосы водоёма. Преимущественная часть гнездящихся здесь птиц – это колониальные виды, способные сами рыть норы, либо занимающие уже готовые убежища. Наиболее характерными видами для этого природного комплекса являются сизоворонка (*Coracias garrulus*), золотистая щурка и береговая ласточка. Увеличение площади этого природного комплекса во второй половине XX ст. повлияло на вселение в пойму нижнего Днепра огаря (*Tadorna ferruginea*), а также впервые отмечено в больших глиняных нишах гнездование ворона (*Corvus corax*).

В плавнях ниже г. Новая Каховка обрывистые берега встречаются на правом берегу Днепра и в придельтовой части. Процессы формирования Каховского водохранилища отразились в этой местности, по мнению П. П. Орлова [13], на кратковременной вспышке численности зимородка (*Alcedo atthis*) и сизоворонки. В эти же годы отмечено гнездование обыкновенного скворца (*Sturnus vulgaris*) в норах глиняных обрывов, чего раньше здесь не отмечалось.

В природном комплексе скальных обнажений всего найдено на гнездовании 7 видов, что соответствует 9 % всего населения птиц нижнего Днепра. Общая площадь скальных обнажений расположенных на территории поймы нижнего Днепра до формирования Каховского водохранилища составляла 7 тыс. га [13]. В настоящее время территория этого комплекса занимает 5 тыс. га, что составляет 7 % от всей территории поймы нижнего Днепра (рис. 1).

В северной части Конско-Базавлукских плавней скальные выходы правого берега Днепра и северной части острова Хортица, представляли собой выходы украинского кристаллического массива, и являлись его южной границей распространения в Надпорожье. Здесь гнезилось 7 видов птиц, из которых наиболее многочисленными были обыкновенная каменка (*Oenanthe oenanthe*) и каменка-плешанка [15, 17].

Формирование Каховского водохранилища является основным негативным фактором, повлиявшим на уменьшение площади этого природного комплекса, что отразилось, прежде всего, на численности гнездящихся здесь птиц. Наиболее сильно эти процессы затронули гранитные острова, расположенные на нижнем бьефе Днепрогэса, а также склоны северной части острова Хортица и правого берега Днепра в районе г. Запорожье. Это привело к снижению численности обыкновенной каменки, обыкновенной пустельги (*Falco tinnunculus*) и исчезновению на гнездовании филина (*Bubo bubo*).

Проведение дальнейших исследований в области изменений структуры видового состава и динамики её численности под влиянием антропогенных и природных факторов представляет несомненный интерес как в практическом аспекте, с точки зрения разработки мероприятий по охране ресурсов животного мира, так и в теоретическом плане, как решение многих общебиологических и прикладных задач.

ВЫВОДЫ

1. Негативные изменения древесно-кустарникового природного комплекса произошедшие в результате гидростроительных работ, в частности массовые рубки 1954-1956 гг. в пойме нижнего Днепра привели к исчезновению на гнездовании преимущественно бореальных видов птиц. Сохранившиеся участки плавней ниже г. Новая Каховка и внепойменные лесонасаждения стали немаловажным фактором в сохранении птиц древесно-кустарникового гнездового орнитокомплекса.
2. Изменения водно-болотного природного комплекса, произошедшие в результате формирования Каховского водохранилища, привели к исчезновению на гнездовании или резкому снижению численности преимущественно ржанкообразных птиц. Обширные заливы Каховского водохранилища из-за сильных штормов и береговой эрозии в весенне-летний период характеризуются относительно бедным видовым составом птиц водно-болотного комплекса.
3. Изменения лугового природного комплекса, произошедшие в результате формирования Каховского водохранилища, оказали негативное влияние преимущественно на орнитокомплекс пойменных, или заливных лугов. Хозяйственная деятельность человека в середине XX ст. повлияла на вселение сюда птиц, относящихся к степному природному комплексу, не свойственному пойме нижнего Днепра.
4. Песчаные косы и гряды, занимая обширные территории поймы нижнего Днепра до затопления Каховским водохранилищем были относительно бедны как в видовом, так и количественном составе гнездящейся орнитофауны, в связи с высокими весенними половодьями. Процессы формирования Каховского водохранилища ещё более усугубили ситуацию и привели к резкому сокращению численности гнездящихся здесь видов.
5. На глинистых склонах и обрывах в пойме нижнего Днепра нами не отмечены негативные изменения, повлиявшие на сокращение численности отдельных видов гнездящихся птиц. Из положительных факторов можно указать на расширение территории природного комплекса в процессе волновой эрозии побережья Каховского водохранилища, что повлияло на вселение сюда огаря и изменение стереотипов обитания ворона и каменки-плешанки.
6. Процессы подтопления скальных обнажений и известняковых выходов, произошедшие в результате формирования Каховского водохранилища, привели к исчезновению на гнездовании в пойме нижнего Днепра филина. Эти же причины способствовали резкому снижению численности преимущественно воробьиных и хищных птиц.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ардамацкая Т. Б. Роль дельты Дняпра в сохранении биоразнообразия птиц водно-болотного комплекса. *Птицы бассейна Северского Донца*: материалы 15 науч. конф. рабочей группы по птицам Северского Донца (Донецк, 16-18 октября 2009 г.). Донецк, 2010. Вып. 11. С. 36-40.
2. Бусел В. А. Гнездящиеся кулики поймы нижнего Дняпра. *Вопросы экологии, миграции и охраны куликов Северной Евразии*: материалы 10-й юбилейн. конф. рабочей группы по куликам Северной Евразии (Иваново, 3-6 февраля 2016 г.). Иваново: Иван. гос. ун-т, 2016. С. 74-80.
3. Гудина А. Н. О редких и малоизученных птицах верховий Каховского водохранилища. *Праці Українського орнітологічного товариства*. Київ, 1996. С. 218-219.
4. Гудина А. Н. Методы учёта гнездящихся птиц: Картирование территорий: монография. Запорожье: Дикое Поле, 1999. 241 с.
5. Данилович А. П. Заметки о птицах низовьев Дняпра. *Природа и социалистическое хозяйство*. Москва, 1941. Сб. 8, Ч. 2. С. 463-467.
6. Кістяківський О. Б. Фауна птахів району Каховського водоймища. *Збірник праць Зоологічного музею АН УРСР*. 1957. № 28. С. 20-48.
7. Клестов Н. Л. О влиянии гидростроительства на орнитофауну Среднего Дняпра. *Вестник зоологии*. 1983. №3. С. 25-28.
8. Клестов Н. Л., Севастьянов В. И., Макаренко А. Д. Новые данные о редких птицах водохранилищ Дняпровского каскада. *Вестник зоологии*. 1990. №1. С. 82.
9. Клестов Н. Л. Формирование околородных орнитокомплексов под влиянием гидростроительства (на примере р. Дняпр). Київ, 1991. 70 с. (Препринт / НАН УССР. Институт зоологии; 91.3.).
10. Клименко М. И. Материалы по фауне птиц района Черноморского заповедника. *Труды Черноморского заповедника*. Київ: КГУ, 1950. Вып. 1. С. 3-52.
11. Ландау Ю. А. Гидроэнергетика и окружающая среда: монография. Киев: Либра, 2004. 470 с.
12. Лисецкий А. С. Влияние вырубки плавневых лесов Нижнего Дняпра на состав орнитофауны древесных насаждений Каменского пода. *Труды НИИ биологии и биологического факультета ХГУ*. Харьков, 1959. Т. 28. С. 115-122.
13. Орлов П. П. Изменения в орнитофауне нижнего Дняпра в районе строительства Каховского гидроузла. *Труды НИИ биологии и биологического факультета ХГУ*. Харьков, 1959. Т. 28. С. 101-114.
14. Петров В. С. К орнитофауне поймы нижнего Дняпра. *Труды НИИ биологии и биологического факультета ХГУ*. Харьков, 1954. Т. 20. С. 105-130.
15. Попов Б. М. Матеріали до орнітофауни порожнистої частини р. Дніпра. *Збірник праць Зоологічного музею АН УРСР*. 1937. № 20. С. 41-64.
16. Шевченко В. В. К вопросу о заселении птицами искусственных лесонасаждений юга Украины. *Труды НИИ биологии и биологического факультета ХГУ*. Харьков, 1940. Т. 8-9. С. 123-137.
17. Neubaur F. Beiträge zur Vogelwelt der Süd-Ukraine. *Jahrbuch des Nassauischen Vereins für Naturkunde*. Wiesbaden, 1951. Bd. 89. P. 46-102.

REFERENCES

1. Ardamačkaja T. B. Rol' del'ty Dnepra v sohraneniі bioraznoobrazija ptic vodno-bolotnogo kompleksa. *Pticy bassejna Severskogo Donca*: materialy 15 nauch. konf. rabochej grupy po pticam Severskogo Donca (Doneck, 16-18 oktjabrja 2009 g.). Doneck, 2010. Vyp. 11. S. 36-40.

2. Busel V. A. Gnezdjashhiesja kuliki pojmy nizhnego Dnepra. *Voprosy jekologii, migracii i ohrany kulikov Severnoj Evrazii*: materialy 10-j jubilejn. konf. rabochej grupy po kulikam Severnoj Evrazii (Ivanovo, 3-6 fevralja 2016 g.). Ivanovo: Ivan. gos. un-t, 2016. S. 74-80.
3. Gudina A. N. O redkih i maloizuchennyh pticah verhovij Kahovskogo vodohranilishha. *Praci Ukrayins'kogo ornitologichnogo tovaristva*. Kiyiv, 1996. S. 218-219.
4. Gudina A. N. Metody uchjota gnezdjashhihsja ptic: Kartirovanie territorij: monografija. Zaporozh'e: Dikoe Pole, 1999. 241 s.
5. Danilovich A. P. Zametki o pticah nizov'ev Dnepra. *Priroda i socialisticheskoe hozjajstvo*. Moskva, 1941. Sb. 8, Ch. 2. S. 463-467.
6. Kistjakivs'kij O. B. Fauna ptahiv rajonu Kahovs'kogo vodojmishha. *Zbirnik prac' Zoologichnogo muzeju AN URSSR*. 1957. № 28. S. 20-48.
7. Klestov N. L. O vlijanii gidrostroitel'stva na ornitofaunu Srednego Dnepra. *Vestnik zoologii*. 1983. №3. S. 25-28.
8. Klestov N. L., Sevast'janov V. I., Makarenko A. D. Novye dannye o redkih pticah vodohranilishh Dneprovskogo kaskada. *Vestnik zoologii*. 1990. №1. S. 82.
9. Klestov N. L. Formirovanie okolo vodnyh ornitokompleksov pod vlijaniem gidrostroitel'stva (na primere r. Dnepr). Kiyiv, 1991. 70 s. (Preprint / NAN USSR. Institut zoologii; 91.3.).
10. Klimenko M. I. Materialy po faune ptic rajona Chernomorskogo zapovednika. *Trudy Chernomorskogo zapovednika*. Kiyiv: KGU, 1950. Vyp. 1. S. 3-52.
11. Landau Ju. A. Gidrojenergetika i okruzhajushhaja sreda: monografija. Kiyiv: Libra, 2004. 470 s.
12. Liseckij A. S. Vlijanie vyrubki plavnevnyh lesov Nizhnego Dnepra na sostav ornitofauny drevesnyh nasazhdenij Kamenskogo poda. *Trudy NII biologii i biologicheskogo fakul'teta HGU*. Har'kov, 1959. T. 28. S. 115-122.
13. Orlov P. P. Izmenenija v ornitofaune nizhnego Dnepra v rajone stroitel'stva Kahovskogo gidrouzla. *Trudy NII biologii i biologicheskogo fakul'teta HGU*. Har'kov, 1959. T. 28. S. 101-114.
14. Petrov V. S. K ornitofaune pojmy nizhnego Dnepra. *Trudy NII biologii i biologicheskogo fakul'teta HGU*. Har'kov, 1954. T. 20. S. 105-130.
15. Popov B. M. Materiali do ornitofauni porozhnistoyi chastini r. Dnipra. *Zbirnik prac' Zoologichnogo muzeju AN URSSR*. 1937. № 20. S. 41-64.
16. Shevchenko V. V. K voprosu o zaselenii pticami iskusstvennyh lesonasazhdenij juga Ukrainy. *Trudy NII biologii i biologicheskogo fakul'teta HGU*. Har'kov, 1940. T. 8-9. S. 123-137.
17. Neubaur F. Beiträge zur Vogelwelt der Süd-Ukraine. *Jahrbuch des Nassauischen Vereins für Naturkunde*. Wiesbaden, 1951. Bd. 89. P. 46-102.

УДК 576.895.1

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ГЕЛЬМИНТОФАУНЫ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП СОБАК В АЗЕРБАЙДЖАНЕ

Ибрагимова Р. Ш., Рзаев Н. М.

Институт зоологии НАН Азербайджана

1073, Азербайджан, Баку, ул. А. Аббасзаде, проезд 1128, квартал 504

namigrza@gmail.com

В результате исследований гельминтофауны различных групп собак в зависимости от условий их содержания выявлено: у пастушьих – 25 видов гельминтов, у сторожевых дворовых – 17 видов, у собак, обитающих на заповедных территориях, – 37 видов, сельских бродячих собак – 39 видов и городских бродячих собак – 13 видов гельминтов.

Ключевые слова: пастушьи, бродячие собаки, обитающие на территориях заповедников, бродячие сельские, городские бродячие собаки, промежуточные хозяева, абиотические факторы.

Ибрагімова Р. Ш., Рзаев Н. М. ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ГЕЛЬМИНТОФАУНИ РІЗНИХ ГРУП СОБАК В АЗЕРБАЙДЖАНІ / Інститут зоології НАН Азербайджану, 1073, Азербайджан, Баку, вул. А. Аббасзаде, проїзд 1128, квартал 504

У результаті досліджень гельмінтофауни різних груп собак залежно від умов їх утримання виявлено: у пастушких – 25 видів гельмінтів, у сторожових дворових – 17 видів, у собак, що мешкають на заповідних територіях, – 37 видів, сільських бродячих собак – 39 видів і міських бродячих собак – 13 видів гельмінтів.

Ключові слова: пастуші, бродячі собаки, які мешкають на територіях заповідників, бродячі сільські, міські бродячі собаки, проміжні господарі, абиотичні фактори.

Ibrahimova R. Sh., Rzayev N. M. COMPARATIVE ANALYSIS OF HELMINTHOFAUNA OF VARIOUS DOG GROUPS IN AZERBAIJAN / Institute of Zoology, NAS of Azerbaijan, AZ 1073, Azerbaijan, Baku, Pass. 1128, block 504

The work of a number of researchers is devoted to the identification of helminthofauna of stray dogs in Azerbaijan. But these works contain data only for individual types of helminthes and there is no information in them on the difference of helminthofauna depending on the conditions of keeping dogs of different groups and environmental factors.

Conditions of keeping animals are influencing directly on helminthofauna of animals, and therefore comparative studies of helminthofauna of various groups of dogs are topical and have a practical importance. With considering, depending on the conditions of detention, stray dogs are conventionally divided into several groups: shepherd dogs, sentry yard dogs, stray dogs living in protected areas, rural stray and urban stray dogs.

As a result of the study of helminthofauna of different groups of dogs, depending on the conditions of their content, it was revealed: in shepherds – 25 kinds of helminthes, in sentry yard dogs – 17 kinds, in dogs that live in protected areas – 37 kinds, in rural stray dogs – 39 kinds and in urban stray dogs – 13 kinds of helminthes.

The difference in the species composition of the helminthofauna in different groups of dogs is primarily due to the composition of food in the places where they are kept, since the infection with helminthes is in direct correlation with the composition of food. It was found that the most dangerous among them are the dogs that live in the reserve, rural and urban stray dogs. As can be seen from the comparative analysis of the helminthofauna of stray dogs, depending on the conditions of their maintenance, dogs living in the reserve, rural and urban stray dogs represent the greatest danger to humans and domestic ruminants, that have epizootic, epidemiological and ecological significance.

In connection with this, it is proposed to carry out preventive measures that prevent the helminthes infection of various groups of stray dogs and the possibility of transferring dangerous helminthes to humans and ruminants. Moving freely in various directions, stray dogs, sometimes infected with pathogenic helminthes, characteristic of wild animals, contribute to their spread in synanthropic foci.

Stray dogs, being carriers of pathogenic helminthes of humans and domestic ruminants in synanthropic foci have an important epizootological and epidemiological significance.

In addition, stray dogs, polluting the environment with eggs of a number of pathogenic helminthes, lead to parasitic contamination, which is also important from an ecological point of view.

In association with the above, it is necessary to develop and carry out more effective preventive measures in relation to stray dogs (dogs that live in protected areas, stray rural and urban dogs).

Strict adherence to sanitary and hygienic rules is needed to prevent helminthes infection of guard dogs.

It is recommended to reduce the number of shepherds' dogs in private and farm households, their timely and effective de-worming, and most importantly intensify the fight against echinococcosis.

Key words: shepherd dogs, stray dogs, living in reserves, rural, urban stray dogs, intermediate hosts, abiotic factors

ВВЕДЕНИЕ

Распространенные по всей территории Азербайджана бродячие собаки (*Canis familiaris* L., 1758) считаются не только основными хозяевами опасных для человека и домашних животных гельминтов, но также и их распространителями. Важность вопроса выявления причин распространения гельминтов, входящих в состав гельминтофауны бродячих собак, относящихся к различным группам, определяется их экологическим, эпизоотологическим и эпидемиологическим значениями.

Выявлению гельминтофауны бродячих собак в Азербайджане посвящены работы ряда исследователей [5-8]. Но эти работы содержат данные только относительно отдельных видов гельминтов, и в них отсутствуют сведения по отличию гельминтофауны, зависящей от условий содержания собак различных групп и экологических факторов.

Условия содержания непосредственно влияют на гельминтофауну животных, в связи с чем сравнительное исследование гельминтофауны различных групп собак является актуальным и имеет практическое значение.

С учетом этого, в зависимости от условий содержания бродячих собак мы условно разделили на несколько групп: пастушьи собаки, сторожевые дворовые собаки, бродячие собаки, обитающие на заповедных территориях, сельские бродячие и городские бродячие собаки.

Целью настоящей работы является изучение и проведение сравнительного анализа гельминтофауны различных групп бродячих собак в зависимости от условий их содержания и места обитания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На различных территориях Азербайджана с учетом условий содержания собак было исследовано методом полного гельминтологического вскрытия 94 пастушьи, 88 сторожевых дворовых, 97 собак, обитающих на заповедных территориях; 121 сельских бродячих и 109 городских бродячих собак.

Видовое определение трематод, цестод и акантоцефал проводилось по приготовленным и окрашенным квасцовым кармином препаратам. Для видового определения нематод их просветляли в смеси молочной кислоты и глицерина, в соотношении 1:1. При видовом определении гельминтов использовали микроскопы Olymrus под увеличением $\times 20$ и $\times 40$.

Трематоды, цестоды и акантоцефалы фиксировались в 70°спирте, а нематоды – в 4 % формалине [5].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследований гельминтофауны различных групп собак в зависимости от условий их содержания было выявлено: у пастушьих – 25 видов гельминтов, у сторожевых дворовых – 17 видов, у собак, обитающих на заповедных территориях, – 37 видов, сельских бродячих собак – 39 видов и городских бродячих собак – 13 видов гельминтов (табл. 1).

Таблица 1 – Выявленные виды гельминтов у различных групп собак в Азербайджане

Группы собак	Пастушьи собаки	Сторожевые дворовые собаки	Собаки, обитающие на заповедных территориях	Сельские бродячие собаки	Городские бродячие собаки
Виды гельминтов	2	3	4	5	6
1	2	3	4	5	6
Трематоды					
<i>Alaria alata</i> Goeze	+	-	-	+	-
<i>Plagiorchis elegans</i> Rudolphi	+	-	-	+	-
<i>Euparium melis</i> Schrank	-	-	+	+	-
<i>Pharhyngostomum cordatum</i> Diezing	+	-	+	+	-
<i>Cryptocotyle lingua</i> Creplin	-	-	+	-	-
Цестоды					
<i>Spirometra erinacei-europei</i> Rudolphi	-	+	+	+	-
<i>Dipylidium caninum</i> Lühe	+	+	+	+	+
<i>Joyeuxiella rossicum</i> Skrjabin	+	-	+	+	-
<i>Taenia hydatigena</i> Pallas	+	-	+	+	-
<i>T. krabbei</i> Moniez	-	-	+	-	-
<i>T. cervi</i> Christiansen	-	-	+	-	-
<i>T. pisiformis</i> Bloch	+	-	+	+	+
<i>T. parenchimatosa</i> Pushmenkov	-	-	+	+	-
<i>Hydatigera taeniaeformis</i> Batsch	+	-	+	+	-
<i>Multiceps multiceps</i> Leske	+	-	+	+	-
<i>Echinococcus granulosus</i> Batsch	+	+	+	-	+
<i>Alveococcus multilocularis</i> Leuckart	-	-	+	+	-
<i>Tetratirotaenia polyacantha</i> Leuckart	-	-	+	+	-
<i>Mesocestoides lineatus</i> Goeze	+	+	+	+	-
<i>M. corti</i> Hoppli	-	-	+	+	-

1	2	3	4	5	6
<i>M. petrowi</i> Sadychov	-	-	+	-	+
Акантоцефалы					
<i>M. catulinus</i> Kostylew	-	-	+	+	-
Нематоды					
<i>Capillaria plica</i> Rudolphi	+	-	-	+	-
<i>C. putorii</i> Rudolphi	-	-	+	+	-
<i>Thominx aerophilus</i> Creplin	+	-	-	+	-
<i>Trichocephalus georgicus</i> Rodonaya	+	-	+	+	-
<i>T. vulpis</i> Froelich	-	+	-	+	+
<i>Trichinella spiralis</i> Owen	-	-	+	+	-
<i>Strongyloides vulpis</i> Petrow	-	+	+	-	+
<i>Ancylostoma caninum</i> Ercolani	+	-	+	+	+
<i>Uncinaria stenocephala</i> Railliet	-	+	+	+	+
<i>Gongylonema pulchrum</i> Molin	+	+	+	-	-
<i>Grenosoma vulpis</i> Rudolphi	-	-	+	+	-
<i>Troglostrongylus brevior</i> Gerichter	+	-	-	+	-
<i>Angiostrongylus vasorum</i> Railliet	+	-	+	-	-
<i>Molineus patens</i> Dujardin	-	+	+	+	-
<i>Toxascaris leonina</i> Linstow	-	+	-	+	+
<i>Toxocara canis</i> Werner	+	+	+	+	+
<i>T. mystax</i> Zeder	-	+	-	+	-
<i>Spirocerca lupi</i> Rudolphi	+	-	+	+	+
<i>Sp. arctica</i> Petrow	-	+	-	+	+
<i>Spirura rytipleurites</i> Deslongchamps	+	-	+	+	-
<i>Physaloptera praeputiale</i> Linstow	-	-	+	+	-
<i>Ph. sibirica</i> Petrow et Gorbunow	+	-	+	-	-
<i>Ascarops strongylina</i> Rudolphi	+	+	-	+	-
<i>Rictularia affinis</i> Jageskiold	+	+	-	+	+
<i>R. cahirensis</i> Jagerskiold	-	+	+	+	-
<i>Dirofilaria repens</i> Railliet et Henry	+	+	+	+	-
Всего: 48	25	17	37	39	13

При сравнительном анализе распространения гельминтов у собак различных групп выявлено: у пастушьих собак – 3 вида трематод, 8 видов цестод, 14 видов нематод; у сторожевых собак – 4 вида цестод, 13 видов нематод; у собак, обитающих на заповедных территориях, – 3 вида трематод, 16 видов цестод, 1 вид акантоцефалов, 17 видов нематод; у сельских бродячих собак – 4 вида трематод, 12 видов цестод, 1 вид акантоцефалов, 22 видов нематод; у городских бродячих собак – 4 вида цестод и 9 видов нематод.

Разница в видовом составе гельминтофауны у различных групп собак, прежде всего, обусловлена составом пищи в местах их содержания, так как заражение гельминтами находится в прямой коррелятивной связи с составом пищи [2, 10].

Так, в состав пищи пастушьих собак входят обитающие в окрестностях фермы различные виды грызунов, мелкие пресмыкающиеся, некоторые насекомые, а также погибшие на фермах животные и зараженные отходы, оставшиеся после разделки животных. По этой причине у них были отмечены такие опасные для человека и домашних жвачных животных виды гельминтов, как *Echinococcus granulosus*, *Multiceps multiceps*, *Taenia hydatigena*. Заражение пастушьих собак трематодами (*Alaria alata*, *Plagiorchis elegans*, *Euparium melis*, *Cryptocotyle lingua*) происходило при использовании ими воды для питья из окрестных болот.

Пища сторожевых дворовых собак особым разнообразием не отличается. Они довольствуются тем, что дает им хозяин, а также случайно пойманными грызунами, мелкими пресмыкающимися, насекомыми, которые являются промежуточными хозяевами некоторых гельминтов. В связи с этим у этой группы собак скудный состав гельминтофауны, представленный в основном нематодами [3].

Из-за отсутствия хозяев у бродячих собак ареал расселения и рацион питания значительно шире. В состав их пищи входят, являющиеся промежуточными хозяевами гельминтов мелкие наземные позвоночные и беспозвоночные животные и, соответственно, видовой состав гельминтов у них разнообразен (трематоды, цестоды, акантоцефалы, нематоды), и отмечена высокая численность указанных гельминтов.

Бродячие собаки порой проникают на территории заповедников, где питаются трупами диких животных. По этой причине они заражаются паразитами, свойственными диким животным (*Taeniacevi*, *T. krabbei*, *T. parenchimatosa*, *Tr. spiralis*), и становятся основными хозяевами этих гельминтов [1].

Наибольшая зараженность гельминтами (39 видов) у сельских бродячих собак связана с их образом жизни. Они питаются всевозможными промежуточными хозяевами гельминтов, такими как улитки, слизни, насекомые, грызуны, мелкие пресмыкающиеся, дождевые черви, синантропные птицы и другими, в связи с чем заражаются большим числом видов трематод, цестод, акантоцефал и нематод. Широкий спектр (ареал, состав пищи и т.д.) для питания сельских бродячих собак является причиной качественного и количественного многообразия гельминтофауны этой группы собак.

При исследовании гельминтофауны городских бродячих собак было выявлено, что видовой состав и количество гельминтов этой группы наименьшее. Городские бродячие собаки помимо бытовых отходов питаются также выброшенными зараженными внутренностями убойных животных вблизи неконтролируемых пунктов по разделке домашних животных, а также различными грызунами и мелкими пресмыкающимися. По этой причине кроме видов *Diplopylidium nolleri*, *Joyeuxiella rossicum*, *Mesocestoides lineatus*, эти собаки заражаются такими опасными для человека и домашних жвачных животных гельминтами, как *Echinococcus granulosus*, *Multiceps multiceps*, *Taenia hydatigena* [4,11].

Бродячие собаки в распространении этих 3-х видов гельминтов играют решающую роль. Видовое разнообразие и численность гельминтов бродячих собак, обитающие на заповедных территориях, и сельских бродячих собак выше по сравнению с городскими собаками.

Наличие в почве различных территорий Азербайджана благоприятных оптимальных условий для сохранения жизнедеятельности яиц геогельминтов способствует заражению различных групп собак рядом нематод (*Toxascaris leonina*, *Toxocara canis*, *T. mystax*, *Uncinaria stenocephala*, *Ancylostoma caninum*, *Molineus patens*), имеющих важное эпизоотологическое и эпидемиологическое значение [7].

Как видно из сравнительного анализа гельминтофауны бродячих собак, учитывая условия их содержания, собаки, обитающие на территории заповедника, сельские и городские бродячие собаки представляют наибольшую опасность для человека и домашних жвачных животных. Беспрепятственно перемещаясь в различных направлениях, бродячие собаки, порой заражаясь патогенными гельминтами, свойственными диким животным, способствуют их распространению в синантропных очагах. Бродячие собаки, являясь переносчиками патогенных гельминтов человека и домашних жвачных животных в синантропных очагах, имеют важное эпизоотологическое и эпидемиологическое значение.

Кроме того, бродячие собаки, загрязняя окружающую среду яйцами ряда патогенных гельминтов, приводят к паразитарному загрязнению, что также важно с экологической точки зрения.

В связи с вышеизложенным, необходимо разработать и проводить более эффективные профилактические меры по отношению к бродячим собакам (собакам, обитающим на заповедных территориях, бродячим сельским и городским собакам).

Необходимо строгое соблюдение санитарно-гигиенических правил, предотвращающих заражение гельминтами сторожевых дворовых собак.

Рекомендуется снижение численности пастушьих собак в частных и фермерских хозяйствах, их своевременная и эффективная дегельминтизация, и самое главное – усиление борьбы с эхинококкозом.

В перспективе дальнейших исследований нами будет проведен сравнительный анализ гельминтофауны других видов собак (служебных, прифермерских и др.) и представлены на научном основании профилактические мероприятия и меры борьбы с опасными для человека и домашних животных гельминтами.

ВЫВОДЫ

1. Разница в видовом составе гельминтофауны у различных групп собак, прежде всего, обусловлена составом пищи в местах их содержания, так как заражение гельминтами находится в прямой коррелятивной связи с составом пищи.
2. Группы собак, обитающих на территории заповедников, сельские и городские бродячие собаки имеют более обширную гельминтофауну и представляют наибольшую опасность для человека и домашних жвачных животных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ибрагимова Р. Ш., Фаталиев Г. Г. Современное состояние гельминтофауны псовых (*Canidae*) в Азербайджане. *Изв. биолог. и медицинск. наук НАНА*. 2015. Т. 70. С. 35-39.
2. Садыхов И. А., Елчуев М. Ш., Ибрагимова Р. Ш. Влияние местообитания на гельминтофауну бродячих собак в Азербайджане. *Материалы I съезда Общества зоологов Азербайджана*. 2003. С. 126-129.
3. Елчуев М. Ш., Ибрагимова Р. Ш., Будагова Т. И. Роль в экосистеме гельминтов и их промежуточных хозяев домашних плотоядных на Прикаспийских территориях. *Труды Института зоологии*. 2006. Т. 28. С. 905-911.
4. Джафарова И. А. Влияние процессов урбанизации на экологию гельминтозоонозов (гидатидозный эхинококкоз, токсокароз) Бакинской агломерации: автореф. дис. ... к.б.н. 03.00.19 / Академия наук Азербайджанской республики Институт зоологии. Баку, 1992. 24 с.
5. Елчуев М.Ш. Экологическая характеристика гельминтов собак Шеки-Закатальской зоны. *Материалы республиканской науч.-практ. конф. молодых ученых*. Баку, 1982. С. 94-96.
6. Исмаилов Г. Д. К изучению гельминтофауны собак в Азербайджане. *Исследования по гельм. в Азербайджане*. Баку: Элм, 1970. С. 85-86.
7. Кулиева Р. О. Эпидемиологические основы профилактики ларвального токсокароза (например Бакинской городской агломерации): автореф. дис. ... канд. вет. наук / Баку, 1989. 21 с.
8. Петров А. М., Джавадов М. К. К изучению фауны паразитических червей домашних плотоядных Азербайджана. *Труды Троп. института Азербайджанской ССР*. 1936. Т. 2. С. 273-275.
9. Самедов А. Г. Гельминтофауны собак Азербайджана. *Материалы научной конф. ВОО*. Москва, 1966. Ч. 3. С. 246-249.
10. Скрябин К. И. Метод полных гельминтологических вскрытий позвоночных, включая человека. Москва: Изд-во МГУ, 1928. 45 с.

11. Фаталиев Г. Г., Елчуев М. Ш., Ибрагимова Р. Ш. Влияние трофических факторов на гельминтофауну и пути ее формирования у диких и домашних плотоядных животных в Азербайджане. *Научно теоретический и практичкский журнал "Современный научный вестник" Сер. Биол. науки.* Белгород, 2014. Т. 31 (227). С. 5-12.
12. Чобанов Р. Э., Мамедли Г. М., Гусейнзаде Ш. Н. Влияние миграционных процессов на состояние гельминтофауны городского населения и характер его заболеваемости гельминтозами. *Биоразнообразие и экология паразитов наземных водных ценозов: материалы междунар. науч. конф. посвящ. 130-летию со дня рождения К. И. Скрябина.* Москва, 2007. С. 424-426.

REFERENCES

1. Ibragimova R. Sh., Fataliev G. G. Sovremennoe sostojanie gel'mintofauny psovyh (Canidae) v Azerbajdzhane. *Izv. biolog. i medicinsk. nauk NANA.* 2015. Т. 70. S. 35-39.
2. Sadyhov I. A., Elchuev M. Sh., Ibragimova R. Sh. Vlijanie mestoobitanija na gel'mintofaunu brodjachih sobak v Azerbajdzhane. *Materialy I syezda Obshhestva zoologov Azerbajdzhana.* 2003. S. 126-129.
3. Elchuev M. Sh., Ibragimova R. Sh., Budagova T. I. Rol' v jekosisteme gel'mintov i ih promezhutochnyh hozjaev domashnih plotojadnyh na Prikaspijskih territorijah. *Trudy Institutua zoologii.* 2006. Т. 28. S. 905-911.
4. Dzhafarova I. A. Vlijanie processov urbanizacii na jekologiju gel'mintozoonozov (gidatidoznyj jehinokokkoz, toksokaroz) Bakinskoj aglomeracii: avtoref. dis. ... k.b.n. 03.00.19 / Aakademija nauk Azerbajdzhanskoj respubliki Institut zoologii. Baku, 1992. 24 s.
5. Elchuev M.Sh. Jekologicheskaja harakteristika gel'mintov sobak Sheki-Zakatal'skoj zony. *Materialy respublikanskoj nauch.-prakt. konf. molodyh uchenyh.* Baku, 1982. S. 94-96.
6. Ismailov G. D. K izucheniju gel'mintofauny sobak v Azerbajdzhane. *Issledovanija po gel'm.* v Azerbajdzhane. Baku: Jelm, 1970. S. 85-86.
7. Kulieva R.O. Jepidemiologicheskie osnovy profilaktiki larval'nogo toksokaroz (naprimere Bakinskoj gorodskoj aglomelioracii): avtoref. dis. ... kand. vet. nauk. Baku, 1989. 21 s.
8. Petrov A. M., Dzhavadov M. K. K izucheniju fauny paraziticheskikh chervej domashnih plotojadnyh Azerbajdzhana. *Trudy Trop. instituta Azerbajdzhanskoj SSR.* 1936. Т. 2. S. 273-275.
9. Samedov A. G. Gel'mintofauny sobak Azerbajdzhana. *Materialy nauchnoj konf. VOG.* Moskva, 1966. Ch. 3. S. 246-249.
10. Skrjabin K. I. Metod polnyh gel'mintologicheskikh vskrytij pozvonochnyh, vkljuchaja cheloveka. Moskva: Izd-vo MGU, 1928. 45 s.
11. Fataliev G. G., Elchuev M. Sh., Ibragimova R. Sh. Vlijanie troficheskikh faktorov na gel'mintofaunu i puti ee formirovanija u dikih i domashnih plotojadnyh zhivotnyh v Azerbajdzhane. *Nauchno teoreticheskij i prakticheskij zhurnal "Sovremennyj nauchnyj vestnik" Ser. Biol. nauki.* Belgorod, 2014. Т. 31 (227). S. 5-12.
12. Chobanov R. Je., Mamedli G. M., Gusejnzaде Sh. N. Vlijanie migracionnyh processov na sostojanie gel'mintofauny gorodskogo naselenija i harakter ego zabola vaemosti gel'mintozami. *Bioraznoobrazie i jekologija parazitov nazemnyh vodnyh cenozov: materialy mezhdunar. nauch. konf. posvjashh. 130-letiju so dnja rozhdenija K. I. Skrjabina.* Moskva, 2007. S. 424-426.

УДК 599.742.11:572.7(477.7)

КРАНІОЛОГІЧНИЙ ПРОФІЛЬ ВОВКА ЗВИЧАЙНОГО *CANIS LUPUS L.*, 1758 (CANIDAE) ПІВДЕННОГО СХОДУ УКРАЇНИ

Лебедева Н. І., Домніч В. І., Замура А. С.

Запорізький національний університет
69600, Україна, Запоріжжя, вул. Жуковського, 66
natalyredfox@gmail.com

Досліджені метричні ознаки краніального скелета вовка звичайного південного сходу України. Череп хижака мезоцефалічного типу (ЦІ = 53,44 %). Незважаючи на те, що майже за всіма показниками самці хижака дещо крупніші за самиць, вірогідні статеві відмінності спостерігаються для 8 із 23 досліджуваних краніометричних ознак. Розмах видової мінливості краніометричних ознак вовка досліджуваного регіону складає 7,46 %. Найбільш мінливими ознаками є ширина роstrumu та ширина між іклами. Варіабельність ознак більша у самиць порівняно з самцями (розмах 9,64 % та 7,24 % відповідно). Основний вклад у загальну мінливість 9-ти ознак краніального скелета (основна довжина, довжина лицьового відділу, мастоїдна ширина, міжжовкова ширина, ширина між наджовковими відростками, вилична ширина; ширина роstrumu, ширина твердого піднебіння, довжина нижньої щелепи) вносять самці, а за 4 (довжина твердого піднебіння, потилична ширина, ширина між іклами, довжина верхнього ряду щічних зубів) – самиці. Показник статевого диморфізму краніометричних ознак досліджуваного виду варіює в межах 1,05-7,14 %, усереднений показник складає 2,91 %, що свідчить про незначний ступінь прояву статевого диморфізму вовка звичайного південного сходу України.

Ключові слова: вовк звичайний, краніометричні ознаки, морфологічне різноманіття, мінливість, коефіцієнт варіації, показники статевого диморфізму.

Лебедева Н. И., Домнич В. И., Замура А. С. КРАНИОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ВОЛКА ОБЫКНОВЕННОГО *CANIS LUPUS L.*, 1758 (CANIDAE) ЮГО-ВОСТОКА УКРАИНЫ / Запорожский национальный университет, 69600, Украина, Запорожье, ул. Жуковского, 66

Исследованы метрические признаки краниального скелета волка обыкновенного юго-востока Украины. Череп хищника мезоцефалического типа (ЦИ = 53,44 %). Несмотря на то, что почти по всем показателям самцы хищника несколько крупнее самок, достоверные половые отличия наблюдаются для 8 из 23 исследуемых признаков. Размах видовой изменчивости краниометрических признаков волка исследуемого региона составлял 7,46 %. Наиболее изменчивыми признаками являются ширина роstrума и ширина между клыками. Вариабельность признаков больше у самок по сравнению с самцами (размах 9,64 % и 7,24 % соответственно). Основной вклад в общую изменчивость 9-ти признаков (основная длина, длина лицевой отдела, мастоидная ширина, межглазничная ширина, ширина между надглазничными отростками, скуловая ширина, ширина роstrума, ширина твердого неба, длина нижней челюсти) вносят самцы, а 4-х (длина твердого неба, затылочная ширина, ширина между клыками, длина верхнего ряда щечных зубов) – самки. Показатель полового диморфизма краниометрические признаки изучаемого вида варьирует в пределах 1,05-7,14 %, усредненный показатель составляет 2,91 %, что свидетельствует о незначительной степени проявления полового диморфизма волка обыкновенного юго-востока Украины.

Ключевые слова: волк обыкновенный, краниометрические признаки, морфологическое разнообразие, изменчивость, коэффициент вариации, показатель полового диморфизма.

Lebedeva N. I., Domnich V. I., Zamura A. S. GREY SOUTHEAST UKRAINE WOLF *CANIS LUPUS L.*, 1758 (CANIDAE) CRANIOLOGICAL PROFILE / Zaporizhzhya national university; 69600, Ukraine Zaporizhzhya, Zhukovsky str., 66

It is well-known that cranial skeleton traits are most informative in variability studies. A skull is one of the most stable morphological structures, with its traits allowing to define distinctions and estimate both intraspecies and interspecies variability. The aim of this work was the grey southeast Ukraine wolf skull morphological variety features research.

We have examined wolf skulls from the scientific collection of forest biology, game management and ichthyology department of the Zaporizhzhya national university. The cranial skeleton variability estimation has been done employing 23 different traits. The most relevant linear bone reference points which form craniometry foundation were chosen.

Mesocephalic type wolf skull (CI = 53,44 %) is massive and high with the extended foreface. The predator facial skull length is typically about 60 % of skull length.

According to all measured indices, predator males were slightly larger than females. However, significant sexual distinctions were observed for 8 out of 23 investigated traits: postcranial and zygomatic width, rostrum and hard palate width, skull height, length of the upper and lower jaw teeth, length of the molar lower jaw teeth.

The range of wolf males variability was 4,90-12,14 %, and females – 4,32-13,96 %. In males, the following 5 traits were most variable: the basic length, mastoid width, width between supraorbital processes, rostrum width, width between the canines. Only the width between the canines was the most variable in females.

The range of predator craniometric traits specific variability was 7,46 %. The most variable traits were the rostrum width and width between the canines. It is notable that trait variability is higher in females in comparison with males.

Males provide major contribution to the general variability of 9 traits (the basic length, facial skull length, mastoid width, interorbital width, width between supraorbital processes, zygomatic width, rostrum width, hard palate width, length of the lower jaw), and females only to 4 traits (hard palate length, postcranial width, width between canines, length of the molar teeth of the upper jaw).

The craniometric traits sexual dimorphism index (Pd) of the studied species varied within 1,05-7,14 %. The postcranial width, rostrum width and skull height had the highest Pd, and the largest and condylobasal length, interorbital and postorbital width, width between supraorbital processes, brain chamber width, width between the canines, length of the lower jaw had the lowest Pd. Grey southeast Ukraine wolf cranial skeleton average sexual dimorphism index was 2,91 % only that demonstrates its insignificant degree.

Our analysis has revealed certain morphological wolf skull features which can become the basis for detailed studies of these species morphological variety structure and its formation mechanisms.

Key words: gray wolf, craniometric traits, morphological variety, variability, variation coefficient, sexual dimorphism index.

ВСТУП

Поліморфізм популяції формує морфологічне різноманіття (МР), яке є однією із фундаментальних властивостей природи, невід'ємною частиною біологічного різноманіття [1]. Взагалі поліморфізм популяції розглядається з точки зору адаптивних властивостей живої матерії, а власне внутрішньовидова мінливість пов'язана з впливом біотичних та абіотичних чинників довкілля і відображує адаптацію організмів до локальних умов мешкання [2].

Останнім часом все більше уваги приділяється МР, основними компонентами якого є індивідуальна, вікова, статевая та географічна форми мінливості. Співвідношення між зазначеними формами мінливості визначає структуру МР, дослідження якого є умовою пізнання механізмів формування різноманіття організмів загалом [3-5].

Загальновідомо, що найбільш інформативними при вивченні мінливості є ознаки краніального скелета. Череп – одна з найстабільніших морфоструктур, ознаки якої дозволяють фіксувати відмінності та оцінювати і внутрішньовидову, і міжвидову мінливість. Для вивчення мінливості тварин частіше використовують лінійні розміри та пропорції черепа. З одного боку, краніометричні відносяться до найбільш стабільних показників організму, а їх мінливість вказує на відносно тривалі адаптивні процеси в популяції. З іншого боку, краніометричні ознаки також схильні до мінливості під впливом екологічних факторів [4, 6-8].

Мета роботи полягала в дослідженні особливостей морфологічного різноманіття черепа вовка звичайного південного сходу України.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Матеріалом для дослідження були черепи вовка звичайного (51 самець, 38 самиць) наукової колекції кафедри біології лісу, мисливствознавства та іхтіології Запорізького національного університету. Оцінка мінливості краніального скелета проводилась за 23 ознаками. Обиралися найбільш доцільні для діагностики лінійні кісткові орієнтири, які є базовими для краніометрії (рис. 1). Вимірювання виконані електронним штангенциркулем ШЦЦ-I-200-0,01.

Цефалічний індекс розраховували за формулою:

$$ЦІ = \frac{ВШ}{КД} 100 \%, \quad (1)$$

де ЦІ – цефалічний індекс;

ВШ – вилична ширина;

КД – конділобазальна довжина.

Біологічні науки

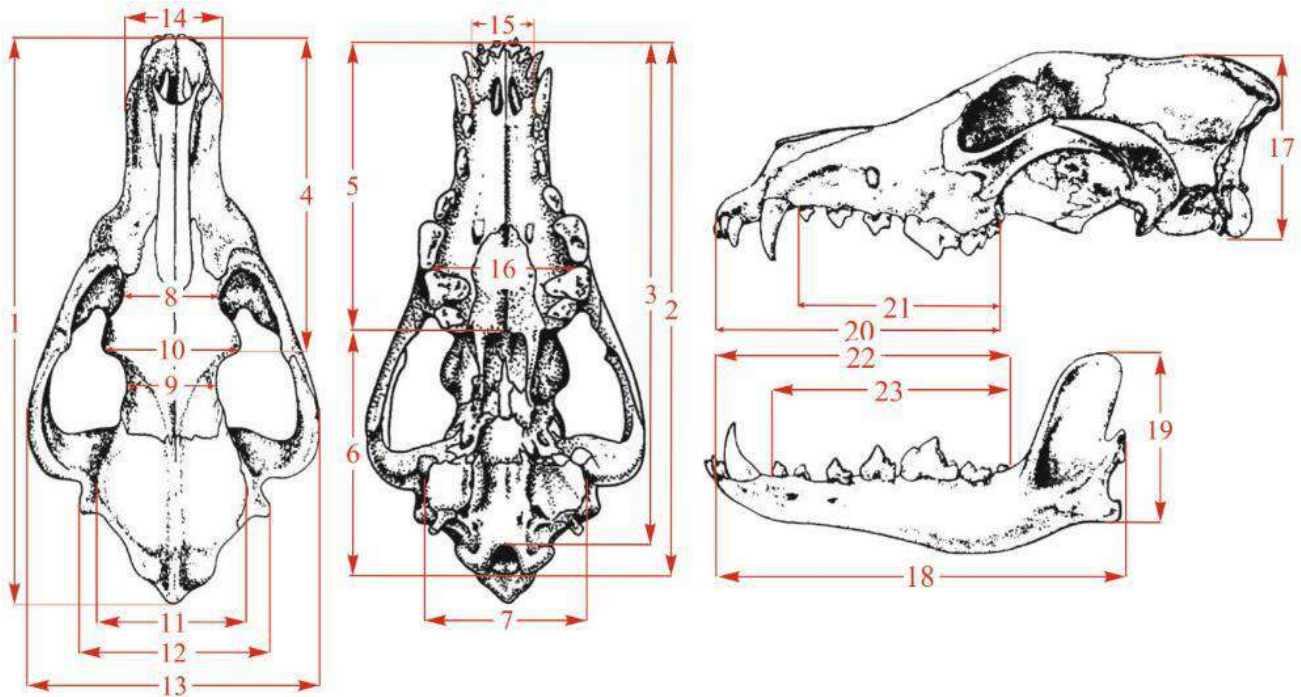


Рис. 1. Схема вимірювань краніометричних ознак: 1 – найбільша довжина; 2 – конділобазальна довжина; 3 – основна довжина; 4 – довжина лицьового відділу; 5 – довжина твердого піднебіння; 6 – довжина мозкового відділу; 7 – мастоїдна ширина; 8 – міжочкова ширина; 9 – заочкова ширина; 10 – ширина між надочковими відростками; 11 – ширина мозкової камери; 12 – потилична ширина; 13 – вилична ширина; 14 – ширина роstrumu (над іклами); 15 – ширина між іклами; 16 – ширина твердого піднебіння (позаду хижого зуба); 17 – висота черепа; 18 – довжина нижньої щелепи; 19 – висота нижньої щелепи; 20 – довжина верхнього ряду зубів; 21 – довжина верхнього ряду щічних зубів; 22 – довжина нижнього ряду зубів; 23 – довжина нижнього ряду щічних зубів.

Статеві відмінності ознак оцінювали у відсотках за формулою:

$$Pd = \frac{\bar{X}_m + \bar{X}_{fm}}{\bar{X}_m} \cdot 100, \quad (2)$$

де Pd – показник статевого диморфізму ознаки;

\bar{X}_m та \bar{X}_{fm} – середня величина ознаки самців та самиць [9].

Усереднений показник статевого диморфізму визначали за формулою:

$$PD = \frac{\sum Pd}{n}, \quad (3)$$

де PD – усереднений показник статевого диморфізму;

Pd – показник статевого диморфізму ознаки; n – кількість ознак [9].

Рівень мінливості визначали за коефіцієнтом варіації (Cv). При аналізі первинних даних застосовано методи варіаційної статистики [10].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для представників Canidae характерні загальні ознаки краніального скелета. Орбіта незамкнена, зливається зі скроневою ямкою, у зв'язку з чим добре розвинений виличний відросток лобової кістки. Скроневі лінії зливаються в зовнішній сагітальний гребінь, який чітко відокремлює скроневі ямки. Між лицьовим і мозковим черепом є перехоплення. Фіксація з носовими відростками лобових кісток, лицьовою поверхнею верхньощелепної кістки і носовим відростком різцевої кістки відбувається завдяки синдесмосному шву. Тому міжносний, носорізцевий шви протягом життя не костеніють. Завдяки цьому можлива

екскурсія носової порожнини при посиленні акту дихання. Нижня щелепа складається з двох половин, що з'єднані міжрізцевою зв'язкою. Особливістю черепа представників Canidae, зокрема вовка, є фіксація виличної кістки до шорсткості верхньощелепної кістки за допомогою виличнощелепного шва [11, 12].

Череп вовка мезоцефалічного типу (ЦІ = 53,44 %): масивний, високий із видовженою лицевою частиною. Довжина лицьового відділу хижака складає близько 60 % довжини черепа. Питання статевого диморфізму розглядається більшістю авторів, які працюють з остеологічними колекціями хижаків. Багато авторів вказують, що Собачі характеризуються виразним статевим диморфізмом краніологічних ознак. За нашими даними, майже за всіма показниками самці досліджуваного хижака дещо крупніші за самиць. Але вірогідні статеві відмінності спостерігаються для 8 із 23 досліджуваних ознак: потилична та вилична ширина, ширина роструму та твердого піднебіння, висота черепа, довжина верхнього та нижнього рядів зубів, довжина нижнього ряду щічних зубів (табл. 1).

Таблиця 1 – Краніометрична характеристика вовка звичайного півдня України

Ознаки	Самці (n = 51)		Самиці (n = 38)	
	min -max	$\bar{X} \pm m_{\bar{X}}$	min -max	$\bar{X} \pm m_{\bar{X}}$
1. Найбільша довжина	207-273	246,38 ± 2,01	205-272	242,18 ± 2,49
2. Кондилобазальна довжина	195-250	230,42 ± 2,06	195-260	226,81 ± 2,28
3. Основна довжина	126-234	207,57 ± 3,47	178-244	211,15 ± 2,80
4. Довжина лицьового відділу	121-178	138,16 ± 1,51	112-148	134,03 ± 1,53
5. Довжина твердого піднебіння	95-127	113,42 ± 1,01	94-127	110,23 ± 1,27
6. Довжина мозкового відділу	86-127	108,10 ± 1,52	79-120	103,60 ± 1,72
7. Мастоїдна ширина	52-99	74,20 ± 1,13	59-80	71,69 ± 0,98
8. Міжочкова ширина	35-57	43,86 ± 0,58	34-50	43,05 ± 0,59
9. Заочкова ширина	35-47	41,31 ± 0,39	35-45	40,69 ± 0,49
10. Ширина між надочковими відростками	47-75	59,27 ± 0,87	45-70	58,65 ± 0,88
11. Ширина мозкової камери	43-68	63,25 ± 0,54	51-68	62,06 ± 0,64
12. Потилична ширина	69-96	77,45 ± 0,81**	46-82	73,41 ± 1,05
13. Вилична ширина	103-144	124,95 ± 1,37***	104-128	119,03 ± 0,95
14. Ширина роструму	31-66	43,25 ± 0,71**	30-47	40,16 ± 0,65
15. Ширина між іклами	21-35	27,85 ± 0,47	23-37	27,37 ± 0,62
16. Ширина твердого піднебіння	54-82	67,96 ± 0,93*	53-75	64,89 ± 0,88
17. Висота черепа	68-101	83,18 ± 1,04**	65-90	78,35 ± 1,20
18. Довжина нижньої щелепи	80-194	174,55 ± 2,60	154-186	171,94 ± 1,27
19. Висота нижньої щелепи	60-91	77,00 ± 1,01	62-87	74,79 ± 1,08
20. Довжина верхнього ряду зубів	107-131	120,48 ± 0,84**	101-128	116,58 ± 1,08
21. Довжина верхнього ряду щічних зубів	71-90	83,00 ± 0,61	70-89	81,32 ± 0,77
22. Довжина нижнього ряду зубів	105-137	121,89 ± 1,00**	105-127	117,72 ± 1,03
23. Довжина нижнього ряду щічних зубів	76-99	91,70 ± 0,68**	74-95	88,42 ± 0,80

Примітка: * $\alpha = 0,05$; ** $\alpha = 0,01$; *** $\alpha = 0,001$

Діапазон мінливості самців вовка досліджуваного регіону складав 4,90-12,14 % (у середньому 7,95 %), а у самиць – 4,32-13,96 % (в середньому 7,32 %). У самців найбільш мінливими є 5 ознак: основна довжина ($C_v = 11,08$), мастоїдна ширина ($C_v = 10,13$), ширина між надоківими відростками ($C_v = 10,09$), ширина роstrumu ($C_v = 11,40$), ширина між іклами ($C_v = 12,14$). У самиць найбільш мінливими є лише ширина між іклами ($C_v = 13,96$) (рис. 2).

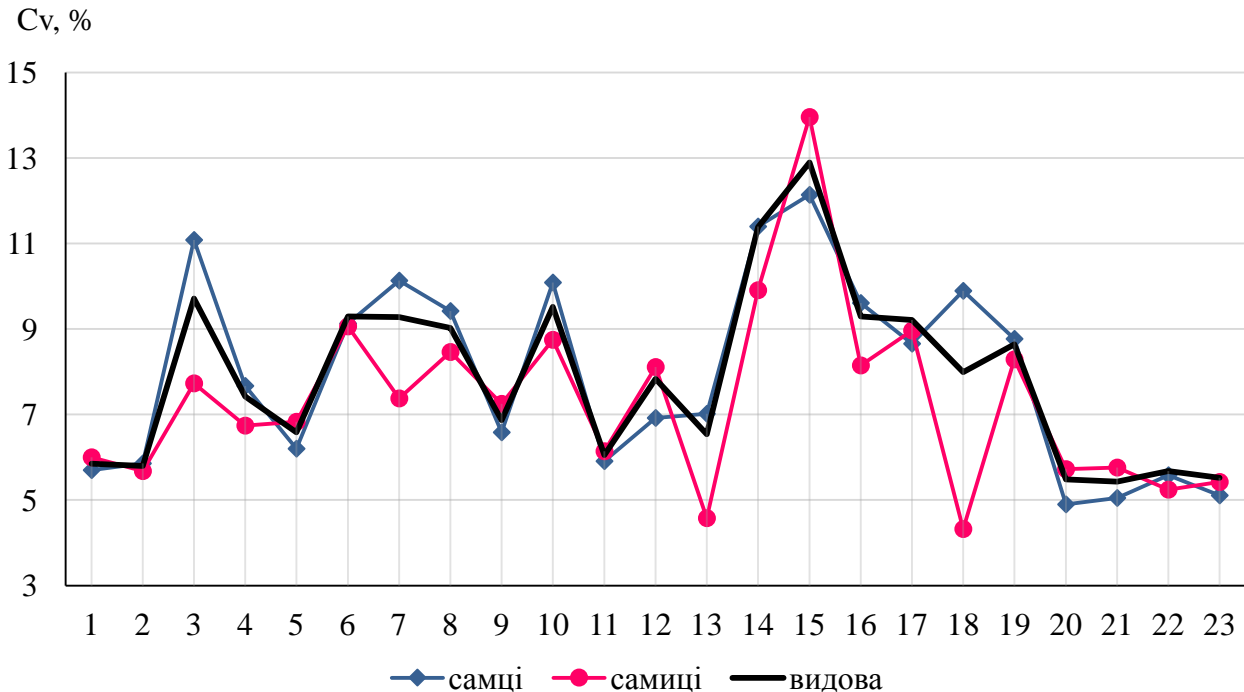


Рис. 2. Мінливість краніометричних ознак вовка звичайного південного сходу України (ознаки наведено на схемі вимірювань рис. 1)

Розмах видової мінливості краніометричних ознак вовка досліджуваного регіону складав 7,46 %. Найбільш мінливими ознаками є ширина роstrumu та ширина між іклами. Слід зазначити, що варіабельність ознак більша в самиць порівняно з самцями (розмах 9,64 % та 7,24 % відповідно). За 9 ознаками (основна довжина, довжина лицьового відділу, мастоїдна ширина, міжкокова ширина, ширина між надоківими відростками, вилична ширина; ширина роstrumu, ширина твердого піднебіння, довжина нижньої щелепи) основний вклад у загальну мінливість вносять самці, а за 4 (довжина твердого піднебіння, потилична ширина, ширина між іклами, довжина верхнього ряду щічних зубів) – самиці (рис. 2).

Показник статевого диморфізму краніометричних ознак досліджуваного виду варіює в межах 1,05-7,14 %. Найбільшими P_d відзначаються потилична ширина (5,22 %), ширина роstrumu (7,14 %) та висота черепа (5,81 %), а найменшими – найбільша (1,70 %) та конділобазальна (1,57 %) довжина, міжкокова (1,85 %) та заокова (1,50 %) ширина, ширина між надоківими відростками (1,05 %), ширина мозкової камери (1,88 %), ширина між іклами (1,72 %), довжина нижньої щелепи (1,50 %). P_D краніологічного скелета складає 2,91 %, що свідчить про незначний ступінь прояву статевого диморфізму вовка звичайного південного сходу України.

Під час проведеного аналізу виявлені певні морфологічні особливості черепа вовка, які можуть стати підґрунтям детальних досліджень і структури морфологічного різноманіття досліджуваного виду і механізмів його формування.

ВИСНОВКИ

1. Череп вовка мезоцефалічного типу (ЦІ = 53,44 %). Незважаючи на те, що майже за всіма показниками самці хижака дещо крупніші за самиць, вірогідні статеві відмінності спостерігаються для 8 із 23 досліджуваних краніометричних ознак.
2. Розмах видової мінливості краніометричних ознак вовка досліджуваного регіону складає 7,46 %. Найбільш мінливими ознаками є ширина роструму та ширина між іклами. Варіабельність ознак більша у самиць порівняно з самцями (розмах 9,64 % та 7,24 % відповідно).
3. Основний вклад у загальну мінливість за 9 ознаками краніального скелета вносять самці, а за 4 – самиці.
4. Показник статевого диморфізму краніометричних ознак досліджуваного виду варіює в межах 1,05-7,14 %, усереднений показник складає 2,91 %, що свідчить про незначний ступінь прояву статевого диморфізму вовка звичайного південного сходу України.

ЛІТЕРАТУРА

- 1 Пузаченко Ю. Г. Биологическое разнообразие в биосфере: системологический и семантический анализ. *Биосфера*. 2009. Т. 1, № 1. С. 25-38.
- 2 Кораблёв Н. П., Кораблёв М. П., Кораблёв П. Н., Туманов И. Л. Факторы морфологического разнообразия краниометрических признаков американской норки (*Neovison vison*). *Российский Журнал Биологических Инвазий*. 2014. № 4. С. 30-54
- 3 Eble G.J. Theoretical morphology: state of the art. *Paleobiol.* 2000.V. 26, № 3. P. 520-528.
- 4 Реализация морфологического разнообразия в природных популяциях млекопитающих / А. Г. Васильев и др. Новосибирск: Издательство СО РАН, 2004. 232 с.
- 5 Нанова О. Г., Павлинов И. Я. Структура морфологического разнообразия признаков черепа трех видов хищных млекопитающих (Carnivora). *Зоологический журнал*, 2009. Т. 88, № 7. С. 1-9.
- 6 Зыков С. В. Межвидовая дифференциация мышей родов *Apodemus*, *Mus* и *Sylvaemus* Уральского региона по линейным параметрам краниального скелета. *Эволюционная и популяционная экология (назад в будущее): материалы конф. молодых ученых, посвященной 90-летию со дня рождения акад. С. С. Шварца* (Екатеринбург, 30 марта-3 апреля 2009 г.). Екатеринбург: Гощицкий, 2009. С. 66-73.
- 7 Загороднюк І. Дослідження остеологічних зразків ссавців: ключові краніометричні ознаки. *Праці Теріологічної Школи*. 2012. Т. 11. С. 16-32.
- 8 Быкова Е. А., Гашев С. Н. Адаптивная изменчивость краниометрических признаков домовой мыши в урбанизированных ландшафтах Узбекистана. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2013. Т. 15, №3 (3). С.1098-1104.
- 9 Сопин Л. В. О половом диморфизме и его количественном определении. *Биология, охрана и хозяйственное использование зверей и птиц в Восточной Сибири*. Иркутск, 1981. С. 61-66.
- 10 Ивантер Э. В. Введение в количественную биологию. Петрозаводск: Изд-во ПетрГУ, 2011. 302 с.
- 11 Огнев С. И. Звери восточной Европы и северной Азии. Москва-Ленинград, 1931. С. 160-181.
- 12 Иванов Н. С. Строение и изменчивость черепа видов семейства собачьих. *Известия Оренбургского государственного аграрного университета*. 2011. Вып. 30-1. Т. 2. С. 94-96.
- 13 Волк. Происхождение, систематика, морфология, экология / отв. ред. Д. И. Бибииков. Москва: Наука, 1985. С. 125-175.

- 14 Суворов А. П. Волк в Бассейне Енисея: биологические аспекты управления популяциями: дис. ... канд. биол. наук 03.00.32 / Красноярский государственный университет. Красноярск, 2004. С. 36-39. URL: <http://diss.rsl.ru/diss/05/0022/050022007.pdf>

REFERENCES

1. Puzachenko Ju.G. Biologicheskoe raznoobrazie v biosfere: sistemologicheskij i semanticheskij analiz. Biosfera. 2009. T. 1, № 1. S. 25-38.
2. Korabl'jov N. P., Korabl'jov M. P., Korabl'jov P. N., Tumanov I. L. Faktory morfologicheskogo raznoobrazija kraniometricheskikh priznakov amerikanskoj norki (Neovison vison). Rossijskij Zhurnal Biologicheskikh Invazij. 2014. № 4. S. 30-54
3. Eble G. J. Theoretical morphology: state of the art. Paleobiol. 2000.V. 26, № 3. P. 520-528.
4. Realizacija morfologicheskogo raznoobrazija v prirodnyh populjacijah mlekopitajushchih / A. G. Vasil'ev i dr. Novosibirsk: Izdatel'stvo SO RAN, 2004. 232 s.
5. Nanova O. G., Pavlinov I. Ja. Struktura morfologicheskogo raznoobrazija priznakov cherepa treh vidov hishchnykh mlekopitajushchih (Carnivora). Zoologicheskij zhurnal, 2009. T. 88, № 7. S. 1-9.
6. Zыkov S. V. Mezovidovaja differenciacija myshej rodov Apodemus, Mus i Sylvaemus Ural'skogo regiona po linejnym parametram kranial'nogo skeleta. Jevoljucionnaja i populjacionnaja jekologija (nazad v budushhee): materialy konf. molodyh uchenykh, posvjashhennoj 90-letiju so dnja rozhdenija akad. S. S. Shvarca (Ekaterinburg, 30 marta-3 aprelya 2009 r.). Ekaterinburg: Goshhicij, 2009. S. 66-73.
7. Zagorodnjuk I. Doslidzhennja osteologichnih zrazkiv ssavciv: ključovi kraniometrichni oznaki. Praci Teriologichnoyi Shkoli. 2012. T. 11. C. 16-32.
8. Bykova E. A., Gashev S. N. Adaptivnaja izmenchivost' kraniometricheskikh priznakov domovoj myshi v urbanizirovannyh landshaftah Uzbekistana. Izvestija Samarskogo nauchnogo centra Rossijskoj akademii nauk. 2013. T. 15, №3 (3). S.1098-1104.
9. Sopin L. V. O polovom dimorfizme i ego kolichestvennom opredelenii. Biologija, ohrana i hozjajstvennoe ispol'zovanie zverej i ptic v Vostochnoj Sibiri. Irkutsk, 1981. S. 61-66.
10. Ivanter Je.V. Vvedenie v kolichestvennuju biologiju. Petrozavodsk: Izd-vo PetrGU, 2011. 302 s.
11. Ognev S. I. Zveri vostochnoj Evropy i severnoj Azii. Moskva-Leningrad, 1931. S. 160-181.
12. Ivanov N. S. Stroenie i izmenchivost' cherepa vidov semejstva sobach'ih. Izvestija Orenburgskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta. 2011. Vyp. 30-1. T. 2. S. 94-96.
13. Gimmel'rejh G. A., Manzij S. F., Klykov V. I., Mel'nik K. P., Pilipchuk O. Ja. Skelet. Volk. Proishozhdenie, sistematika, morfologija, jekologija / otv. red. D. I. Bibikov. Moskva: Nauka, 1985. S. 125-175.
14. Suvorov A. P. Volk v Bassejne Eniseja: biologicheskie aspekty upravlenija populjacijami: dis. ... kand. biol. nauk 03.00.32 / Krasnojarskij gosudarstvennyj universitet. Krasnojarsk, 2004. S. 36-39. URL: <http://diss.rsl.ru/diss/05/0022/050022007.pdf>

ANALYSIS OF PHYSICAL-MORPHOLOGICAL INDICATORS OF EGGS OF DIFFERENT COLOR IN THE SHAOXING BREED OF DUCKS

Chepiha A. M., Kostenko S. O., ¹Korol P.V., ²Konoval O. M., ³Lu Lizhi, ³Bu Xingcheng, ³Huang Linlin, ³Huang Xuetao, ⁴Li Liumeng

*National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine
03041, Kyiv, Ukraine, Geroiv Oborony str., 15*

¹*Institute of Animal Breeding and Genetics nd. a. M.V. Zubets of National Academy of Agrarian Science of Ukraine,*

08321, Ukraine, Kyivs'ka obl., Chubyns'ke, Pohrebniaka str. 1

²*Laboratory of quality and safety of agricultural products of the National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine*

03041, Ukraine, Kyiv, Geroiv Oborony str., 15

³*Institute of Animal Husbandry and Veterinary Science Zhejiang Academy of Agricultural Sciences*

310021, China, Hangzhou, Zhejiang, 198 Shiqiao Road

⁴*Zhuji Guowei Poultry Development Co, Ltd.*

311813, China, Zhuji, Zhejiang, 1 Gujing Road, Wangjiaying

alenachepiga@ukr.net

The results of the analysis of physical-morphological indicators of eggs with a shell of different colors of the Shaoxing duck breed are presented in the article. As a result of studies, 1337 eggs, a significant difference was found between the weight indices, the egg shape index, the strength of the shell, the thickness of the shell of the egg ($p < 0,01$) in the eggs of white and green colour. The necessity of further studying the genetic diversity of birds, which causes the individual variability of indices of individual birds, is substantiated

Key words: egg mass, duck, shape index, Shaoxing breed, strength, shell thickness.

Чепіга А. М., Костенко С. О., ¹Король П. В., ²Коновал О. М., ³Лу Л., ³Бу С., ³Хуанг Л., ³Хуанг Ц., ⁴Лі Л. АНАЛІЗ ФІЗИКО-МОРФОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ЯЄЦЬ РІЗНОГО КОЛЬОРУ У КАЧОК ПОРОДИ ШАОСІНЬ / Національний університет біоресурсів і природокористування України, 03041, Україна, Київ, вул. Героїв Оборони, 15; ¹Інститут розведення і генетики тварин імені М.В. Зубця Національної академії аграрних наук України, 08321, Київська обл., Бориспольський р-н, с. Чубинське, вул. Погребняка, 1; ²Лабораторія якості і безпеки продукції АПК Національного університету біоресурсів і природокористування України, 03041, Україна, Київ, вул. Героїв Оборони, 15; ³Інститут тваринництва і ветеринарії Чжецзянської Академії сільськогосподарських наук, 310021, Китай, Ханчжоу, Чжецзян, 198, Дорога Шицзяо; ⁴Компанія Чжуцзи Гоувей Полтри Девелопмент, 311813, Китай, Чжунці, Чжецзян, 1, Дорога Хуаньцюгуцзин, Вандзяцзинг. У статті наведено результати аналізу фізико-морфологічних показників яєць зі шкаралупою різного кольору качок породи Шаосін (Shaoxing). У результаті досліджень 1337 яєць встановлено достовірну різницю між показниками маси, індексом форми яйця, міцністю шкаралупи, товщиною оболонки ($p < 0,01$) у яєць білого та зеленого кольору. Обґрунтовано необхідність подальшого вивчення генетичного різноманіття птиці, яке зумовлює індивідуальну мінливість показників окремих особин.

Ключові слова: маса яєць, качка, індекс форми, порода Шаосін, міцність, товщина шкаралупи.

Чепига А. М., Костенко С. А., ¹Король П. В., ²Коновал О. Н., ³Лу Л., ³Бу С., ³Хуанг Л., ³Хуанг Ц., ⁴Ли Л. АНАЛИЗ ФИЗИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЯИЦ РАЗНОГО ЦВЕТА У УТОК ПОРОДЫ ШАОСИН / Национальный университет биоресурсов и природопользования Украины, 03041, Украина, Киев, ул. Героев Оборони, 15; ¹Институт разведения и генетики животных имени М. В. Зубца Национальной академии аграрных наук Украины, 08321, Киевская обл., Бориспольский р-н, с. Чубинское, ул. Погребняка, 1; ²Лаборатория качества и безопасности продукции АПК Национального университета биоресурсов и природоиспользования Украины, 03041, Украина, Киев, ул. Героев Оборони, 15; ³Институт животноводства и ветеринарии Чжецзянской Академии сельскохозяйственных наук, 310021, Китай, Ханчжоу, Чжецзян, 198, Дорога Шицзяо; ⁴Компания Чжуцзи Гоувей Полтри Девелопмент, 311813, Китай, Вандзяцзинг, Чжецзян, 1, Дорога Хуаньцюгуцзин, Чжунци.

В статье приведены результаты анализа физико-морфологических показателей яиц со скорлупой разного цвета уток породы Шаосин (Shaoxing). В результате исследования 1337 яиц установлена достоверная разница между показателями массы, индексом формы яйца, прочностью скорлупы, толщиной оболочки ($p < 0,01$) у яиц белого и зеленого цвета. Обоснована необходимость дальнейшего изучения генетического разнообразия птицы, которое обуславливает индивидуальную изменчивость показателей отдельных особей.

Ключевые слова: масса яиц, утка, индекс формы, порода Шаосин, прочность, толщина скорлупы.

INTRODUCTION

Egg is a high-value food product. It contains all necessary components for human food as well as biologically active substances in a well-balanced form, which determines its high digestibility (96-98 %) [1]. For this reason, issues related to the breeding of egg ducks and the quality of their eggs, remain relevant for a long time in many countries of the world, and especially in Asia [2, 3]. According to FAO (Food and Agriculture Organization) data for the year 2000, there were about 45 breeds in China, and in Europe in the meantime, there are only 36 [4].

The Shaoxing breed belongs to China's main egg breeds [5]. Ducks of this breed are characterized by high performance. According to the Bureau of Product Quality (Chutki, China), the age of maturity (the beginning of egg laying) in these birds occurs at 130-140 days. The characteristics of the Shaoxing breed include the fact that the peak period of laying eggs lasts from eight to ten months. On average, one duck in 500 days gives from 290 to 310 eggs, which is one of the highest rates for egg breeds [5]. Especially valuable are eggs with a shell of green color. In the ducks of the Shaoxing breed, 70-80 % of the eggs have a white colored shell and only 20-30 % green [5].

The quality of the egg shell plays an important role in the profitability of egg production, since its damage during transportation leads to significant financial losses for the enterprises [6]. The quality of the shell is associated with its strength, thickness, shape [7], as well as color according to the traditions of consumers. Thus, it is known, for example, that consumers in Italy, Portugal, Great Britain and Ireland prefer egg shells of brown color. In Germany, the Netherlands and Spain, people equally buy eggs with a light and dark shell [8]. In Asia, eggs with a colored shell (blue, green, brown) are preferred [3], about 80 %, and in Puerto Rico it reaches almost 100 % [3].

A number of studies indicate that there are differences in the strength of the shell in eggs with a light and dark envelope. According to Tyler and Geake (1958), the eggs with shell of the white color of the Lehorn White Cross had a thicker envelope than the brown-colored eggs of Rhode Island breed, and the eggs from Lehorn Brown Cross (white shell) had the same thickness with brown enveloped eggs of Rhode Island breed [9]. Research by Joseph N. S. and others in 1999, showed, that eggs with a brown color had a greater mass, which is an indicator of shell quality [10]. According to Sekeroglu, the dark color of the shell positively correlates with the strength and thickness of the shell [11].

Subsequent studies Odabasi, Aygun and Hargitai has proven the influence of color on the egg properties of the eggs. These studies have proven that eggs with dark shells have a large mass, shell thickness and strength [12, 13, 14].

However, to date, the correlation between the color and the quality of the egg in general, and in the Shaoxing breed in particular, has not been sufficiently studied. The difference in weight, egg shape index, strength and thickness of eggs of different colors is of particular interest.

The purpose of our study was to determine the correlation between the color of the egg shell and its quality in the ducks of the Shaoxing breed.

MATERIALS AND METHODS

The research was carried out on a duck farm of *Zhejiang Generation Biological Science and Technology Co., Ltd. and in the Poultry Genetics Laboratory of the Zhejiang Academy of Sciences (Zhejiang Province, PRC)*. For the study, 50 ducks of the Shaoxing breed were selected from different poultry houses in which the eggs differed in color of the egg shell (white and green). An individual method of counting the number of eggs dropped by ducks was carried out. The age of experimental females at the beginning of the experiment was 75 weeks (the end of the egg laying) and the experiment lasted 4 months. The mass of eggs, the index of shape and thickness of egg shell (1337 eggs) are determined.

The length (L) and the width (D) of the eggs were measured with an accuracy of 0,1 mm by caliper. Weighing of eggs was carried out on electronic scales JM-A 20001 with an accuracy of 0,1 g.

The egg shape index was calculated using the formula:

$$\text{Egg Shape} = (\text{Egg Width} / \text{Egg Length}) \times 100 [15].$$

Egg shell thickness was measured using ECHOMETER 1061, and the shell strength was checked by means of the Egg Shell Force Gauge Model III machine.

Biometric processing of experimental data was carried out in accordance with generally accepted methods on a PC using MS Excel software.

RESULTS AND DISCUSSION

The table summarizes the results of the experiment to determine the mass, index of shape, thickness and strength of egg shell of different colors in the Shaoxing breed ducks of 75 weeks old. As you know, one of the most important indicators of the food and incubation value of eggs is its mass. It has a direct influence not only on its caloric content, but also on the chemical composition [1]. After analyzing the average weights of eggs with different color shell, we came to the conclusion that eggs with a green shell have a greater mass than eggs with white shell $71,43 \pm 0,208$ and $68,52 \pm 0,415$ g ($p < 0,01$).

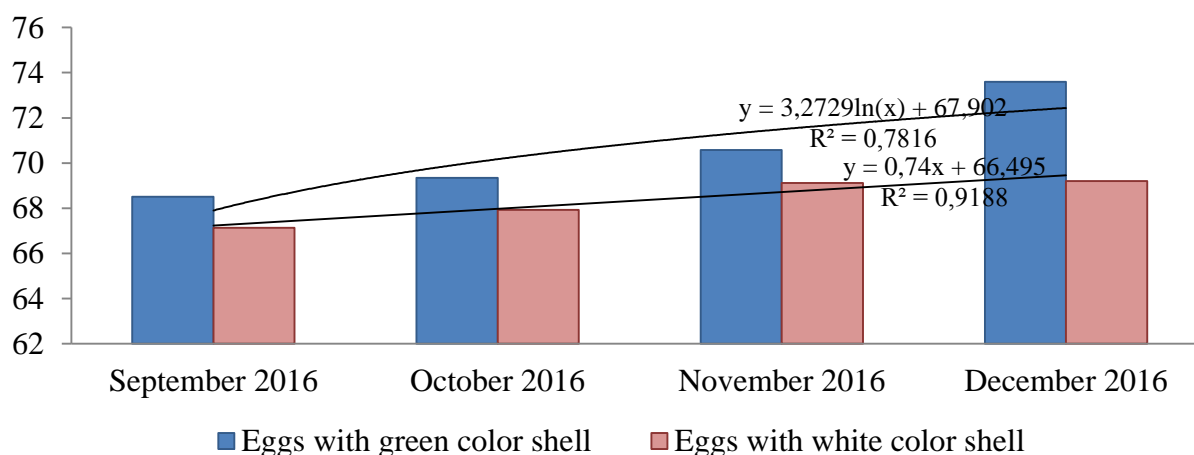


Fig. 1. Change the weight of the egg in Shaoxing breed ducks over time, gr

It is known that the weight and size of the eggs vary during the period of increase in bird's egg laying. So, in the Beijing Duck breed [16] with increasing age, we also observed a change in egg mass. During the 18 weeks of the experiment, it has increased from 91,5 to 94,4 g.

By comparing the weight of eggs with the shell of green and white colour, we found that with age increasing this index increases as well. Particularly interesting was the fact that eggs with a green shell had a greater mass and during the four months of the experiment it increased by 5,08 g, while in eggs with a white shell – by 2,07 g (Fig. 1).

In general, it can be noted that the average weight of eggs from experimental ducks corresponds to the norm, because according to the standard [5], it should reach 62-68 g in the Shaoxing breed, and at the end of the egg laying period it becomes relatively stable (69-73 g).

An important indicator of egg quality is its shape, since it affects the position of the embryo during development [17]. According to the Bureau of Product Quality (Chutki, China), the Shaoxing breed egg shape index should normally be 72–76 % [5].

Table 1 shows the average index of the shape index in eggs of different colors.

Table 1 – Indicators of physical and morphological characteristics of eggs of different colours in the Shaoxing breed ducks

Indicator	Eggs with a shell of green color		Eggs with a shell of white color	
	M ± m	Cv ± m _{Cv}	M ± m	Cv ± m _{Cv}
Egg mass, g	71,43 ± 0,208	9,44 ± 0,206	68,52 ± 0,415*	10,25 ± 0,427
Shape index, %:	75,50 ± 0,117	5,02 ± 0,110	74,79 ± 0,260*	5,90 ± 0,246
- longitudinal diameter, sm	6,04 ± 0,008	4,55 ± 0,099	6,01 ± 0,020	5,70 ± 0,238
- transverse diameter, sm	4,55 ± 0,005	3,78 ± 0,083	4,48 ± 0,010	3,87 ± 0,161
Shell thickness, kg	4,48 ± 0,035	14,80 ± 0,553	3,81 ± 0,064*	14,84 ± 1,188
Shell thickness, mm	0,47 ± 0,006	11,50 ± 0,972	0,43 ± 0,016*	14,05 ± 2,565
- dull end	0,46 ± 0,008	12,85 ± 1,086	0,42 ± 0,016	14,13 ± 2,579
- equatorial part	0,48 ± 0,007	11,31 ± 0,956	0,44 ± 0,019	16,55 ± 3,021
- sharp end	0,46 ± 0,007	13,71 ± 1,159	0,43 ± 0,015	13,18 ± 2,407

Notes: * p < 0,01 in comparison with egg with green color shell.

During the experiment it reached 75,50 ± 0,117 % in eggs with a shell of green color and it reached 74,79 ± 0,260 % (p < 0,01) in eggs with a white color shell.

After analyzing 1337 eggs from the Shaoxing duck breed during the first four months, we found that eggs with a green shell the shape egg index increased by 1,72 (74,92-76,64 %). A slight variation of the egg shape index was observed in a 75-week-old bird with a white shell, its value was 74,1-75,33 % (Fig. 2).

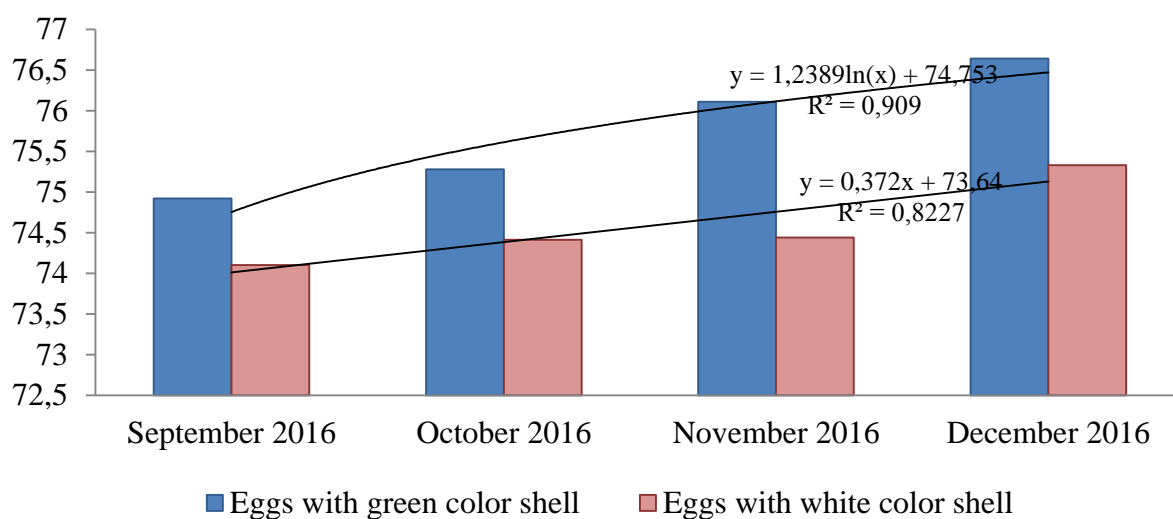


Fig. 2. Change in the egg shape index in the Shaoxing breed over time, %

The tendency to increase the index of egg shape with the age of the bird was also observed in the Beijing duck breed [16]. During the 18 weeks of the experiment, it fluctuated within 65-72 %. The point is that with an increase in the age of the bird, an increase in the egg mass is observed, which affects the change of the shape index.

According to N. Nikolova [6], in chickens with age less than 45 weeks, the egg shape index was 74,4-77,5 %, while in the old bird it was 73,9-76,3 %. This is because the young egg laying bird had a more rounded egg shape, and the bird older than 45 weeks gave eggs of elongated shape, which is a characteristic feature of old chickens.

The Shaoxing breed ducks with age of 75 weeks with a green and white shell, the egg shape index fluctuated within the normal range and corresponded to the standard of breed 72-76 % [13] (table 1).

In studies by M. A. Derkho [1] the egg shape index ranged from 71,5-74,9 %. The increase in the egg mass was accompanied by a decrease in the shape index, that is, the eggs became more elongated, which affected the damage rate of the shell.

Egg shell is a complex and perfect natural packaging, the main purpose of which is to withstand the mechanical effects on the egg, which ensures its integrity. Evaluating the quality of eggs, first of all attention is paid to the strength and thickness of the shell, because the level of damage rate of eggs depends on them; the high level of damage rate leads to a decrease in eggs grade and food safety [18].

In the H & N Brown Nick breed of chickens [12] during the investigation of the thickness of the shell, its positive correlation between the eggs of green and blue ($r = 0,409$) was found. Similar results were obtained by Odabasi [14]. Correlation between the thickness of eggs of green and blue color was 0,41. Negative correlation was observed between the thickness of eggs of white and blue color ($r = -0,92$ and $r = -0,19$).

In white-collared flycatcher [13] the color of eggs (blue-green) was not associated with the thickness of the shell and size. However, the tendency was observed that eggs of larger size had a thicker shell, although the correlation was not significant ($r = 0,36$).

Emilia Hanusova found that the eggs of the Rhode Island Red chickens had a greater thickness than Oravka chicken eggs ($p < 0,01$), but the average egg mass was larger in the Oravka breed [19].

After analyzing the thickness of the shell of eggs of different colors in the Shaoxing breed ducks (table 1), we found that in eggs with a green shell, the average thickness was $0,47 \pm 0,006$ mm, while in white eggs there was $0,43 \pm 0,016$ mm ($p < 0, 01$).

It is discovered that the strength of the shell is a total indicator of many parameters of its quality: thickness, mass, shape of the egg and other characteristics [5]. None of these indicators, taken separately, cannot fully reflect the strength of the shell, directly related to its damage rate. According to Tsyarenko P. P. [18] the strength of the shell practically does not depend on the weight of the egg, but it has the greatest connection with the thickness of the shell of the egg.

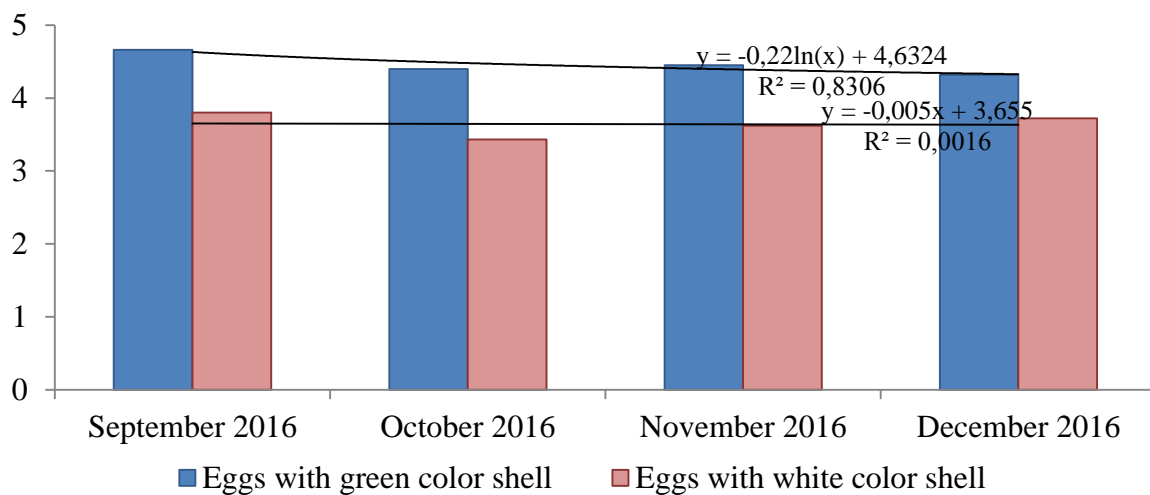


Fig. 3. Changes in egg shell strength in the Shaoxing bread ducks with time, kg

In the Yangzhou [3] chicken the eggs with a light colored shell had a smaller mass than eggs with dark shell color. However, there was no significant correlation between the indicators. The average weight of an egg with a dark shell was 54,32 g, and with light – 50,06 g. According to the researcher [3], the color of the shell is more interconnected with the strength and thickness of the shell.

After analyzing the strength of the egg shell of different colors in the Shaoxing breed (table), we found that in eggs with a green shell, the average strength was $4,48 \pm 0,035$ kg, while white eggs had $3,81 \pm 0,064$ kg ($p < 0,01$). At the beginning of the experiment, the index of strength of the shell of

green color was 4,66 kg, and at the end of the experiment it was 4,30 kg. The strength of the white egg shell fluctuated during the experiment from 3,80 kg to 3,72 kg (Fig. 3).

By comparing the average weight, index, shape, strength, and thickness of the egg shells from the Shaoxing breed ducks with age of 75 weeks (end of the egg laying) for four months, we found that with age the weight and egg shape indexes increase, which is the norm for the ducks of the breed [5]. In contrast, the strength of the egg shell varied from 4,66 to 4,32 kg for green eggs and from 3,80 to 3,72 kg for white eggs, indicating a decrease in this indicator with the age of bird.

Correlation analysis of the physical-morphological indicators of green eggs revealed the relationship between the thickness of the shell and the egg shape index ($r = 0,936 \pm 0,005$), the weight of the egg and its length ($r = 0,681 \pm 0,0164$), weight and width ($r = 0,835 \pm 0,0093$), the width of the egg and the thickness of the shell ($r = 0,6813 \pm 0,02185$). Contrary to this, in eggs with white color of the shell it was found a correlation between the weight and length ($r = 0,703 \pm 0,02298$), mass and width ($r = 0,795 \pm 0,0216$) and the length and shape index ($r = 0,781 \pm 0,0229$). Significant correlation between the shell thickness and its strength was not discovered.

Throughout the experiment, we observed that in eggs with a green shell, the weight, shape index, strength, and thickness of the egg shell were larger than those of white eggs.

CONCLUSION

1. After analyzing of physical-morphological indicators of eggs (the average weight, index, shape, strength, and thickness of the egg shells) from the Shaoxing breed ducks with age of 75 weeks (end of the egg laying) for four months, we found that with age the weight and egg shape indexes increase, which is the norm for the ducks of the breed. In contrast, the strength of the egg shell indicating a decrease in this indicator with the age of bird.
2. According to the analysis of physical-morphological indicators in the Shaoxing breed ducks, it has been reliably found that eggs with a green shell have an average egg mass greater than that of white eggs ($71,43 \pm 0,208$ g and $68,52 \pm 0,415$ g; $p < 0,01$). The shell of eggs with a dark envelope was more durable than in eggs with light shell ($4,48 \pm 0,035$ kg and $3,81 \pm 0,064$ kg; $p < 0,01$). It was determined that the thickness of the shell in green eggs was higher than that of white colored shell eggs ($0,47 \pm 0,006$ mm and $0,43 \pm 0,016$ mm; $p < 0,10$).
3. Subsequent studies are to evaluate ducks of egg breeds taking into account their genotypes, which will give possibility to organize a selection to increase the egg productivity of birds and obtain products with optimal technological properties from them.

This study was supported by the Earmarked Fund for National Waterfowl-industry Technology Research System (CARS-42-06) and the Zhejiang Major Scientific and Technological Project of Agricultural (livestock's) Breeding (grant number 2016C02054-12).

LITERATURE

1. Дерхо М. А., Середа Т. И., Горелик Л. Ш. Анализ корреляционных связей массы яйца с показателями качества пищевых яиц. *Известия Оренбургского государственного университета*. 2014. №6 (50). С. 172-175.
2. Мударисов Т., Хайнен Р., Трос Д., Тимофеева Э., Айдинян Г. Концепция повышения качества скорлупы яиц. *Корма*. 2015. №11. С. 50-52.
3. Yang H. M., Wang Z. Y., Lu J. Study on the relationship between eggshell colors and egg quality as well as shell ultrastructure in Yangzhou chicken. *African Journal of Biotechnology*. 2009. Vol. 8, № 12. P. 2898-2902.
4. Wucheng B. The research on the origin of the house-duck in China. In The Satellite Conference for the 18th World's Poultry Congress. China. 1988. P. 125-129.

5. Shaoxing Ducks [S]: DB 33068/T 02.1-2012. Zhuji: Zhuji Quality and Technique Supervision Bureau, 2012. National Standard of China. P. 40.
6. Hunton P. Understanding the architecture of the eggshell. *World's Poult. Sci. J.* 1995. № 51. P. 140-147.
7. Rodriguez-Navarro A., Kalin O., Nys Y., Garcia-Ruiz J. Influence of the microstructure and crystallographic texture on the fracture strength of hen's eggshells. *Br. Poult. Sci.* 2002. № 43. P. 395-403.
8. Arthur J. A., O'sullivan N. P. Breeding chickens to meet egg quality needs. *Int. Hatch. Practice.* 2005. Vol. 19. P. 7-9.
9. Tyler C., Geake F. Studies on egg shells. The influence of individuality, breed, and season on certain characteristics of egg shell from pullets. *J. Sci. Food Agric.* 1958. Vol. 9. P. 473-483.
10. Joseph N. S., Robinson N. A., Renema R. A., Robinson F. E. Shell quality and colour variation in broiler breeder eggs. *J. Appl. Poultry Res.* 1999. Vol. 8. P. 70-74.
11. Sekeroglu A., Duman M. Effect of eggshell colour of broiler parent stocks on hatching results, chickens performance, carcass characteristics, internal organ weights and some stress indicators. *Kafkas Uni. Vet. Fak.* 2011. Vol. 17. P. 837-842.
12. Aygun A. The relationship between eggshell colour and egg quality traits in table eggs. *Indian J. Anim. Res.* 2014. Vol. 48, № 3. P.290-294.
13. Hargitai R., Mateo R., Torok J. Shell thickness and pore density in relation to shell colouration, female characteristics, and environmental factors in the Collared Flycatcher *Ficedula albicollis*. *J Ornithol.* 2011. Vol. 152. P. 579-588.
14. Odabasi A. Z., Miles R. D., Balaban M. O., Portier K. M. Changes in brown eggshell color as the hen ages. *Poult. Sci.* 2007. Vol. 86. P. 356-363.
15. Петерс М. В. Оцінка морфологічних показників інкубаційних яєць перепелів породи фараон залежно від віку. *Сучасне птахівництво.* 2013. № 9 (130). С. 24-25.
16. Biesiada-Drzazga B., Charuta A., Banaszewska D. Evaluation of particular traits of pekin duck breed star 53 of French origin eggs during egg laying. *Veterinarija ir zootechnika.* 2014. Vol. 67 (89). P. 3-9.
17. Станишевская О. Повышение качества инкубационных яиц. *Птицеводство.* 2008. № 9. С. 15-17.
18. Царенко П. П., Васильева Л. Т., Осипова Е. В. Прочность – главное качество яиц. *Птица и птицепродукты.* 2012. № 5. С. 51-54.
19. Hanusova E., Hrnecar C., Hanus A., Oravcova M. Effect of breed on some parameters of egg quality in laying hens. *Acta fytotechn. zootechn.* 2015. Vol. 18, № 1. P. 20-24.

REFERENCES

1. Derho M. A., Sereda T. I., Gorelik L. Sh. Analiz korreljacionnyh svjazej massy jajca s pokazateljami kachestva pishhevyyh jaic. *Izvestija Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta.* 2014. №6 (50). S. 172-175.
2. Mudarisov T., Hajnen R., Tros D., Timofeeva Je., Ajdinjan G. Konceptija povysheniya kachestva skorlupy jaic. *Korma.* 2015. №11. S. 50-52.
3. Yang H. M., Wang Z. Y., Lu J. Study on the relationship between eggshell colors and egg quality as well as shell ultrastructure in Yangzhou chicken. *African Journal of Biotechnology.* 2009. Vol. 8, № 12. P. 2898-2902.
4. Wucheng B. The research on the origin of the house-duck in China. In The Satellite Conference for the 18 th World's Poultry Congress. China. 1988. P. 125-129.
5. Shaoxing Ducks [S]: DB 33068/T 02.1-2012. Zhuji: Zhuji Quality and Technique Supervision Bureau, 2012. National Standard of China. P. 40.
6. Hunton P. Understanding the architecture of the eggshell. *World's Poult. Sci. J.* 1995. № 51. P. 140-147.

7. Rodriguez-Navarro A., Kalin O., Nys Y., Garcia-Ruiz J. Influence of the microstructure and crystallographic texture on the fracture strength of hen's eggshells. *Br. Poult. Sci.* 2002. № 43. P. 395-403.
8. Arthur J. A., O'sullivan N. P. Breeding chickens to meet egg quality needs. *Int. Hatch. Practice.* 2005. Vol. 19. P. 7-9.
9. Tyler C., Geake F. Studies on egg shells. The influence of individuality, breed, and season on certain characteristics of egg shell from pullets. *J. Sci. Food Agric.* 1958. Vol. 9. P. 473-483.
10. Joseph N. S., Robinson N. A., Renema R. A., Robinson F. E. Shell quality and colour variation in broiler breeder eggs. *J. Appl. Poultry Res.* 1999. Vol. 8. P. 70-74.
11. Sekeroglu A., Duman M. Effect of eggshell colour of broiler parent stocks on hatching results, chickens performance, carcass characteristics, internal organ weights and some stress indicators. *Kafkas Uni. Vet. Fak.* 2011. Vol. 17. P. 837-842.
12. Aygun A. The relationship between eggshell colour and egg quality traits in table eggs. *Indian J. Anim. Res.* 2014. Vol. 48, № 3. P.2/90-294.
13. Hargitai R., Mateo R., Torok J. Shell thickness and pore density in relation to shell colouration, female characteristics, and environmental factors in the Collared Flycatcher *Ficedula albicollis*. *J Ornithol.* 2011. Vol. 152. P. 579-588.
14. Odabasi A. Z., Miles R. D., Balaban M. O., Portier K. M. Changes in brown eggshell color as the hen ages. *Poult. Sci.* 2007. Vol. 86. P. 356-363.
15. Peters M. V. Ocinka morfologichnih pokaznikov inkubacijnih jaec' perepeliv porodi faraon zalezno vid viku. *Suchasne ptahivnictvo.* 2013. № 9 (130). S. 24-25.
16. Biesiada-Drzazga B., Charuta A., Banaszewska D. Evaluation of particular traits of pekin duck breed star 53 of French origin eggs during egg laying. *Veterinarija ir zootechnika.* 2014. Vol. 67 (89). P. 3-9.
17. Stanishevskaja O. Povyshenie kachestva inkubacionnyh jaic. *Pticevodstvo.* 2008. № 9. S. 15-17.
18. Carenko P. P., Vasil'eva L. T., Osipova E. V. Prochnost' – glavnoe kachestvo jaic. *Ptica i pticeprodukty.* 2012. № 5. S. 51-54.
19. Hanusova E., Hrnecar C., Hanus A., Oravcova M. Effect of breed on some parameters of egg quality in laying hens. *Acta fytotechn. zootechn.* 2015. Vol. 18, № 1. P. 20-24.

РОЗДІЛ III. ФІЗІОЛОГІЯ ЛЮДИНИ ТА ТВАРИН

УДК 576.52

АКТИВНІСТЬ ГІПЕРТРОФІЧНИХ СИГНАЛЬНИХ ШЛЯХІВ У СЕРЦІ РЕГУЛЮЄТЬСЯ α -Е-КАТЕНІНОМ

Балацький В. В., Мацевич Л. Л., Півень О. О.

*Інститут молекулярної біології і генетики НАН України
03680, Україна, Київ, вул. Акад. Заболотного, 150*

o.o.piven@imbg.org.ua

Альфа-Е-катенін – ключовий компонент адгезивних комплексів у дорослому міокарді. Раніше було показано, що генетичний нокаут цього гена в ембріогенезі не призводить до порушень у кардіогенезі смертності. Але роль α -Е-катеніну в розвитку і функціонуванні дорослого серця не повністю з'ясована. Делеція гена α -Е-катеніну призводить до підвищення активності канонічного Wnt і Yap сигналінгів, а також до розвитку гіпертрофії і летальність мишей із делецією гена α -Е-катеніна. У роботі ми зосередилися на дослідженні активності гіпертрофічних каскадів у серці тварин із нокаутом α -Е-катеніну. Використовували мишей із умовним нокаутом гена α -Е-катеніну і трансгенних α MHC-Cre мишей. Для аналізу рівня тотальних і фосфорильованих форм білків, які беруть участь у регуляції MAPK, PK-B і PK-A сигналінгів використовували метод Вестерн-блотінг. Ми виявили, що гетеро- і гомозиготний нокаут α -Е-катеніну в ембріональному серці пов'язаний із підвищенням активності PK-B і пригніченням активності PK-A сигнальних шляхів, що характерно для гіпертрофії міокарда та серцевої недостатності. Крім того, активність MAPK1/3 сигнального шляху також була порушеною в мутантних серцях. Отже, наші дані свідчать, що α -Е-катенін регулює сигнальні каскади, які критично важливі для функціонування серця та його ремоделювання.

Ключові слова: α -Е-катенін, гіпертрофія, міокард, MAPK1/3, PK-B, PK-A.

Балацький В. В., Мацевич Л. Л., Півень О. О. АКТИВНОСТЬ ГИПЕРТРОФИЧЕСКИХ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ В СЕРДЦЕ РЕГУЛИРУЕТСЯ α -Е-КАТЕНИНОМ / Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины, 03680, Украина, Киев, ул. Акад. Заболотного, 150

Альфа-Е-катенин является важным компонентом адгезивных комплексов во взрослом миокарде. Ранее было показано, что генетический нокаут этого гена в эмбриогенезе не приводит к нарушению кардиогенеза и смертности. Однако роль α -Е-катенина в развитии и функционировании сердца во взрослом организме не до конца ясна, в своей предыдущей работе мы показали повышение активности канонического Wnt и Yap сигналингов, а также развитие гипертрофии и летальность мышей с делецией гена α -Е-катенина. В настоящем исследовании мы сосредоточились на изучении активности гипертрофических сигнальных каскадов в сердце с нокаутом α -Е-катенина. В работе использовали животных с условным нокаутом гена α -Е-катенина и трансгенных α MHC-Cre мышей. Для анализа содержания общего и фосфорилированных белков, которые участвуют в регуляции MAPK1/3, PK-B и PK-A сигналингов применяли метод Вестерн-блоттинг. Мы обнаружили, что гетеро- и гомозиготный нокаут α -Е-катенина в эмбриональном сердце связан с повышенной активностью PK-B сигнального каскада и пониженной активностью PK-A сигналинга, что характерно для сердечной недостаточности и гипертрофии. Кроме того, активность сигнального каскада MAPK1/3 также была нарушена в мутантных сердцах. Таким образом, наши данные свидетельствуют о том, что α -Е-катенин участвует в регуляции сигнальных каскадов, которые принципиально важны для функции сердца и его реконструкции.

Ключевые слова: α -Е-катенин, гипертрофия, миокарда, MAPK1/3, PK-B, PK-A.

Balatsky V. V., Macewicz L. L., Piven O. O. α -E-CATENIN REGULATES HYPERTROPHIC SIGNALINGS IN HEART / Institute of Molecular Biology and Genetics of NAS of Ukraine, 03680, Ukraine, Kyiv, Akad. Zabolotny str., 150

Heart disease is the leading cause of death worldwide with the number of people diagnosed ever increasing due to an ageing population also has a great social and economic impact. Recently, the investigation of new method of diagnosis and treatment of cardiovascular diseases are become topical, but also the elucidation of the heart diseases mechanisms are in focus. Taking it to account, the investigation of signaling pathways controlling the normal function of the heart and its adaptation to stress is at the edge of modern cardiac biology.

Alpha-E-catenin is important component of adherent junction in adult myocardium. The structure and function of α -catenin have been studied using experimental mouse models and isolated cells. The early embryonic loss of this gene was shown to disrupt the trophoblast epithelium and block embryonic development in the blastocyst stage. We previously reported that heart-specific knockout of α E-catenin did not affect cardiogenesis or overall embryonic development. We did not observe an increase in lethality in newborn mice. This appeared to be related to functional redundancy between proteins of the adhesion complex, particularly between α E- and α T-catenin. Other studies showed that the ablation of α E-catenin in the adult heart leads to cardiomyopathy and intercalated disc abnormalities. Moreover, in humans, α E-catenin downregulation was observed in areas of myocardial infarction with heart wall rupture, but the precise mechanisms of this downregulation are still unknown.

Recently was shown that α E-catenin is involved in regulating HIPPO signaling by binding with Yap. α E-catenin deletion in the skin leads to keratinocyte hyperproliferation through HIPPO signaling inhibition. Furthermore, α E-catenin interacts with 14-3-3 protein and Yap and sequesters it in the cytoplasm, thereby preventing Yap translocation to the nucleus. The cardiospecific double knockout of α E- and α T-catenin in mice led to the activation of Yap-dependent transcription and cardiomyocyte proliferation. Furthermore, α -catenin modulates canonical WNT signaling. It prevents the interaction between the β -catenin/T-cell factor complex and DNA and stimulates β -catenin degradation. Recently we have shown that the loss of α E-catenin in embryonic heart enhances β -catenin and Yap transcriptional activity in cardiomyocytes, leads to extending fibrosis and hypertrophy and mice lethality at 11 month of age. However, α -E-catenin role in adult heart development and function is far from understood.

Thus in our present study we have focused on detailed analysis of α -E-catenin mutant hearts, namely we have analyzed the activity of most known hypertrophic signaling pathways: *MAPK signaling*, *PK-B signaling*, *PK-A – signaling*. In our experiment we have used α -E-catenin conditional knockout and α MHC-Cre transgenic mice. This α MHC-Cre transgene elicits recombination in cardiac muscle but not in other organs. α E-catenin^{fllox/fllox} mice were obtained from Jackson Laboratories (Bar Harbor, ME, USA). To generate the cardiac-specific deletion of α E-catenin, we mated α -myosin heavy chain (α MHC)-Cre mice with floxed α E-catenin mice. We have utilized Western blot for analyses of total and phosphorylated level of protein involved in MAPK, PK-B and PK-A – signaling regulation. For this we have used left ventricles of mutant and control heart for protein isolation.

In result of our work we observed a two-fold increase in the levels of total Akt and pAkt at Ser⁴⁷³ in mutant hearts. The levels of pAkt at Thr³⁰⁸ were significantly lower in both mutant groups of mice. The levels of pPK-A in both groups of mutant mice were significantly lower compared with controls. It's important to note that, PK-A phosphorylates sarcomeric proteins, including titin. Titin is extremely important for heart contractions, and our finding suggest lower levels of titin phosphorylation and a weakening of cardiac contractions in mutant. Thus, this data also may indicate the violation of hemodynamic function in α E-catenin mutant hearts. Activation of the PK-B pathway and downregulation of the PK-A – signaling pathway are typical events that occur during heart failure. The analysis of MAPK1/3, another important factor that is involved in the development of heart pathology, revealed significantly lower pMAPK1/3 levels in α E-catenin-haploinsufficient hearts compared with controls. pMAPK1/3 levels were higher in hearts with homozygous knockout of α E-catenin compared with controls. It's important to note, that both decreases and increases in MAPK1/3 have negative impacts on the heart and can provoke heart pathology.

Thus, we found that α E-catenin plays an important role in hypertrophic signaling pathways regulation. Our data indicate that α E-catenin depletion in the embryonic heart affects MAPK signaling, PK-B signaling and PK-A – signaling in adult heart and probably leads to heart failure.

Key words: α -E-catenin, hypertrophy, myocardium, MAPK1/3, PK-B, PK-A

ВСТУП

Хвороби серцево-судинної системи (ССС) у сучасному світі, на жаль, посідають перше місце як причина смертності та інвалідизації. Так, лише в Україні щорічно вперше виявляється близько 2 млн хворих із цією патологією, з них кожен другий – працездатного віку. Щороку в нашій країні від серцево-судинних захворювань помирає понад 500 тисяч громадян [1]. Одним із найпоширеніших захворювань серцево-судинної системи є гіпертрофія міокарда, – один із ключових факторів ризику розвитку серцевої недостатності. Патологічна гіпертрофія серця характеризується перш за все порушенням архітектури тканини серця, підвищенням фіброзу, елімінацією кардіоміоцитів та кардіальною дисфункцією, підвищенням експресії гіпертрофічних або фетальних генів (ANP, BNP, b-MHC) [2]. Варто зауважити, що гіпертрофія – це адаптивна реакція серця перш за все на хронічне підвищення тиску, пошкодження серця, гормональні стреси. Але драйвером таких змін є перш за все чисельні сигнально-регуляторні каскади, що активуються та/або пригнічуються у відповідь на стрес

і активують генетичну програму адаптації серця. До таких відносять G-білок, пов'язаний рецептор, кальцінейрин/NFAT, MAPK, PI3K/ПК-B/mTOR сигнальний шлях [3] та канонічний Wnt сигналінг [4]. Незважаючи на накопичені дані, дослідження молекулярних механізмів розвитку та перебігу гіпертрофії серця є надзвичайно актуальним завданням.

Раніше нами було показано, що ембріональна кардіоспецифічна делеція α -Е-катеніну не призводить до порушень кардіогенезу та ембріональної летальності [5]. Однак при подальших спостереженнях ми виявили, що і гетерозиготна, і гомозиготна делеції гена α -Е-катеніну призводять до передчасної загибелі мишей (11 місяців), морфологічних порушень структури серця, підвищення експресії гіпертрофічних генів та активації канонічного WNT/ β -катенінового сигналінгу і γ ар-залежної транскрипції в кардіоміоцитах дорослого серця [6]. Білок α -Е-катенін відомий як структурний компонент кадгеринових з'єднань, що насамперед бере участь у підтриманні клітинної адгезії [7]. Проте праці останніх років свідчать, що біологічна роль α -катеніну дещо складніша і не обмежується лише підтримкою міжклітинної адгезії. Зокрема було показано, що делеція гена α -Е-катеніну в шкірі призводить до розвитку плоскоклітинної карциноми, що не пов'язано з порушеннями міжклітинної адгезії [9]. Також було виявлено, що втрата гена α -Е-катеніну призводить до інгібування HIPPO-сигнального каскаду та активації його транскрипційного ко-активатора γ ар [8]. Ці дані узгоджуються із нашими власними результатами, де ми також спостерігали підвищення експресії генів-мішеней транскрипційного ко-активатора γ ар у серцях тварин із нокаутом гена α -Е-катеніну.

Зважаючи на наші та літературні дані, ми припускаємо, що делеція α -Е-катеніну в ембріональному серці призводить до драматичних порушень морфології та функціонування серця саме через порушення функціонування певних сигнальних систем. Оскільки гіпертрофія є наслідком злагодженої взаємодії цілої низки сигнально-регуляторних каскадів клітини, ми вирішили детальніше проаналізувати активність відомих каскадів, залучених до розвитку гіпертрофії (MAPK, ПК-B та ПК-A сигнальних каскадів) у серцях тварин з гетеро- та гомозиготною делецією гена α -Е-катеніну віком 10 місяців.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Гомозиготних мишей за умовним нокаутом гена α -Е-катеніну (Flox/Flox; α MHC-Cre-) схрещували із мишами, які експресують Cre-рекомбіназу під контролем промотора гена важкого ланцюга міозину α (WT/WT; α MHC-Cre+). Потомство F1 зворотно схрещували із Flox/Flox; α MHC-Cre- мишами. Потомство F2 використовували в подальших дослідженнях: Flox/WT; α MHC-Cre+ – миші із гетерозиготною делецією α -Е-катеніну (гетерозиготи), Flox/Flox; α MHC-Cre+ – миші із гомозиготною делецією α -Е-катеніну (гомозиготи), Flox/WT; α MHC-Cre- та Flox/Flox; α MHC-Cre- – контрольні миші. Кількість тварин у кожній групі – 5. У застосованій нами моделі Cre-рекомбіназа експресується, починаючи із 10,5 днів ембріонального розвитку, і видаляє фланкований loxP сайтами фрагмент геному з високою ефективністю [3]. Новонароджених тварин генотипували у віці 5-6 днів згідно зі стандартними протоколами. Мутантні та алелі дикого типу визначали за допомогою таких праймерів: прямий: 5'-CATTTCTGTACCCCCAAAGAC-3' та зворотний 5'-GCAAAATGATCCAGCGTCTGGG-3', α MHC-Cre трансген – прямий: 5'-CAGAACCTGAAGATGTTTCGC-3' та зворотний 5'-TACACCTCGGTGCTAACCCAG-3'. Генотипування, виділення ДНК проводили згідно зі стандартними протоколами. При проведенні дослідження використовували самців мишей віком 10 місяців.

Трансгенні тварини були отримані доктором Міхаелем Шнайдером (Медичний коледж, Байлор, США). Тварини, гомозиготні за умовним нокаутом альфа-Е-катеніну (α -catenin^{flox/flox}), отримані із Джексон лабораторії (Jackson Laboratories, USA).

Виділення білка проводили із тканини шлуночків гомогенізуванням у 50 мМ HEPES (pH 7,4) буфері, що містить 2 мМ етилендіамінтетраацетат, 1 % Nonidet P-40, 10 % гліцерол, інгібітори протеаз (10 мкг/мкл лейпептину, 5 мкг/мкл пепстатину А, 2 мкг/мкл апротиніну, 1 мМ фенілметилсульфоніл флуорид) та інгібітори фосфатаз (1 мМ натрій ортованадат та 10 мМ натрій флуорид), після цього центрифугували при 10500g протягом 20 хв. Концентрацію білка

визначали за допомогою Bio-Rad Protein Assay (Bio-Rad, Hercules, CA, USA), як стандарт використовували BSA. Визначали рівень γ -катеніну (610253, BD Transduction Laboratories™) та GAPDH (MA5-15738, ThermoFisher Scientific) у 50 мкг білкових лізатів за допомогою специфічних антитіл. Розділення білків проводили в 10 % поліакриламідному гелі за денатуруючих умов. Потім білок переносили на PVDF мембрану (Millipore, Billerica, MA, USA). Візуалізацію здійснювали за допомогою хемілюмінесцентного субстрату HR Substrate reagent (Millipore). Для аналізу активності PI3-кіназного-mTOR-залежного каскаду застосовували моноклональні антитіла проти сумарного ПК-B1 (sc-1618, SantaCruz Biotechnology) моноклональні антитіла проти phosphoПК-B Ser-473 (sc-101629, SantaCruz Biotechnology) та Thr-308 (sc-135650, SantaCruz Biotechnology). При дослідженні MAPK сигнального каскаду використовували моноклональні антитіла проти сумарного MAPK1/3 (#9102, Cell Signaling), та фосфор- MAPK1/3 Тре-202/Тре-204 (#437, Cell Signaling). Окрім того, вивчали активність протеїнкінази А (ПК-А) за допомогою моноклональних антитіл проти сумарного ПК-А (sc-390548, SantaCruz Biotechnology) та фосфо-ПК-А (sc-32968, SantaCruz Biotechnology), а як контроль рівномірності навантаження доріжок білком – моноклональні антитіла проти актину (#3700, Cell Signaling technology). Проведено три повтори кожного експерименту. Кількість досліджуваних білків наведено у відносних одиницях, які обчислювали як відношення вмісту досліджуваного білку до вмісту контрольного білку актину на тій самій доріжці гелю, або сумарного білка для оцінки змін вмісту його фосфорильованої форми.

Статистичну обробку даних проводили із використанням *GraphPad Prism7*. Застосовували однофакторний дисперсійний аналіз (one-way ANOVA) із *post hoc* тестом Тукея. Статистично достовірним вважали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Ми вже зазначали, що α -Е-катенін виконує не лише важливу структурну функцію, а й залучений до регуляції кількох сигнально-регуляторних каскадів, серед яких канонічний Wnt, HIPPO та Hedgehog [9-11]. Із застосуванням моделі умовного нокауту було показано, що делеція гена α -Е-катеніну спричиняє пригнічення HIPPO сигналіну з подальшою транскрипційною активацією Yap, та, як наслідок, збільшенням розмірів серця та підвищеним рівнем проліферації кардіоміоцитів [10]. У своїй роботі ми не лише спостерігали підвищення сигнальної активності Yap та збільшення маси серця, а й активацію канонічного Wnt сигналіну в серцях і з гомо-, і гетерозиготною делецією гена α -Е-катеніну. Відомо, що Wnt сигналінг також залучено до контролю проліферації та диференціювання клітин, а також до розвитку реконструкцій дорослого міокарда [12–14]. Вочевидь α -Е-катенін виконує важливу супресорну функцію в дорослому серці та пригнічує сигнальну активність Yap та канонічного Wnt. Варто зауважити, що гіпертрофія – це складна патологія, яка є наслідком порушення та взаємодії цілої низки сигнальних каскадів. Тож для більш глибокого розуміння механізмів розвитку патології ми зосередилися на аналізі активності сигнальних каскадів, що залучені до розвитку гіпертрофії. За допомогою Вестерн-блот аналізу ми дослідили зміни вмісту фосфорильованих ПК-B, MAPK1/3 та ПК-А у серцях тварин з гомо- та гетерозиготною делецією досліджуваного гена.

Як виявилось, рівень активної ПК-А у мутантних тварин обох груп був статистично вірогідно нижчим порівняно з контрольними тваринами того самого віку (рис. 1 б). Зниження активності цієї кінази не лише є типовим для розвитку гіпертрофії та серцевої недостатності, а й прямо вказує на погіршення скорочувальної функції міокарда, оскільки ПК-А фосфорилує саркомерні білки включно з титіном [15]. А саме білки саркомерів та титін відповідають за скорочувальну функцію міокарда. Окрім того, ми спостерігали підвищення сигнальної активності PI3/ПК-B, так, вміст сумарної та фосфорильованої за серином ПК-B (Сер473) був майже удвічі вищий у тварин з гомозиготною делецією α -Е-катеніну порівняно із контролем (рис. 1 б, г). Вищий рівень фосфо-ПК-B-Сер473 також свідчить про залучення і mTORC2 та повну ензиматичну активність ПК-B у мутантних серцях. Ми вже зазначали, що активація ПК-B сигнального каскаду спричиняє розвиток гіпертрофії та серцевої недостатності, окрім того, призводить до послаблення серцевої функції та порушення метаболізму глюкози і жирних

кислот [16]. Цікаво також, що γ ар, підвищення сигнальної активності якого ми спостерігали в серцях мишей із гетеро- і гомозиготною делецією гена α -Е-катеніну, здатен активувати ПК-В через miR-29 та/або ILGFR. Цілком можливо, що активація РІЗ/ПК-В сигнального каскаду в мутантних серцях є наслідком делеції гена α -Е-катеніну, внаслідок якої відбувається деградація білкового комплексу α -Е-катенін/14-3-3/ γ ар та вивільнення останнього [8]. Своєю чергою, γ ар не лише активує свої гени-мішені, а й РІЗК/ПК-В сигнальний каскад.

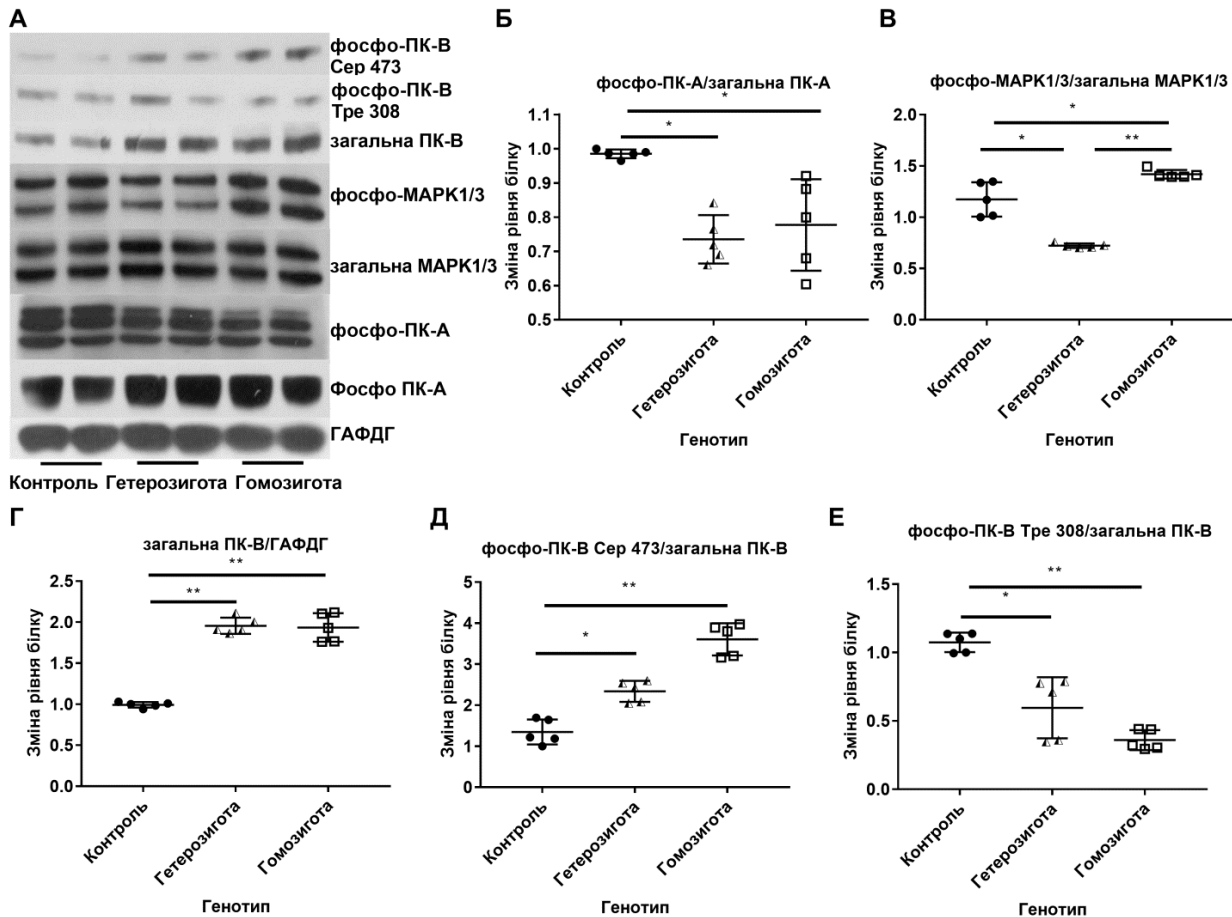


Рис. 1. Western-blot аналіз кінетики гіпертрофічних сигнальних каскадів у тварин дикого типу та з делецією гена α -Е-катеніну: а – Western-blot аналіз змін вмісту досліджуваних білків; б – вміст фосфорильованої ПК-А; в – вміст фосфорильованої МАРК 1/3; г – вміст сумарної ПК-В; д – вміст фосфорильованої ПК-В Сер473; е – вміст фосфорильованої ПК-В Тре308; n = 5 у кожній групі; * – P < 0,05, ** – P < 0,01.

Аналіз активності МАРК сигналіну в досліджуваних тварин виявив статистично вірогідно нижчий рівень фосфорильовання МАРК1/3 у серцях тварин із гетерозиготною делецією α -Е-катеніну порівняно із контролем (Рис. 1 в). І навпаки, у серцях тварин із повною втратою гена α -Е-катеніну - рівень рМАРК1/3 був статистично вірогідно вищим порівняно із контролем (рис. 1 в). Відомо, що МАРК1/3 активується у відповідь на різноманітні стресові стимули та підтримує розвиток гіпертрофії і серцевої недостатності [17]. Однак нещодавно було доведено, що кардіоспецифічна делеція МАРК1/3 також спричиняє розвиток серцевої недостатності [18]. Отже, ґрунтуючись на власних та літературних даних, ми припускаємо, що відмінність у фосфорильованні МАРК1/3 у тварин із гетеро- та гомозиготною делецією α -Е-катеніну може вказувати на більш складну взаємодію α -Е-катеніну та інших білків (14-3-3, Raf-1), залучених до контролю цього сигнального каскаду, і потребує детального аналізу.

Важливим етапом подальшого напрямку досліджень буде з'ясування молекулярних механізмів комплексного впливу α -Е-катеніну на активність сигнальних каскадів (Wnt, Hippo, МАРК, ПК-В та ПК-А) у кардіоміоцитах.

ВИСНОВКИ

Отже, α -Е-катенін виконує не лише структурну функцію, а й залучений до контролю кількох сигнальних каскадів, принципово важливих для функціонування серця та його адаптації до стресових стимулів:

1. Кардіоспецифічний нокаут α -Е-катеніну призводить до активації ПК-В.
2. Кардіоспецифічна делеція α -Е-катеніну спричиняє інгібування активності ПК-А.
3. Гетерозиготна та гомозиготна кардіоспецифічна делеція α -Е-катеніну призводить як до інгібування, так і активації MAPK1/3 відповідно.

ЛІТЕРАТУРА

1. Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями URL: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/ru/.
2. Bernardo B. C., Weeks K. L., Pretorius L., McMullen J. R. Molecular distinction between physiological and pathological cardiac hypertrophy: experimental findings and therapeutic strategies. *Pharmacology & Therapeutics*. 2010. Vol. 128, № 1. P. 191-227.
3. Kontaridis M. I., Geladari E. V., Geladari C. V. Pathways to myocardial hypertrophy. *Introduction to Translational Cardiovascular Research* / Ed.D.V. Cokkins. Springer, Cham, 2015. P. 167-186.
4. Grigoryan T., Wend P., Klaus A., Birchmeier W. Deciphering the function of canonical wnt signals in development and disease: conditional loss- and gain-of-function mutations of beta-catenin in mice. *Genes & Development*. 2008. Vol. 22, № 17. P. 2308-2341.
5. Requirement for n-cadherin-catenin complex in heart development / Piven O. O. et. all. *Experimental Biology and Medicine*. 2011. Vol. 236, № 7. P. 816-822.
6. Балацький В. В., Пальчевська О. Л., Мацевич Л. Л., Півень О. О. α -Е-катенін потенційний регулятор канонічного wnt та hippo- сигналінгів у міокарді. *Вісник Українського товариства генетиків і селекціонерів*. 2016. Т. 14, № 2. С. 168-173.
7. Півень О. О. Зміни адгезивних комплексів у тканині міокарда як один із механізмів порушень функції серця. *Український кардіологічний журнал*. 2010. № 6. С. 110-117.
8. α -Catenin is a tumor suppressor that controls cell accumulation by regulating the localization and activity of the transcriptional coactivator yap1-catenin is a tumor suppressor that controls cell accumulation by regulating the localization and activity of the transcriptional coactivator Yap1 / Silvis M. R. et all. *Science Signaling*. 2011. Vol. 4, № 174. P. ra33.
9. α -Catenin interacts with APC to regulate β -catenin proteolysis and transcriptional repression of wnt target genes / Choi S. H. et all. *Genes & Development*. 2013. Vol. 27, № 22. P. 2473-2488.
10. α -catenins control cardiomyocyte proliferation by regulating yap activity / Li J. et. all. *Circulation Research*. 2015. Vol. 116, № 1. P. 70-79.
11. α E-catenin controls cerebral cortical size by regulating the hedgehog signaling pathway / Lien W.H. et. all. *Science*. 2006. Vol. 311, № 5767. P. 1609-1612.
12. β -Catenin accumulates in intercalated disks of hypertrophic cardiomyopathic hearts. / Masuelli L. et. all. *Cardiovascular Research*. 2003. Vol. 60, № 2. P. 376-387.
13. Cardiomyocyte-targeted overexpression of the coxsackie-adenovirus receptor causes a cardiomyopathy in association with β -catenin signaling / Caruso L. et all. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2010. Vol. 48, № 6. P. 1194-1205.
14. Embryonically induced β -catenin haploinsufficiency attenuates postnatal heart development and causes violation of foetal genes program / Palchevska O. L. et all. *Biopolymers and Cell*. 2013. Vol. 29, № 2. P. 124-130.

15. Fukuda N., Wu Y., Nair P., Granzier H. L. Phosphorylation of titin modulates passive stiffness of cardiac muscle in a titin isoform-dependent manner. *The Journal of General Physiology*. 2005. Vol. 125, № 3. P. 257-271.
16. Chaanine A. H., Hajjar R. J. Akt signaling in the failing heart. *European journal of heart failure*. 2011. Vol. 13, № 8. P. 825-829.
17. Rose B. A., Force T., Wang Y. Mitogen-activated protein kinase signaling in the heart: angels versus demons in a heart-breaking tale. *Physiological Reviews*. 2010. Vol. 90, № 4. P. 1507-1546.
18. Genetic inhibition of cardiac erk1/2 promotes stress-induced apoptosis and heart failure but has no effect on hypertrophy *in vivo* / Purcell N. H. et. all. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007. Vol. 104, № 35. P. 14074-14079.

REFERENCES

1. Bor'ba s serdechno-sosudistymi zabolevanijami URL: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/ru/.
2. Bernardo B. C., Weeks K. L., Pretorius L., McMullen J. R. Molecular distinction between physiological and pathological cardiac hypertrophy: experimental findings and therapeutic strategies. *Pharmacology & Therapeutics*. 2010. Vol. 128, № 1. P. 191-227.
3. Kontaridis M. I., Geladari E. V., Geladari C. V. Pathways to myocardial hypertrophy. *Introduction to Translational Cardiovascular Research* / Ed. D.V. Cokkins. Springer, Cham, 2015. P. 167-186.
4. Grigoryan T., Wend P., Klaus A., Birchmeier W. Deciphering the function of canonical wnt signals in development and disease: conditional loss- and gain-of-function mutations of beta-catenin in mice. *Genes & Development*. 2008. Vol. 22, № 17. P. 2308-2341.
5. Requirement for n-cadherin-catenin complex in heart development / Piven O. O. et. all. *Experimental Biology and Medicine*. 2011. Vol. 236, № 7. P. 816-822.
6. Balac'kij V. V., Pal'chevs'ka O. L., Macevich L. L., Piven' O. O. α -E-catenin potencijnij reguljator kanonichnogo wnt ta hippo- signalingiv u miokardi. *Visnik Ukrayins'kogo tovaristva genetikiv i selekcioneriv*. 2016. T. 14, № 2. S. 168-173.
7. Piven' O. O. Zmini adgezivnih kompleksiv u tkanini miokarda jak odin iz mehanizmiv porushen' funkciï sercja. *Ukrayins'kij kardiologichnij zhurnal*. 2010. № 6. S. 110-117.
8. α -Catenin is a tumor suppressor that controls cell accumulation by regulating the localization and activity of the transcriptional coactivator yap1-catenin is a tumor suppressor that controls cell accumulation by regulating the localization and activity of the transcriptional coactivator Yap1 / Silvis M. R. et all. *Science Signaling*. 2011. Vol. 4, № 174. P. ra33.
9. α -Catenin interacts with APC to regulate β -catenin proteolysis and transcriptional repression of wnt target genes / Choi S. H. et. al. *Genes & Development*. 2013. Vol. 27, № 22. P. 2473-2488.
10. α -catenins control cardiomyocyte proliferation by regulating yap activity / Li J. et all. *Circulation Research*. 2015. Vol. 116, № 1. P. 70-79.
11. α E-catenin controls cerebral cortical size by regulating the hedgehog signaling pathway / Lien W. H. et. al. *Science*. 2006. Vol. 311, № 5767. P. 1609-1612.
12. β -Catenin accumulates in intercalated disks of hypertrophic cardiomyopathic hearts. / Masuelli L. et all. *Cardiovascular Research*. 2003. Vol. 60, № 2. P. 376-387.
13. Cardiomyocyte-targeted overexpression of the coxsackie-adenovirus receptor causes a cardiomyopathy in association with β -catenin signaling / Caruso L. et. all. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2010. Vol. 48, № 6. P. 1194-1205.
14. Embryonically induced β -catenin haploinsufficiency attenuates postnatal heart development and causes violation of foetal genes program / Palchevska O. L.. et. all. *Biopolymers and Cell*. 2013. Vol. 29, № 2. P. 124-130.
15. Fukuda N., Wu Y., Nair P., Granzier H. L. Phosphorylation of titin modulates passive stiffness of cardiac muscle in a titin isoform-dependent manner. *The Journal of General Physiology*. 2005. Vol. 125, № 3. P. 257-271.
16. Chaanine A. H., Hajjar R. J. Akt signaling in the failing heart. *European journal of heart failure*. 2011. Vol. 13, № 8. P. 825-829.
17. Rose B. A., Force T., Wang Y. Mitogen-activated protein kinase signaling in the heart: angels versus demons in a heart-breaking tale. *Physiological Reviews*. 2010. Vol. 90, № 4. P. 1507-1546.
18. Genetic inhibition of cardiac erk1/2 promotes stress-induced apoptosis and heart failure but has no effect on hypertrophy *in vivo* / Purcell N. H. et all. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007. Vol. 104, № 35. P. 14074-14079.

УДК 576.32136:5021504(045)

ЗМІНИ МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ТА ПРОДУКТИВНОСТІ ГОНАД ЩУРІВ ПІД ВПЛИВОМ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ

Єщенко Ю. В., Бовт В. Д., Романова М. Д.

*Запорізький національний університет
69600, Україна, Запоріжжя, вул. Жуковського, 66*

vd.bovt@gmail.com

Дослідження присвячене впливу важких металів на морфофункціональний стан сім'яників щурів, вміст хелатоутворюючих Zn, Mg, Cu у сперматозоїдах і вплив їх на фертильність самців щурів. У дослідженнях використовувалися гістологічні, морфометричні та статистичні методи.

Отримані дані вказують на те, що в процесі сперматогенезу найбільш вразливою ланкою є стадія утворення сперматид. Вплив важких металів відображається зниженням індексу гаметогенезу та індексу релаксації (напруги сперматогенезу), що свідчить про зниження функціональної активності гонад та зниження фертильності. При дослідженні еякуляту було встановлено, що в щурів, які піддавалися впливу важких металів, була знижена кількість сперматозоїдів у еякуляті, а також їхня життєздатність. При порівняльному дослідженні вмісту хелатоутворюючих Zn, Mg, Cu у сперматозоїдах, які піддавались впливу важких металів, вміст цинку і магнію був значно знижений, а вміст купруму підвищений.

Ключові слова: фертильність, сперматозоїди, важкі метали, хелатоутворюючі Zn, Mg, Cu.

Ещенко Ю. В., Бовт В. Д., Романова М. Д. ИЗМЕНЕНИЯ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ И ПРОДУКТИВНОСТИ ГОНАД КРЫС ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ / Запорожский национальный университет, 69600, Украина, Запорожье, ул. Жуковского, 66 Исследование посвящено влиянию тяжелых металлов на морфофункциональное состояние семенников крыс, содержание хелатообразующих Zn, Mg, Cu в сперматозоидах, а также на фертильность крыс самцов. Используются гистологические, морфометрические и статистические методы.

Полученные данные свидетельствуют о том, что в процессе сперматогенеза наиболее уязвимым звеном является стадия образования сперматид. Влияние тяжелых металлов приводит к снижению индекса сперматогенеза и индекса релаксации (напряжения сперматогенеза), что свидетельствует о снижении функциональной активности гонад и снижении фертильности. При исследовании эякулята крыс подвергавшихся влиянию тяжелых металлов было снижено количество сперматозоидов, а также их жизнеспособность. При сравнении содержания хелатообразующих металлов у крыс, подвергавшихся влиянию тяжелых металлов, и у контрольной группы, было установлено, что содержание цинка и магния снижено, а содержание меди повышено.

Ключевые слова: фертильность, сперматозоиды, тяжелые металлы, хелатообразующие Zn, Mg, Cu.

Eschenko Ju. V., Bovt V. D., Romanova M. D. MORPHOFUNCTIONAL CHANGES OF STAGE AND PRODUCTIVITY OF THE SEMINAL GLANDS MALE RATS UNDER THE INFLUENCE OF HEAVY METALS / Zaporizhzhya National University, 69600, Ukraine, Zaporizhzhya, Zhukovsky str., 66

Helatable elements, such as Zn, Mg, and Cu are important for reproduction health. This metals has intensively studied, there deficiency leads to gonadal dysfunction, decreases testicular weight and causes shrinkage of seminiferous tubules.

Zn, Mg, and Cu are necessary for reproduction, because the gonads are the most rapidly growing tissues in body and vital enzymes involved in nuclear acid and protein synthesis are metal enzymes.

These three cations (Zn, Mg, and Cu) stimulate or inhibit progressive motility of spermatozoids, depending of the concentration of each. If concentrations of metals are high, these elements individually or jointly impair fertility among the patricians with normal sperm density.

We studied the effects of heavy metals on seminal male rat's glands during the period of postnatal ontogenesis, and contents of helatable metals (Zn, Mg, and Cu) in spermatozoids. It was investigated with the help histological, morphometric and statistical research methods.

The data indicate that, in the process of gametogenesis is the most vulnerable link in the formation stage spermatids. There was a decrease index of spermatogenesis and the index of relaxation that testifies about decrease of functional activity of the testicular. Revealed a decrease in the concentration of spermatozoids in the ejaculate, and their viability.

There are conclusion: heavy metals negatively affect the morphofunctional state of gonads in male rats, causing deformation of the parenchyma and the stroma of the testicles, and leads to disruption of spermatogenesis; the influence of heavy metals on the body of rats causes the change of spermatozoa in the form of changes in the form of the head and its reduction, the total reduction in the neck and the increase in tail part of the sperm, which significantly impairs the function of fertility; the index of spermatogenesis and the index of relaxation under the influence of heavy metals are reduced, which causes a decrease in the functional activity of the testicles of rats; the productivity of the spermatogenic glands is reduced by the action of heavy metals, which manifests itself in reducing the concentration of sperm in the ejaculate, and also reduces their viability; the negative influence of heavy metals on the ratio of the content of chelating metals (Zn, Mg, Cu), the content of Zn, Mg decreases and the content of Cu increases, which uniquely disrupts the process of spermatogenesis, which in turn leads to a decrease in the function of fertility.

Key words: fertility, spermatozooids, heavy metals, chelatable metals, Cu, Zn, Mg.

ВСТУП

Незадовільний стан здоров'я населення за умов негативних демографічних процесів, що спостерігаються в Україні, створює загрозу національній безпеці, формуванню трудових, інтелектуальних, духовних ресурсів у найближчий період. У віддаленій перспективі питання репродуктивного здоров'я чоловіків набуває особливого значення, оскільки на безпліддя страждає близько мільйона подружніх пар, що становить 15-17 %, тоді згідно з ВООЗ 15 % є критичною величиною, при яких питання набуває державного значення [1-6].

Окремо слід наголосити, що серед прямих причин зниження репродуктивного здоров'я чоловіків займають несприятливі фактори навколишнього середовища, в тому числі виробничі фактори ризику [4, 6], за якими виділяються окремі професійні групи, серед інших найбільш несприятливою в цьому аспекті є праця робітників металургійних комбінатів. Ця робота важка і напружена, а технологія пов'язана з дією вібрації, шуму, пилу із вмістом токсичних металів [1, 5-8].

Отже, моделювання процесів, пов'язаних із репродуктивним здоров'ям чоловіків, – дуже актуальне питання.

Метою дослідження було моделювання впливу на чоловічу фертильність важких металів. Для досягнення мети самців щурів, що піддавались впливу важких металів в умовах утримання на металургійному підприємстві, досліджували морфофункціональні зміни гонад, сперматозоїдів та вмісту в сперматозоїдах хелатоутворюючих металів Zn, Mg, Cu.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проводили на 60 білих статевозрілих самцях щурів вагою 200-250 грамів. Тварини були поділені на 2 групи по 30 особин кожна: I контрольна група – утримувалася в умовах віварію, II група – утримувалася протягом 30 діб на території цехів металургійного комбінату “Запоріжсталь”.

Дослідження виконувалися відповідно до основного плану кафедри фізіології людини і тварини ЗНУ та держбюджетних тем “Стрес і клітинний метаболізм металів” (№ державної реєстрації 0103V0007230) та “Розробка та обґрунтування методів оцінки функціонального стану клітин за допомогою хелаторів-хромофорів” (№ державної реєстрації 0106V90083920). Дослідження також проводилися на базі приватного діагностичного центру ТОВ “Медлайф-Біо” на основі договору про співпрацю від 15 березня 2017 року № 2-С.

Тварини утримувались із дотриманням загальних принципів біоетики відповідно до міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей [9].

Після закінчення експерименту тварин умертвляли шляхом декапітації під легким наркозом.

Матеріалом для дослідження були сім'яники самців щурів та їхній еякулят у вигляді суспензії сперматозоїдів, що отримувались із каудальної частини придатку сім'яника, яку поздовжньо розтинали та вивільняли від жиру придатків сім'яника.

Для гістологічного дослідження зразки тканин сім'яних залоз фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну, піддавали дегідратації та заливали в парафін за загально-прийнятою методикою.

Готували гістологічні поперечні зрізи сім'яних залоз товщиною 10-15 мкм, забарвлювали гематоксилін-еозином та досліджували за допомогою цифрового мікроскопа Axio Imager M із програмним забезпеченням Axio Vision S (64 Rel. 4.8.3 I Zen 2011).

Під час оглядової мікроскопії визначали такі показники: кількість звивистих сім'яних каналців в одному полі зору, площу поперечного розрізу звивистого каналця та його просвіт, площу сперматогенного епітелію та його товщину; кількість клітин Сертолі в сперматогенному епітелії звивистого сім'яного каналця, ширину базального та довжину апікальної частин клітин Сертолі, площу клітин і їхніх ядер, кількість сперматогенних клітин (сперматогонії, сперматоцити і сперматиди); кількість сперматозоїдів у просвіті звивистого сім'яного каналця, площу голови і ядра ширину шийки та довжину хвостової частини сперматозоїдів.

Морфометричні заміри проводили при збільшенні 10×10, 40×10 і 100×10.

Індекс сперматогенезу обчислювали за формулою [6, 10, 11]:

$$I_s = \Sigma a / N,$$

де а – кількість шарів у кожному каналці (перший шар – сперматогонії, другий сперматоцити, третій – сперматиди, четвертий – сперматозоїди), N – кількість порахованих каналців в полях зору.

Індекс релаксації (напруги сперматогенезу) розраховували по відношенню суми усіх порахованих статевих клітин до суми клітин Сертолі [6, 10, 11].

Вплив важких металів на продуктивність сім'яників щурів оцінювали за такими показниками: загальна концентрація сперматозоїдів в еякуляті; концентрація живих сперматозоїдів в еякуляті; концентрація мертвих сперматозоїдів в еякуляті; життєздатність сперматозоїдів (% живих клітин від загальної кількості) [6, 10, 11].

Для визначення перелічених показників суміш суспензії сперматозоїдів і фізіологічного розчину (1:40) забарвлювали трипановим синім на предметному склі і досліджували за допомогою автоматичного лічильника клітин Countes TM.

Вміст хелатоутворюючих металів у сперматозоїдах визначали забарвленням мазків сперматозоїдів, зафіксованих у парах формаліну. Для виявлення вмісту цинку мазки забарвлювали дитизоном, магнію – магнезоном і міді – дитіоксамідом. Усі методики розроблені Ю. В. Єщенко та співавторами [4]. Вміст металів у клітинах оцінювали напівкількісним методом.

Статистична обробка результатів: одержані результати досліджень перевіряли на нормальність розподілу за допомогою W-тесту. Імовірність похибки першого роду $p > 0,05$. При нормальному розподіленні порівняння вибірок проводилося за допомогою T-критерію Стьюдента для незалежних вибірок. Результати наведено у вигляді $M \pm m$, n – кількість тварин у серії експериментів. Отримані дані статистично оброблені за допомогою комп'ютерної програми "STATISTICA 6.0".

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При морфологічному дослідженні визначаються зміни не тільки в паренхімі, яку ми кількісно оцінювали, але і в інтерстиції та оболонках сім'яників.

Під впливом важких металів виявлені такі зміни: білкова оболонка мала нерівномірну товщину, звивисті каналці деформувалися, та набули багатогранної форми замість овальної, вони перестали щільно прилягати один до одного, що свідчить про обезводнення тканин і втрату тургору; подібним чином деформована інтерстиція між каналцями; межа між

сперматогенним епітелієм та просвітом каналців; міоїдні клітини деформовані; клітини Сертолі зменшені в розмірах та деформовані сперматогонії зменшені, ранні та пізні сперматиди майже не відрізняються, вони деформовані, їхні ядра зміщені до центру клітини; стосовно сперматозоїдів, вони хаотично розташовані в полі зору, каналця їх головки зменшені, деформовані, у деяких полях зору можна виявити обриви хвостів та аглютинацію сперматозоїдів, у деяких сім'яних каналців сперматозоїди відсутні зовсім. Кількість клітин Лейдіга різко зменшена, розміщена поодиноці, а не групами, як у нормі.

Кількісну характеристику змін при морфологічному гістологічному дослідженні наведено в таблиці 1.

Таблиця 1 – Морфометричні показники сім'яних залоз щурів у I контрольній та II дослідній групі

№ п/п	Показник	I група	II група
1	2	3	4
1	Кількість звивистих сім'яних каналців в одному полі зору	35,01 ± 0,75	26,22 ± 0,24*
2	Площа поперечного розрізу звивистого каналця, мкм ²	462298,71 ± 1721,69	53105,82 ± 2903,27**
3	Площа просвіту каналця, мкм ²	8793,24 ± 901,03	23135,91 ± 1085,35**
4	Площа сперматогенного епітелію, мкм ²	37204,0 ± 1305,83	32009,58 ± 2497,59**
5	Товщина сперматогенного епітелію, мкм	37,17 ± 2,01	27,97 ± 1,89*
6	Кількість клітин Сертолі в сперматогенному епітелію звивистого сім'яного каналця	24,12 ± 8,98	18,97 ± 5,21**
7	Площа клітин Сертолі, мкм ²	191,24 ± 19,14	150,02 ± 14,01**
8	Ширина базальної частини клітин Сертолі, мкм	12,96 ± 1,81	12,31 ± 1,75*
9	Висота апікальної частини клітин Сертолі, мкм	14,98 ± 5,32	17,61 ± 3,01*
10	Площа ядра клітин Сертолі, мкм ²	14,97 ± 0,93	11,02 ± 1,94**
11	Кількість сперматогоніїв в сперматогенному епітелії звивистого сім'яного каналця	51,92 ± 1,57	48,59 ± 1,91**
12	Площа сперматоцита, мкм ²	4,02 ± 0,89	2,98 ± 0,73**
13	Площа ядра сперматоцита, мкм ²	3,37 ± 0,91	2,75 ± 0,54**
14	Кількість сперматид в сперматогенному епітелії звивистого сім'яного каналця	35,01 ± 1,21	28,73 ± 1,43**
15	Площа сперматиди, мкм ²	33,01 ± 0,21	28,47 ± 4,57**
16	Площа ядра сперматиди, мкм ²	3,01 ± 0,97	2,07 ± 0,63**
17	Довжина джгутика пізніх сперматид, мкм	11,01 ± 2,84	12,57 ± 2,95**

1	2	3	4
18	Товщина джгутика пізніх сперматид, мкм	3,12 ± 0,81	2,38 ± 0,91**
19	Кількість сперматозоїдів у просвіті звивистого сім'яного каналця	298,97 ± 14,03	231,12 ± 28,01**
20	Площа головки сперматозоїда, мкм ²	18,02 ± 2,73	14,96 ± 0,97**
21	Ширина шийки сперматозоїда, мкм	3,01 ± 0,49	2,53 ± 1,73*
22	Довжина хвостової частини сперматозоїда, мкм	21,01 ± 0,24	22,15 ± 1,08*
23	Площа ядра сперматозоїда, мкм ²	1,92 ± 0,75	1,25 ± 0,97**

Примітка: * – різниця достовірна щодо контролю з $p < 0,05$; ** – різниця достовірна щодо контролю з $p < 0,01$.

Після проведення морфометричних досліджень було виявлено такі зміни у сім'яниках у тварин, що піддавались впливу важких металів порівняно із контрольною групою: зменшення кількості звивистих сім'яних каналців в одному полі зору на 24,12 % ($p \leq 0,05$); збільшення площі поперечного розрізу звивистих каналців і їх просвіту відповідно на 13,81 % ($p \leq 0,001$) і 57,91 % ($p \leq 0,001$); зменшення площі сперматогенного епітелію та його товщини відповідно на 13,57 % ($p \leq 0,001$) і 22,01 % ($p \leq 0,05$); зменшення площі та ширини базальної частини клітин Сертолі відповідно на 19,12 % ($p \leq 0,001$) і 7,4 % ($p \leq 0,050$); збільшення їхньої апікальної частини на 10,49 % ($p \leq 0,05$); зменшення площі ядер клітин Сертолі на 36,35 % ($p \leq 0,001$); зменшення кількості сперматогоніїв у сперматогенному епітелії звивистого сім'яного каналців, їх площі та їхніх ядер відповідно на 6,88 % ($p \leq 0,001$), 29,61 % ($p \leq 0,001$) і 34,21 % ($p \leq 0,001$); зменшення кількості сперматоцитів, їхньої площі та їхніх ядер відповідно на 8,39 % ($p \leq 0,001$), 20,01 % ($p \leq 0,001$) і 12,23 % ($p \leq 0,001$); зменшення кількості сперматид у сперматогенному епітелії звивистого сім'яного каналця, їхньої площі та їхніх ядер відповідно на 17,32 % ($p \leq 0,001$), 21,31 % ($p \leq 0,001$) і 28,71% ($p \leq 0,001$); збільшення довжини джгутиків пізніх сперматид на 19,99 % ($p \leq 0,005$) при одночасному зменшенні його товщини на 12,28 % ($p \leq 0,05$); зменшення кількості сперматозоїдів у розрізі звивистого сім'яного каналця, площі головки сперматозоїда і його ядра, а також ширини шийки відповідно на 27,03 % ($p \leq 0,001$), 12,54 % ($p \leq 0,001$), 25,01 % ($p \leq 0,001$), 10,13 % ($p \leq 0,05$); при цьому хвостова частина сперматозоїда стала довшою на 8,07 % ($p \leq 0,05$); також відмічене зниження індексу сперматогенезу з $3,28 \pm 0,19$ до $2,84 \pm 0,26$ м.е. на 10,25 % ($p \leq 0,001$), індексу релаксації з $18,21 \pm 1,79$ до $17,21 \pm 1,15$ м.е. на 4,46% ($p \leq 0,001$), що свідчить про зниження функціональної активності сім'яників у самців щурів.

При візуальній оцінці зразків еякуляту двох груп тварин було відзначено, що у I групі колір молочно-білий, густої консистенції, а у II групі колір світліший і менш густої консистенції.

Параметри, що характеризують фертильність самців щурів, наведено в таблиці 2.

Таблиця 2 – Кількісні та якісні показники продуктивності сім'яних залоз самців щурів у двох групах

№ п/п	Показник	I група	II група
1	2	3	4
1	Загальна концентрація сперматозоїдів в еякуляті, 10^7 /мл	8,01 ± 0,54	4,02 ± 0,19**

1	2	3	4
2	Концентрація живих сперматозоїдів в еякуляті, 10^7 /мл	$7,01 \pm 0,15$	$1,4 \pm 0,2^{**}$
3	Концентрація мертвих сперматозоїдів в еякуляті, 10^7 /мл	$0,87 \pm 0,12$	$2,3 \pm 0,2^{**}$
4	Життєздатність сперматозоїдів, %	$87,91 \pm 3,79$	$36,61 \pm 2,83^{**}$

Примітка: ** – різниця достовірна щодо контролю з $p < 0,01$.

У дослідній II групі порівняно із контрольною I групою відмічене зменшення загальної концентрації сперматозоїдів в еякуляті на 50,54% ($p \leq 0,001$), концентрація живих сперматозоїдів на 82,58% ($p \leq 0,001$), а також зменшення їх життєздатності на 52,94% ($p \leq 0,001$), концентрація мертвих сперматозоїдів збільшилася на 61,08% ($p \leq 0,001$). Такі результати вказують про негативний вплив важких металів на фертильність самців щурів.

Зміни вмісту хелатоутворюючих металів (Zn, Mg, Cu) в сперматозоїдах щурів наведено в таблиці 3.

Таблиця 3 – Вміст хелатоутворюючих металів Zn, Mg, Cu в у сперматозоїдах у двох групах

№ п/п	Інтенсивність забарвлення, у. о.	I група	II група
1	Zn (дитизон)	$1,37 \pm 0,12$	$0,96 \pm 0,09^{**}$
2	Mg (магнезон)	$1,09 \pm 0,07$	$0,78 \pm 0,03^{**}$
3	Cu (купферон)	$0,47 \pm 0,03$	$0,84 \pm 0,05^*$

Примітка: * – різниця достовірна щодо контролю з $p < 0,05$; ** – різниця достовірна щодо контролю з $p < 0,01$.

Вплив важких металів змінював нормальне співвідношення хелатоутворюючих металів Zn, Mg, Cu в сперматозоїдах, знижував вміст Zn, Mg та підвищував вміст Cu, ця зміна порушує баланс металів у металовмісних ферментах, що своєю чергою негативно відображається на процесі сперматогенезу, та порушує процес сперматогенезу та знижує фертильність самців щурів [12].

Перспективи подальших досліджень: моделювання комплексної дії стресових чинників на чоловічу фертильність, як у тварин, так і у людини.

ВИСНОВКИ

1. Важкі метали негативно впливають на морфофункціональний стан гонад самців щурів, спричинюючи деформацію паренхіми та строми сім'яників, та призводить до порушення сперматогенезу.
2. Вплив важких металів на організм щурів спричиняє зміну сперматозоїдів у вигляді зміни форми головки та її зменшення, загального зменшення шийки та збільшення хвостової частини сперматозоїда, що значно порушує функцію фертильності.
3. Індекс сперматогенезу та індекс релаксації під впливом важких металів знижуються, що спричинює зниження функціональної активності сім'яників щурів.
4. Продуктивність сім'яних залоз знижується за дії важких металів, що проявляється у зменшенні концентрації сперматозоїдів у еякуляті, а також знижує їхню життєздатність.
5. Виявлено негативний вплив важких металів на співвідношення вмісту хелатоутворюючих металів (Zn, Mg, Cu), вміст Zn, Mg знижується а вміст Cu підвищується, що однозначно порушує процес сперматогенезу, що в свою чергу призводить до зниження функції фертильності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Keel B. A. Within- and between- subject variation in semen parameters in infertile men and normal semen donors. *Fertil. Steril.*, 2006. 128 p.
2. Within- subject variation of seminal parameters in men with infertile marriages / Francavillia F. et all. *Int. J. Androl.* 2007. Vol. 30. 174 p.
3. Influence of analytical and biological variation on the clinical interpretation of seminal parameters / Castilla J. A. et all. *Hum. Reprod.* 2006. 847 p.
4. Zalupus R. K., Koropatnich J. Cellular and molecular biology of metal. New York: CRC Press, 2010. 442 p.
5. Єщенко Ю. В. Стрес і метаболізм металів. Запоріжжя: ЗНУ, 2010. 268 с.
6. Jewuier A. M. Semen analysis: a new manual and its application to the understanding of semen and its pathology. *Asian J. Andrology.* 2010. Vol. 12. 11 p.
7. Tudor R., Zalewski P., Rathaike R. Zinc in health and chronic disease. *J Nutr. Health Aging*, 2005. Vol. 1. P. 31.
8. The evaluation of morphological characteristics of human spermatozoa according to stricter criteria / Menkveld R. et all. *Human Reprod.* 1990. 586 p.
9. Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей. Страсбург, від 18 березня 1986 р.: відповідає офіц. тексту. Київ: Збірка договорів Ради Європи: Парламентське видавництво, 2000. URL: http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/994_137.
10. Yunagimachi R., Mastroianni G., Biggers J. D. Fertilization and embryonic development in vitro. New York: Plenum press, 1981. 81 p.
11. Thomas T. Chemical laboratory diagnosis. Frankfurt: Verlagsgesellschaft, 1998. 172 p.
12. Taravati A., Tohidi F. Association between seminal plasma zinc level and astenozoospermia: a meta-analysis study. *Andrologia*, 2015. DOI: 10.1111/and.12494.

REFERENCES

1. Keel B. A. Within- and between- subject variation in semen parameters in infertile men and normal semen donors. *Fertil. Steril.*, 2006. 128 p.
2. Within- subject variation of seminal parameters in men with infertile marriages / Francavillia F. et all. *Int. J. Androl.*, 2007. Vol. 30. 174 p.
3. Influence of analytical and biological variation on the clinical interpretation of seminal parameters / Castilla J. A. et all. *Hum. Reprod.*, 2006. 847 p.
4. Zalupus R. K., Koropatnich J. Cellular and molecular biology of metal. New York: CRC Press, 2010. 442 p.
5. Cshhenko Ju. V. Stres i metabolizm metaliv. Zaporizhzhja: ZNU, 2010. 268 s.
6. Jewuier A. M. Semen analysis: a new manual and its application to the understanding of semen and its pathology. *Asian J. Andrology*, 2010. Vol. 12. 11 p
7. Tudor R., Zalewski P., Rathaike R. Zinc in health and chronic disease. *J Nutr. Health Aging*, 2005. Vol. 1. P. 31
8. The evaluation of morphological characteristics of human spermatozoa according to stricter criteria / Menkveld R. et all. *Human Reprod.*, 1990. 586 p.
9. Yevropejs'ka konvencija pro zahist hrebetnih tvarin, shho vikoristovujut'sja dlja doslidnih ta inshih naukovih cilej. Strasburg, vid 18 bereznja 1986 r.: vidpovidae ofic. tekstu. Kiyiv: Zbirka dogovoriv Radi Yevropi: Parlaments'ke vidavnictvo, 2000. URL: http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/994_137.
10. Yunagimachi R., Mastroianni G., Biggers J. D. Fertilization and embryonic development in vitro. New York: Plenum press, 1981. 81 p.
11. Thomas T. Chemical laboratory diagnosis. Frankfurt: Verlagsgesellschaft, 1998. 172 p.
12. Taravati A., Tohidi F. Association between seminal plasma zinc level and astenozoospermia: a meta-analysis study. *Andrologia*, 2015. DOI: 10.1111/and.12494.

ОСОБЛИВОСТІ РЕАКЦІЇ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ СТУДЕНТІВ ІЗ РІЗНИМ ТИПОМ САМОРЕГУЛЯЦІЇ КРОВООБІГУ

Задорожня В. Ю., Гавриленко О. Ю.

*Запорізький національний університет
69600, Україна, Запоріжжя, вул. Жуковського, 66*

zadorovic@gmail.com

За результатами проведеного дослідження встановлено, що серед дівчат IV курсу переважали особи (43 %), що мали серцевий тип саморегуляції кровообігу (ТСК). Найменшу чисельну групу склали дівчата (20 %) з судинним ТСК. Група осіб зі змішаним ТСК займала проміжне положення (37 %) між групами із серцевим та судинним ТСК. Аналіз гемо- та кардіодинамічних показників виявив певні відмінності в дівчат із різним ТСК. За результатами аналізу середньогрупових показників коефіцієнта економічності кровообігу (КЕК) встановлено, що дівчата IV курсу із серцевим ТСК мали підвищені показники. Показники КЕК у них були на 13,43 % вищими за верхню межу норми та на 13,38 % ($p < 0,05$) вище порівняно з групою зі змішаним ТСК, що свідчить про зниження резервних можливостей серцево-судинної системи та вказує на втому й певні труднощі в роботі серцево-судинної системи. У дівчат із судинним ТСК середньогруповий показник КЕК був мінімальний, нижчим за нижню межу норми на 3,12 %, що може свідчити про зростання економічності роботи серцево-судинної системи організму та певну ефективність кровообігу.

Ключові слова: студенти, частота серцевих скорочень, артеріальний тиск, систолічний об'єм крові, ударний об'єм крові, коефіцієнт економічності кровообігу, тип саморегуляції кровообігу.

Задорожня В. Ю., Гавриленко О. Ю. ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ СТУДЕНТОВ С РАЗНЫМ ТИПОМ САМОРЕГУЛЯЦИИ КРОВООБРАЩЕНИЯ / Запорожский национальный университет, 69600, Украина, Запорожье, ул. Жуковского, 66

По результатам проведенного исследования определено, что среди девушек IV курса преобладали лица (43 %), имеющие сердечный тип саморегуляции кровообращения (ТСК). Численность наименьшую группу составили девушки (20 %) с сосудистым ТСК. Группа лиц со смешанным ТСК занимала промежуточное положение (37 %) между группами из сердечным и сосудистым ТСК. Анализ гемо- и кардиодинамических показателей выявил определенные отличия у девушек с разным ТСК. По результатам анализа среднегрупповых показателей коэффициента экономичности кровообращения (КЭК) установлено, что девушки IV курса с сердечным ТСК имели повышенные показатели. Значения КЭК в них были на 13,43 % выше верхней границы нормы и выше на 13,38 % ($p < 0,05$) по сравнению с группой со смешанным ТСК, что свидетельствует о снижении резервных возможностей сердечно-сосудистой системы и указывает на усталость и определенные трудности в работе сердечно-сосудистой системы. У девушек с сосудистым ТСК среднегрупповой показатель КЭК был минимальным, ниже нижней границы нормы на 3,12 %, что может свидетельствовать об увеличении экономичности работы сердечно-сосудистой системы организма и определенной эффективности кровообращения.

Ключевые слова: студенты, частота сердечных сокращений, артериальное давление, систолический объем крови, ударный объем крови, коэффициент экономичности кровообращения, тип саморегуляции кровообращения.

Zadorozhnyia V. Yu., Gavrilenko O. Yu. CARDIOVASCULAR SYSTEM REACTION FEATURES OF STUDENTS WITH DIFFERENT TYPE OF BLOOD CIRCULATION AUTOREGULATION / Zaporizhzhya national university; 69600, Ukraine, Zaporizhzhya, Zhukovsky str., 66

The study aimed to determine peculiarities of cardiovascular system reaction in students with different type of blood circulation autoregulation.

The study took place at the physiology, immunology and biochemistry with a course in civil defence and medicine department of the biological faculty in Zaporizhzhya national university, Zaporizhzhya. The participating Biological faculty students were examined in September/ October 2016 (2016-2017 academic year).

The total number of the examined female students was 30 students aged 19 to 21. The examination took place in the morning before the lectures time. All surveyed persons had no chronic diseases in anamnesis, or acute diseases/other bad health states during the tests.

Heart rate and arterial pressure were measured in all examined persons. The type of blood circulation autoregulation (TBCA) was defined in everyone surveyed on the gathered data basis.

Il surveyed persons were divided into 3 groups according to the TBCA. The vascular TBCA group was presented by 6 students (middle age $20,33 \pm 0,21$). The heart TBCA group included 13 students (middle age $20,46 \pm 0,18$), and the mixed TBCA group consisted of 11 students (middle age $20,27 \pm 0,14$). Anthropometric data and Quetelet index (QI) were defined in members of each group. To evaluate the degree of regulatory mechanisms tension primary indices, namely the arterial blood pressure (systolic and diastolic) and heart rate

(HR) were measured. Further cardiovascular system indices (pulse arterial pressure, systolic blood volume, cardiac minute output, blood circulation economisation coefficient) were calculated from the measured indices. All indices were calculated using standard techniques.

The obtained results were processed using variation statistics methods in "Excel" with Student t-test employed for small samples. The minimum statistical significance was at $p < 0,05$.

Based on the conducted research results we established that among year four females heart TBCA (43 %) prevailed. Vascular TBCA (20 %) females were the smallest group. Females with mixed TBCA occupied intermediate position (37 %) between groups with heart and vascular TBCA.

Individual analysis of the QI estimate index has shown that among year four students with different TBCA persons with normal weight prevail: in the group of persons with vascular TBCA they constituted 83,3 %, in the group of students with heart TBCA – 76,93 %, and in group with mixed TBCA – 81,82 %. Among year four students with different blood circulation autoregulation types persons with abnormally low weight constituted 15,38-18,8 % in each group. Overweight students were present only in a heart TBCA group totalling 7,69 %.

It has been established that the mean group HR indices in year four students with mixed and vascular TBCA were within the norm, and in students with heart TBCA HR was 2,61 % above the norm. Average HR values in females with heart TBCA were significantly above 9,14 % ($p < 0,05$) those in students with mixed TBCA, and exceeded by 23,73 % ($p < 0,001$) the indices of heart reduction in females with vascular TBCA. The highest mean group ATd indices were observed in students with vascular TBCA. These were higher than in students with heart TBCA by 11,47 % ($p < 0,01$), and 6,21 % above those in students with mixed TBCA, but these distinctions were not statistically significant. The highest systolic blood volume indices were observed in students with heart TBCA: these were 14,12 % ($p < 0,01$) higher than in students with vascular TBCA and 4,81 % higher as compared to the mixed TBCA group. The lowest cardiac minute output indices were observed in a group of students with vascular TBCA: these were 33,86 % ($p < 0,001$) lower than cardiac minute output indices in the heart TBCA group. Cardiac minute output indices in females with mixed TBCA were 23,15 % ($p < 0,001$) higher as compared to the vascular TBCA group.

The largest percent of students which had the investigated indices within their age norm were in the mixed TBCA group. In the heart TBCA group students with elevated HR (61,54 %) and APp (53,85 %) indices were prevalent. Systolic blood volume indices below the norm were prevalent in the vascular TBCA group (83,33 %). 50 % of students with vascular TBCA had cardiac minute output indices within their age norm, while in the other 50 % cardiac minute output was lower than the norm by 27,98 %.

Analysis of the mean group blood circulation economisation coefficient indices demonstrated that year four with heart TBCA had these indices increased. Their blood circulation economisation coefficient values were 13,43 % above norm, and 13,38 % ($p < 0,05$) above those in the mixed TBCA group. This indicates a decrease in this groups cardiovascular system functional capacity and points at possible cardiovascular weariness and functional shortfalls. Mean group blood circulation economisation coefficient indices in females with vascular TBCA were at the minimum and below the norm by 3,12 % which could indicate increased cardiovascular system and blood circulation efficiency.

Key words: students, heart rate, arterial pressure, systolic blood volume, stroke volume, blood circulation economization coefficient, type of blood circulation autoregulation.

ВСТУП

Відповідно до теорії Р. М. Баєвського, система кровообігу є інтегративним показником функціонального стану організму і відіграє провідну роль у забезпеченні процесів адаптації [1] до екстремальних умов, а також бере участь у підтримці гомеостазу організму [2, 3]. Рівень функціонування серцево-судинної системи є одним з головних критеріїв оцінки адаптивно-приспосувальних можливостей організму до умов зовнішнього і внутрішнього середовища [4].

Приспосування кровообігу в окремих органах і в організмі взагалі до поточних умов життєдіяльності відбувається шляхом його регуляції [5]. Загальна регуляція кровообігу спрямована на збереження нормального рівня артеріального тиску в стані спокою, а під час активної діяльності організму сприяє переходу його на новий, більш оптимальний до відповідних умов рівень [6].

Відомо, що важливим показником функціонального стану серцево-судинної системи є тип саморегуляції кровообігу (ТСК). Належність людини до того або іншого типу регуляції кровообігу визначається співвідношенням серцевого й судинного компонентів підтримки артеріального тиску. Встановлено, що в нормі існує 3 типи ТСК: серцевий, судинний і

змішаний (серцево-судинний). Для кожного з них характерне певне співвідношення серцевого і судинного компонентів центральної гемодинаміки. Доведено, що найбільш оптимальним є змішаний (серцево-судинний) тип саморегуляції. При серцевому типі регуляція здійснюється за рахунок посилення роботи міокарда. Найменш ефективний тип саморегуляції – судинний, при якому регуляція здійснюється за рахунок підвищення тону судин на тлі виснаженої функціональної здатності серця [7].

У доступній нам літературі широко висвітлені питання, пов'язані з вивченням показників фізичного розвитку і функціонального стану серцево-судинної системи в дітей та школярів [8-10], студентів різних ВНЗ [11-13] та осіб зрілого віку [14-16] із різними типами саморегуляції кровообігу.

Студентський вік в онтогенетичному аспекті представляє період, коли закінчується біологічне дозрівання людини, й усі морфофункціональні показники досягають своїх дефінітивних (остаточних) розмірів. Для цього етапу характерне відпрацьовування взаємодії різних ланок фізіологічних систем і взаємини органів і систем [17]. Адаптація організму до навчальної діяльності являє собою складний тривалий процес, тривалість якого різні вчені визначають по-різному [18]. Так, ТСК є важливим показником функціонального стану серцево-судинної системи, його визначення дає можливість оцінювати рівень напруги в регуляції цієї системи [7].

Мета дослідження полягала у визначенні особливостей реакції серцево-судинної системи студентів із різним типом саморегуляції кровообігу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження проводилися на базі кафедри фізіології, імунології і біохімії з курсом цивільного захисту та медицини, біологічного факультету, Запорізького національного університету, м. Запоріжжя. Обстеження студентів біологічного факультету було проведено у вересні-жовтні 2016 року (2016-2017 навчальний рік).

Усього обстежено 30 студентів жіночої статі віком від 19 до 21 року. Вимірювання показників серцево-судинної системи проводили перед початком занять уранці. Усі дівчата в анамнезі не мали хронічних захворювань, під час обстеження гострі захворювання або погане самопочуття були відсутні.

Для визначення типу саморегуляції кровообігу (ТСК) та оцінки ступеня напруження регуляторних механізмів вимірювали первинні показники: артеріальний тиск (АТс, АТд) та пульс (ЧСС). На підставі отриманих даних визначали тип саморегуляції кровообігу (ТСК) в кожній студентки окремо. Для визначення типу саморегуляції кровообігу використовували формулу Н. І. Аринчина [19]. Так, якщо значення ТСК коливалися в межах 90 до 110 ум.од., у осіб визначали змішаний тип кровообігу, якщо індекс ТСК перевищував 110 ум.од. – тип саморегуляції кровообігу був судинним, менше 90 ум.од. – серцевий.

За типом саморегуляції кровообігу усіх дівчат розподілили на 3 групи. Група осіб із судинним ТСК була представлена 6 студентами (середній вік $20,33 \pm 0,21$). До групи із серцевим ТСК увійшли 13 студентів (середній вік $20,46 \pm 0,18$), та до групи зі змішаним ТСК – 11 студентів (середній вік $20,27 \pm 0,14$). У осіб кожної групи були визначені антропометричні дані та індекс Кетле (ІК). На підставі виміряних первинних даних були розраховані показники серцево-судинної системи: пульсовий тиск (АТп), систолічний об'єм крові (СОК), хвилинний об'єм крові (ХОК), коефіцієнт економичності кровообігу (КЕК) за стандартними методиками.

Результати проведених експериментів оброблені методами варіаційної статистики з програмним забезпеченням "Excel". Достовірність результатів оцінювалася за критерієм Стьюдента для малих вибірок. Мінімальна достовірність характеризувалася $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами проведеного обстеження студенток IV курсу були виявлені особи з трьома ТСК, але їх співвідношення мали певні особливості (рис. 1).

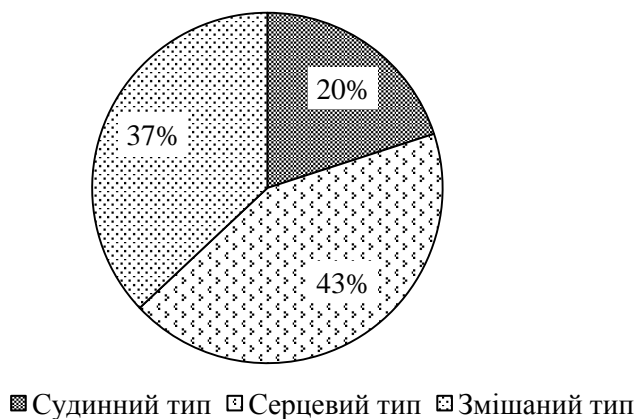


Рис. 1. Співвідношення типів саморегуляції кровообігу серед студенток IV курсу

Серед дівчат IV курсу переважали особи (43 %), що мали серцевий ТСК. Найменшу чисельну групу склали дівчата (20 %) з судинним ТСК, їх було на 23 % менше ніж осіб із серцевим ТСК. Група осіб зі змішаним ТСК займала проміжне положення між групами із серцевим та судинним ТСК. Так, до групи осіб зі змішаним ТСК увійшли 37 % дівчат IV курсу, що на 17 % більше ніж осіб з судинним ТСК та на 6 % менше порівняно з групою з серцевим ТСК.

Відомо, що тип саморегуляції кровообігу відображає фенотипічні особливості організму. Для кожного з ТСК характерне певне співвідношення серцевого і судинного компонентів центральної гемодинаміки. При серцевому ТСК оптимальний артеріальний тиск підтримується переважно роботою міокарда, а при судинному – тонусом судин. В осіб зі змішаним ТСК система саморегуляції найбільш збалансована. Зміна регуляції кровообігу в бік переважання судинного компонента свідчить про її економізацію, підвищення функціональних резервів. Тому найбільш оптимальним вважається змішаний (серцево-судинний) тип саморегуляції. Найменш ефективним вважається судинний ТСК, при якому регуляторна дія здійснюється завдяки підвищенню тонуусу судин на тлі виснаженої функціональної здатності серця [7].

Аналіз середньогрупових антропометричних показників дівчат IV курсу залежно від їх ТСК не виявив достовірних відмінностей за показниками росту, ваги та ІК (табл. 1). Але усереднені показники індексу Кетле дівчат з урахуванням ТСК виявили нормальну вагу тіла осіб трьох груп.

Таблиця 1 – Антропометричні дані студентів IV курсу залежно від типу саморегуляції кровообігу

Показники	Судинний тип (n = 6)	Серцевий тип (n = 13)	Змішаний тип (n = 11)
Зріст, см	164,8 ± 2,20	170,6 ± 2,7	167,1 ± 1,5
Вага, кг	54,5 ± 2,47	60,0 ± 3,01	56,2 ± 2,06
ІК, ум.од	20,06 ± 0,80	20,5 ± 0,74	20,04 ± 0,64

Отримані середні значення антропометричних показників не змогли повною мірою відбити наявність відмінностей морфологічного статусу дівчат залежно від їхнього типу саморегуляції кровообігу. Тому був проведений аналіз індивідуальних показників, тобто проаналізовано відсоткове співвідношення індивідуальних значень ІК у студенток IV курсу залежно від типу саморегуляції кровообігу (рис. 2). За літературними даними [20] відомо, що величина індексу маси тіла (ІК) добре відбиває запаси жиру в організмі, і може вчасно сигналізувати і про його надлишок і про нестачу, що своєю чергою може бути небезпечним чинником розвитку ускладнень та ризиком виникнення низки захворювань.

Отже, індивідуальний аналіз розрахункового показника росту-вагового індексу Кетле показав, що серед студенток IV курсу із різними ТСК переважають особи з нормальною вагою (рис. 2): у групі осіб із судинним ТСК вони склали 83,3 %, у групі дівчат із серцевим ТСК – 76,93 %, та в групі зі змішаним ТСК – 81,82 %.

Особи з надлишком ваги були виявлені тільки в групі з серцевим ТСК – 7,69 %. У групі дівчат із судинним та змішаним ТСК осіб із надлишком ваги не виявлено (рис. 2).

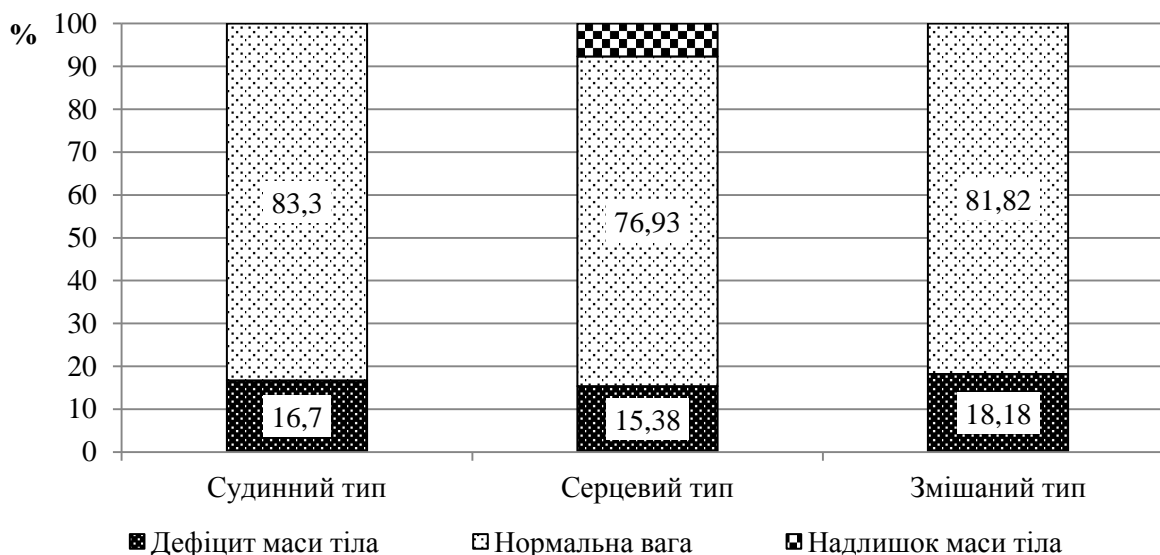


Рис. 2. Відсоткове співвідношення індексу маси тіла студенток IV курсу залежно від типу саморегуляції кровообігу.

Статистика свідчить про те, що надмірна вага практично завжди призводить до розвитку цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, інсульту, дискінезій жовчного міхура, жовчнокам'яної хвороби, хронічного холециститу, безпліддя, остеохондрозу хребта і обмінно-дистрофічних поліартритів, деяких видів раку тощо. Поширення надлишкової ваги і ожиріння серед студентів є загрозою виникнення супутніх тяжких захворювань та наступної інвалідизації пацієнтів молодого віку [21].

Серед дівчат IV курсу із різними типами саморегуляції кровообігу виявлені особи (15,38-18,8 %) з нестачею ваги в кожній групі (рис. 2). Необхідно враховувати, що значний дефіцит маси тіла – це основна передумова розвитку дистрофії. Як правило, головною причиною активного розвитку дистрофії є постійне недоїдання (аліментарна дистрофія), що, можливо, є провідною причиною низької ваги в дівчат цього віку. Нераціональне харчування може мати і змушений і навмисний характер. Стрімке бажання “тримати форму на відповідному рівні” найчастіше призводить до зовсім невинуватеної відмови від приймання їжі в необхідних корисних для організму обсягах. Наслідком цього стану є порушення в процесах метаболізму, що в подальшому відбивається в стрімкому зниженні працездатності та інших розладах здоров'я [22].

Статистичний аналіз результатів оцінки функціональних можливостей серцево-судинної системи організму студенток IV курсу залежно від типу саморегуляції кровообігу наведений в таблиці 2.

Таблиця 2 – Середньогрупові показники гемо- та кардіодинаміки студенток IV курсу залежно від типу саморегуляції кровообігу.

Показники	Судинний ТСК (n = 6)	Серцевий ТСК (n = 13)	Змішаний ТСК (n = 11)
1	2	3	4
ЧСС, уд/хв.	63,5 ± 4,57*	83,23 ± 2,61 ^{\$\$\$}	75,64 ± 2,57 [#]
АТс, мм.рт.ст.	113,2 ± 3,46	112,46 ± 3,28	113,5 ± 2,05

Продовження таблиці 2

1	2	3	4
АТд, мм.рт.ст.	78,8 ± 1,83	70,69 ± 2,35 ^{\$\$}	73,91 ± 2,25
АТп, мм.рт.ст.	37,67 ± 1,76	41 ± 1,59	38,50 ± 2,48
СОК, мл	52,17 ± 2,23	60,75 ± 1,45 ^{\$}	57,83 ± 2,35
ХОК, л/хв	3,32 ± 0,28	5,02 ± 0,76 ^{\$\$\$}	4,32 ± 0,1 ^{###}

Примітки: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ при порівнянні показників осіб із судинним та змішаним ТСК;

– $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$ при порівнянні показників осіб із серцевим та змішаними ТСК;

^{\$} – $p < 0,05$; ^{\$\$} – $p < 0,01$ при порівнянні показників осіб із судинним та серцевими ТСК.

Середньогрупові показники ЧСС у студенток IV курсу із змішаним та судинними ТСК були в межах норми, а в дівчат із серцевим типом саморегуляції кровообігу ЧСС – на 2,61 % була вищою за верхню межу норми. Статистично вірогідна різниця за показниками ЧСС встановлена між трьома групами. Так, середні значення ЧСС у дівчат із серцевим ТСК на 9,14 % ($p < 0,05$) вірогідно вище ніж в осіб зі змішаним ТСК, та на 23,73 % ($p < 0,001$) перевищує показники серцевих скорочень дівчат із судинним ТСК. У студенток із судинним ТСК частота серцевих скорочень на 16,05 % ($p < 0,05$) нижче ніж в осіб зі змішаним ТСК.

За результатами проведеного статистичного аналізу за показниками АТ_с та АТ_п серед груп студенток IV курсу із різним ТСК були в межах вікової норми та статистично значимих відмінностей між ними не виявлено.

Статистично значущу різницю виявлено за показником АТд серед груп студенток із різним типом ТСК. Відомо, що висота АТд в основному визначається ступенем прохідності передкапілярів, частотою серцевих скорочень і ступенем еластичності кровоносних судин. АТд тим вищий, чим більший опір передкапілярів, та чим нижчий еластичний опір великих судин і чим більша ЧСС [23].

Найвищі середньогрупові показники АТд були визначені в осіб із судинним ТСК, що на 11,47 % ($p < 0,01$) вище ніж в осіб із серцевим ТСК та на 6,21 % вище ніж у дівчат зі змішаним ТСК, але ця різниця статистично не вірогідна.

Аналіз отриманих середньогрупових даних за показниками СОК показав статистично вірогідну різницю між особами з серцевим та судинним ТСК. Відомо, що СОК відбиває кількість крові, яка викидається шлуночками серця за одну систолу. Величина цього показника залежить від сили серцевих скорочень і збільшується при фізичних навантаженнях. Найбільші показники СОК мали дівчата з серцевим ТСК, що на 14,12 % ($p < 0,01$) більше ніж в осіб із судинним ТСК та на 4,81 % вище порівняно з особами зі змішаним ТСК. Статистично вірогідної різниці між особами з судинним та змішаним ТСК за показниками СОК виявлено не було, але в цих групах СОК був меншим за вікову норму.

Показник, який чутливо реагує на зміни в організмі, чим би вони не викликалися, і є найважливішим параметром пристосувальних реакцій – хвилинний об'єм крові (ХОК). Величина ХОК залежить, перш за все, від потреби організму в кисні і поживних речовинах і, зрештою, від рівня метаболізму в тканинах [24]. Відомо, що показники СОК і ХОК, є інтегративними показниками поточного функціонального стану організму, відображають скоротливу функцію міокарда і адаптивні можливості системи кровообігу загалом [13].

Розраховані середньогрупові показники ХОК у студенток IV курсу залежно від їх ТСК знаходилися в межах вікової норми. Статистичний аналіз показників ХОК виявив вірогідні відмінності між групами дівчат. Так, найменші показники ХОК спостерігалися в групі осіб із судинним ТСК, що на 33,86 % ($p < 0,001$) нижче за показники ХОК у осіб із серцевим ТСК. У дівчат зі змішаним ТСК показники ХОК були вищими на 23,15 % ($p < 0,001$) порівняно з групою із судинним ТСК. Статистично вірогідної різниці між показниками ХОК в осіб із змішаним та серцевим ТСК не виявлено.

Отже, відомо, що взагалі приріст ХОК на фоні підвищення ЧСС, як це ми спостерігали в осіб із серцевим ТСК, є менш економічним. У цьому випадку збільшення ЧСС можна вважати важливим адаптаційним механізмом збільшення ХОК у відповідь на підвищені навчальні навантаження в університеті та реакцією організму на інші негативні чинники, які впливають на серцево-судинну діяльність. Індивідуальний аналіз функціональних показників серцево-судинної системи виявив відсоткову неоднорідність груп відносно норми (табл. 3).

Таблиця 3 – Показники індивідуального аналізу гемо- та кардіодинаміки студенток ІV курсу залежно від типу саморегуляції кровообігу.

Показники		Судинний ТСК (n = 6)		Серцевий ТСК (n = 13)		Змішаний ТСК (n = 11)	
		%	X ± m _x	%	X ± m _x	%	X ± m _x
ЧСС, уд/хв.	↑ норми	-	-	61,54	89 ± 1,93	27,27	87,0 ± 1,0
	норма	66,67	70,0 ± 0,82	38,46	74 ± 2,9	72,73	71,38 ± 1,83
	↓ норми	33,33	50,5 ± 7,5	-	-	-	-
АТс, мм.рт.ст.	↑ норми	-	-	-	-	-	-
	норма	83,33	115,8 ± 2,67	84,62	116,55 ± 2,12	100	113,5 ± 2,05
	↓ норми	16,67	100 ± 0	15,38	90 ± 0	-	-
АТд, мм.рт.ст.	↑ норми	16,67	83,0 ± 0	-	-	9,09	90 ± 0
	норма	83,33	78,0 ± 2,0	100	70,69 ± 2,35	90,91	72,3 ± 1,75
	↓ норми	-	-	-	-	-	-
АТп, мм.рт.ст.	↑ норми	-	-	53,85	46,14 ± 1,03	27,27	50,0 ± 2,87
	норма	66,67	39,0 ± 1,35	30,77	40 ± 0	72,73	35,63 ± 1,75
	↓ норми	33,33	25,0 ± 5,0	15,38	30 ± 0	-	-
СОК, мл	↑ норми	-	-	-	-	-	-
	норма	16,67	60,47 ± 0	69,23	63,24 ± 1,39	72,73	61,71 ± 1,6
	↓ норми	83,33	50,47 ± 1,82	30,77	55,14 ± 0,79	27,27	47,47 ± 1,9
ХОК, л/хв	↑ норми	-	-	-	-	-	-
	норма	50	3,86 ± 0,14	100	5,02 ± 0,76	100	4,32 ± 0,1
	↓ норми	50	2,78 ± 0,33	-	-	-	-

Найбільший відсоток осіб, що мали досліджувані показники у межах вікової норми, були в групі зі змішаним ТСК. У групі із серцевим ТСК встановлені особи 61,54 % та 53,85 %, що мали підвищені показники ЧСС та АТп відповідно. У групі із судинним ТСК виявлено значний відсоток дівчат 83,33 %, що мали показники СОК, нижчі від норми.

За аналізом показників ХОК встановлено, що 50 % осіб із судинним ТСК мали їх в межах вікової норми, а в решти 50 % ХОК був знижений на 27,98 % порівняно з нормою. Отже, в осіб із судинним ТСК оптимальні значення артеріального тиску підтримуються за рахунок більш високого тону судин на тлі зменшеного СОК та зниженого ХОК.

У осіб із серцевим ТСК у стані спокою оптимальні показники гемо- та кардіодинаміки підтримуються за рахунок підвищення ЧСС та АТп. У дівчат із змішаним ТСК регуляцію системи кровообігу можна вважати найбільш збалансованою.

Важливим комплексним показником стану серцево-судинної системи є коефіцієнт економізації кровообігу (КЕК). Відомо, що КЕК характеризує витрати організму на пересування крові в судинному руслі та свідчить про досконалість механізмів адаптації системи кровообігу до навантажень, тобто виявляє функціональні резерви організму і його

загальну фізичну працездатність. Аналіз показників КЕК досить наочно показує стан адаптаційних механізмів економічності системи кровообігу в обстежених.

За результатами аналізу середньогрупових показників КЕК встановлено, що дівчата IV курсу із серцевим ТСК мали підвищені показники (табл. 4). Так, КЕК у дівчат із серцевим ТСК був вищим на 13,43 % за верхню межу норми та на 13,38 % ($p < 0,05$) порівняно з групою зі змішаним ТСК. У дівчат із судинним ТСК середньогруповий показник КЕК був мінімальний, нижчим за нижню межу норми на 3,12 %.

Проведений індивідуальний аналіз показників КЕК у дівчат IV курсу з різними типами саморегуляції кровообігу виявив групову неоднорідність у відсотковому складі осіб відносно до норми КЕК. Найбільший відсоток осіб (54,54 %), які мали показник КЕК в межах норми, було виявлено у групі із змішаним ТСК, але третина осіб цієї групи мали підвищені показники КЕК.

У групі дівчат із судинним ТСК досліджуваний показник, у межах норми, був визначений лише в 33,33 % осіб, а в решті дівчат спостерігалось оптимальне зниження КЕК на 25,4 % нижче норми, що може свідчити про зростання економічності роботи серцево-судинної системи організму та певну ефективність кровообігу.

Таблиця 4 – Показники КЕК (ум.од.) дівчат IV курсу з різними типами саморегуляції кровообігу

ТСК	$X \pm m_x$	%	Відношення до норми
Судинний ТСК (n = 6)	2422,0 ± 245,3	-	↑ норми
		2836,0 ± 116,0	норма
		1865,0 ± 302,23	↓ норми
Серцевий ТСК (n = 13)	3403,0 ± 154,67	3743,0 ± 106,53	↑ норми
		2838,0 ± 0	норма
		2415,0 ± 15,0	↓ норми
Змішаний ТСК (n = 11)	2947,73 ± 138,61*	3446,3 ± 175,16	↑ норми
		2698,3 ± 65,85	норма
		2450,0 ± 0	↓ норми

Примітки: * – $p < 0,05$ при порівнянні показників осіб із серцевим та змішаним ТСК.

Великий відсоток (76,92 %) дівчат із серцевим ТСК мали показники КЕК вищі за фізіологічну “норму”, що відображає зниження резервних можливостей серцево-судинної системи, характеризує напругу адаптаційних механізмів, що відповідають за економічність роботи системи кровообігу та вказує на втому й певні труднощі у роботі серцево-судинної системи.

Перспективи подальших досліджень полягають в оцінці вегетативного статусу та адаптаційного потенціалу осіб із різними типами ТСК.

ВИСНОВКИ

1. За результатами проведеного дослідження встановлено, що серед дівчат IV курсу переважали особи (43 %), що мали серцевий ТСК. Найменшу чисельну групу склали дівчата (20 %) з судинним ТСК, їх було на 23 % менше ніж осіб з серцевим ТСК. Група осіб зі змішаним ТСК займала проміжне положення (37 %) між групами із серцевим та судинним ТСК.
2. Індивідуальний аналіз розрахункового показника росто-вагового індексу Кетле показав, що серед студенток IV курсу із різними ТСК переважають особи з нормальною вагою: у групі осіб із судинним ТСК вони склали 83,3 %, у групі дівчат з серцевим ТСК – 76,93 %, та у групі зі змішаним ТСК – 81,82 %. Серед дівчат IV курсу із різними типами саморегуляції кровообігу виявлені особи (15,38-18,8 %) з нестачею ваги в кожній групі. Особи з надлишком ваги були виявлені тільки в групі з серцевим ТСК – 7,69 %.

3. Встановлено, що середньогрупові показники ЧСС у студенток IV курсу із змішаним та судинним ТСК у межах норми, а в дівчат із серцевим типом саморегуляції кровообігу ЧСС на 2,61 % була вищою за верхню межу норми. Так, середні значення ЧСС у дівчат із серцевим ТСК на 9,14 % ($p < 0,05$) вірогідно вищі ніж в осіб зі змішаним ТСК, та на 23,73 % ($p < 0,001$) перевищує показники серцевих скорочень дівчат із судинним ТСК. Найвищі середньогрупові показники АТд були визначені в осіб із судинним ТСК, що на 11,47 % ($p < 0,01$) вище ніж в осіб із серцевим ТСК. Найбільші показники СОК мали дівчата з серцевим ТСК, що на 14,12 % ($p < 0,01$) більше ніж в осіб із судинним ТСК та на 4,81 % вище порівняно з особами зі змішаним ТСК. Так, найменші показники ХОК спостерігалися в групі осіб із судинним ТСК, що на 33,86 % ($p < 0,001$) нижче за показники ХОК в осіб з серцевим ТСК. У дівчат зі змішаним ТСК показники ХОК були вищими на 23,15 % ($p < 0,001$) порівняно з групою із судинним ТСК.
4. Найбільший відсоток осіб, що мали досліджувані показники в межах вікової норми, були в групі зі змішаним ТСК. У групі із серцевим ТСК виявлені особи 61,54 % та 53,85 %, що мали підвищені показники ЧСС та АТп відповідно. У групі з судинним ТСК значний відсоток дівчат (83,33 %) мали показники СОК нижчі за норму. За аналізом показників ХОК встановлено, що 50 % осіб із судинним ТСК мали їх в межах вікової норми, а в решти (50 %) ХОК був знижений на 27,98 % порівняно з нормою.
5. За результатами аналізу середньогрупових показників КЕК встановлено, що дівчата IV курсу із серцевим ТСК мали підвищені показники. Показники КЕК у них були вищими на 13,43 % за верхню межу норми та на 13,38 % ($p < 0,05$) вищими порівняно з групою зі змішаним ТСК, що свідчить про зниження резервних можливостей серцево-судинної системи та вказує на втому й певні труднощі в роботі серцево-судинної системи. У дівчат із судинним ТСК середньогруповий показник КЕК був мінімальний, нижче нижньої межі норми на 3,12 %, що може свідчити про зростання економічності роботи серцево-судинної системи організму та певну ефективність кровообігу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Баевский Р. М., Берсенева А. П., Вакулин В. К. Оценка эффективности профилактических мероприятий на основе измерения адаптационного потенциала системы кровообращения. *Здравоохранение Российской Федерации*. 1987. № 8. С. 6-10.
2. Golbidi S., Laher I. Exercise and the Cardiovascular System. Hindawi Publishing Corporation Cardiology Research and Practice. 2012, Article ID 210852, 15 p. DOI:10.1155/2012/210852
3. Brooks G. A., Fahey T. D., White T. P. Exercise physiology: human bioenergetics and its applications. 2nd edition. Mountain View, CA: Mayfield Publishing Company, 1996. 346 p.
4. Гречкина Л. И. Особенности функционирования сердечно-сосудистой системы у мальчиков-подростков г. Магадана с разным типом саморегуляции кровообращения. *Вестник СВНЦ ДВО РАН*, 2015. № 1. С. 81–85.
5. Klabunde R. E. Cardiovascular Physiology Concepts. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia. 2005. 256 p.
6. Patient-Specific Modeling of Cardiovascular Dynamics with a Major Role for Adaptation. Chapter 2 / Arts T. at.all. Patient-Specific Modeling of the Cardiovascular System: Technology-Driven Personalized Medicine, DOI 10.1007/978-1-4419-6691-9_2
7. Петров С. В. Особенности механизмов формирования типов саморегуляции кровообращения: автореф. дис. ... канд. мед. наук 14.00.17 / Московская мед. академия им. И. М. Сеченова; Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина РАМН. Москва, 1996. 20 с.

8. Горячко А. Н., Адасько В. И. Оценка состояния центральной гемодинамики с использованием типов саморегуляции кровообращения у новорожденных младенцев, проживающих на загрязненных цезием-137 территориях. Режим доступа: http://www.iaea.org/inis/collection/NCLCollectionStore/_Public/29/049/29049418.pdf
9. Петров С. В. О вкладе частоты сердечных сокращений и систолического выброса крови в формирование минутного объема кровообращения. *Вопросы экспериментальной и клинической физиологии*. 2014. С. 246- 251.
10. Орлицкая Д. А., Погребняк Т. А. Особенности физиологической адаптации системы кровообращения у 11-15-летних школьников. *Научный альманах. Биологические науки*. 2016. № 7-2(21) С. 51-54
11. Хасанова Н. Н., Силантьев М. Н., Челышкова Т. В. Адаптивные возможности сердечно-сосудистой системы у студентов, работающих за компьютерами на занятиях по информатике в условиях профилактики утомления. *Вестник АГУ*. 2015. Вып. 2 (161). С. 73-79.
12. Жиженина Л. М., Кузнецова Т. А. Регуляция сердечно-сосудистой системы у студентов естественно-географического факультета Арзамасского филиала ННГУ разного возраста. *Молодой учёный. Биология, химия, экология*. 2015. № 23.2 (103.2). С. 127-129.
13. Аль Шаммари М. Я. И., Погребняк Т. А. Сравнительный анализ адаптации системы кровообращения у иностранных студентов в физиологических условиях. *Сетевой научно-практический журнал. Научный результат. Серия Физиология*. 2015. №1. С.48-55.
14. Борт Д. А., Ларькин В. И. Оптимизация методов диагностики синкопальных состояний с использованием провокационных проб. *Омский научный вестник. Медицинские науки*. 2013. №1 (118). С. 9-13.
15. Трифонов В. В. Особенности реакции кровообращения на ортостатическое влияние у лиц с разным типом саморегуляции кровообращения. *Вопросы экспериментальной и клинической физиологии*. 2014. С. 305-308.
16. Трифонов В. В. Особенности гемодинамики у лиц с сосудистым и сердечным типом саморегуляции кровообращения. *Вестник Могилевского государственного ун-та. Сер. В, Естественные науки*. 2014. №2(44). С. 90-95.
17. Лисова И. М. Адаптационные возможности и конституциональные особенности организма студентов разных климатогеографических регионов: дис. ... канд. биол. наук 03.00.13 / Ставропольский государственный университет. Ставрополь, 2002. 241 с.
18. Статуева Л. М. Психофизиологическая адаптация старшеклассников и студентов к различным системам обучения: автореф. дис. ... канд. биол. наук 03.00.13 / Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского. Новгород. 2008. 22 с.
19. Аринчин Н. И. Комплексное изучение сердечно-сосудистой системы. Минск: Наука и техника, 1961. 220с.
20. Corley D. A., Kubo A. Body mass index and gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of gastroenterology*. 2006. Т. 101, №. 11. Р. 2619-2628.
21. Горобей М. П. Проблеми надлишкової ваги та ожиріння школярів і студентів. Педагогіка, психологія та медико-біологічні проблеми фізичного виховання і спорту. 2012. № 5. С. 47-49.
22. Ясько Л. В. Оценка индекса массы тела у студентов специальной медицинской группы в процессе физического воспитания. *Слобожанський науково-спортивний вісник*. 2014. №2 (40). С. 135-138.
23. Духова Г. А. Методика определения и оценка функционального состояния сердечно-сосудистой системы: методические указания к практическим занятиям. М. : МИИТ, 2014. 25 с.
24. Морман Д. Хеллер Л. Физиология сердечно-сосудистой системы. СПб: Питер, 2000. 256 с.

REFERENCES

1. Baevskij R. M., Berseneva A. P., Vakulin V. K. Ocenka jeffektivnosti profilakticheskikh meroprijatij na osnove izmerenija adaptacionnogo potenciala sistemy krovoobrashhenija. *Zdravoohranenie Rossijskoj Federacii*. 1987. № 8. S. 6-10.
2. Golbidi S., Laher I. Exercise and the Cardiovascular System. Hindawi Publishing Corporation Cardiology Research and Practice. 2012, Article ID 210852, 15 p. DOI:10.1155/2012/210852
3. Brooks G. A., Fahey T. D., White T. P. Exercise physiology: human bioenergetics and its applications. 2nd edition. Mountain View, CA: Mayfield Publishing Company, 1996. 346 p.
4. Grechkina L. I. Osobennosti funkcionirovanija serdechno-sosudistoj sistemy u mal'chikov-podrostkov g. Magadana s raznym tipom samoreguljicii krovoobrashhenija. *Vestnik SVNC DVO RAN*, 2015. № 1. S. 81–85.
5. Klabunde R. E. Cardiovascular Physiology Concepts. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia. 2005. 256 p.
6. Patient-Specific Modeling of Cardiovascular Dynamics with a Major Role for Adaptation. Chapter 2 / Arts T. at. all. Patient-Specific Modeling of the Cardiovascular System: Technology-Driven Personalized Medicine, DOI 10.1007/978-1-4419-6691-9_2
7. Petrov S. V. Osobennosti mehanizmov formirovanija tipov samoreguljicii krovoobrashhenija: avtoref. dis. ... kand. med. nauk 14.00.17 / Moskovskaja med. akademija im. I.M. Sechenova; Nauchno-issledovatel'skij institut normal'noj fiziologii im. P. K. Anohina RAMN. Moskva, 1996. 20 s.
8. Gorjachko A. N., Adas'ko V. I. Ocenka sostojanija central'noj gemodinamiki s ispol'zovanjem tipov samoreguljicii krovoobrashhenija u novorozhdennyh mladencev, prozhivajushhijh na zagrijaznennyh ceziem-137 territorijah. Rezhim dostupa: http://www.iaea.org/inis/collection/NCLCollectionStore/_Public/29/049/29049418.pdf
9. Petrov S. V. O vklade chastoty serdechnyh sokrashhenij i sistolicheskogo vybrosa krovi v formirovanie minutnogo ob#ema krovoobrashhenija. *Voprosy jeksperimental'noj i klinicheskoy fiziologii*. 2014. S. 246- 251.
10. Orlickaja D. A., Pogrebnjak T. A. Osobennosti fiziologicheskoy adaptacii sistemy krovoobrashhenija u 11-15-letnih shkol'nikov. *Nauchnyj al'manah. Biologicheskie nauki* 2016 № 7-2(21) S. 51-54
11. Hasanova N. N., Silant'ev M. N., Chelyshkova T. V. Adaptivnye vozmozhnosti serdechno-sosudistoj sistemy u studentov, rabotajushhijh za komp'juterami na zanjatijah po informatike v uslovijah profilaktiki utomlenija. *Vestnik AGU*. 2015. Vyp. 2 (161). S. 73-79.
12. Zhizhenina L. M., Kuznecova T. A. Reguljacija serdechno-sosudistoj sistemy u studentov estestvenno-geograficheskogo fakul'teta Arzamasskogo filiala NNGU raznogo vozrasta. *Molodoj uchjonyj. Biologija, himija, jekologija*. 2015. № 23.2 (103.2). S. 127-129.
13. Al' Shammari M. Ja.I., Pogrebnjak T. A. Sravnitel'nyj analiz adaptacii sistemy krovoobrashhenija u inostrannyh studentov v fiziologicheskijh uslovijah. *Setevoj nauchno-prakticheskij zhurnal. Nauchnyj rezul'tat. Serija Fiziologija*. 2015. №1. S.48-55.
14. Bort D. A., Lar'kin V. I. Optimizacija metodov diagnostiki sinkopal'nyh sostojanij s ispol'zovanjem provokacionnyh prob. *Omskij nauchnyj vestnik. Medicinskie nauki*. 2013. №1 (118). S. 9-13.
15. Trifonov V. V. Osobennosti reakcii krovoobrashhenija na ortostaticeskoe vlijanie u lic s raznym tipom samoreguljicii krovoobrashhenija. *Voprosy jeksperimental'noj i klinicheskoy fiziologii*. 2014. S. 305-308.
16. Trifonov V. V. Osobennosti gemodinamiki u lic s sosudistym i serdechnym tipom samoreguljicii krovoobrashhenija. *Vestnik Mogilevskogo gosudarstvennogo un-ta. Ser. V, Estestvennye nauki*. 2014. №2(44). S. 90-95.
17. Lisova I. M. Adaptacionnye vozmozhnosti i konstitucional'nye osobennosti organizma studentov raznyh klimatogeograficheskijh regionov: dis. ... kand. biol. nauk 03.00.13 / Stavropol'skij gosudarstvennyj universitet. Stavropol', 2002. 241 s.
18. Statueva L. M. Psihofiziologicheskaja adaptacija starsheklassnikov i studentov k razlichnym sistemam obuchenija: avtoref. dis. ... kand. biol. nauk 03.00.13 / Nizhegorodskij gosudarstvennyj universitet im. N. I. Lobachevskogo. Novgorod. 2008. 22 s.
19. Arinčin N. I. Kompleksnoe izuchenie serdechno-sosudistoj sistemy. Minsk: Nauka i tehnika, 1961. 220s.
20. Corley D. A., Kubo A. Body mass index and gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of gastroenterology*. 2006. T. 101, №. 11. P. 2619-2628.
21. Gorobej M. P. Problemi nadlishkovoï vagi ta ozhirinnja shkoljariv i studentiv. *Pedagogika, psihologija ta mediko-biologichni problemi fizichnogo viovannja i sportu*. 2012. № 5. S. 47-49.
22. Jas'ko L. V. Ocenka indeksa massy tela u studentov special'noj medicinskoj gruppy v processe fizicheskogo vospitanija. *Slobozhans'kij naukovno-sportivnij visnik*. 2014. №2 (40). S. 135-138.
23. Duhova G. A. Metodika opredelenija i ocenka funkcional'nogo sostojanija serdechno-sosudistoj sistemy: metodicheskie ukazanija k prakticheskijh zanjatijam. M. : MIIT, 2014. 25 s.
24. Morman D. Heller L. Fiziologija serdechno-sosudistoj sistemy. SPb: Piter, 2000. 256 s.

УДК 612.018:612.66/599.323.45

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ РІВНЕМ КОРТИКОСТЕРОНУ ТА ДЕГІДРОЕПІАНДРОСТЕРОН-СУЛЬФАНТОМ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ ТА СТАТІ

Мізін В. В., Ляшенко В. П., ¹Лукашов С. М.

*Дніпровський національний університет ім. Олесь Гончара
49010, Україна, Дніпро, пр. Гагаріна, 72*

¹*Лікувально-діагностичний науково-консультативний центр “Головний біль”
49010, Україна, Дніпро, пл. Соборна, 12*

valeriyamv@gmail.com

Досліджено рівень кортикостерону та дегідроепіандростерон-сульфату, а також взаємозв'язок між ними в сироватці крові щурів чотирьох вікових груп різної статі. Встановили, що вірогідно вищий рівень кортикостерону у щурів ювенільного віку обох статей, а найнижчий в зрілому віці. Рівень ДГЕА-С серед самців найвищий у ювенільній групі, серед самиць у молодому віці. Спостерігалися вірогідні зміни в співвідношенні цих гормонів.

Ключові слова: кортикостерон, дегідроепіандростерон-сульфат, щури-самці, щури-самки, вікові групи.

Мизин В. В., Ляшенко В. П., ¹Лукашов С. Н. ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ УРОВНЕМ КОРТИКОСТЕРОНА И ДЕГИДРОЭПИАНДРОСТЕРОН-СУЛЬФАТА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА И ПОЛА / Днепропетровский национальный университет им. Олесь Гончара; 49010, Украина, Днепр, пр. Гагарина, 72; ¹Лечебно-диагностический научно-консультативный центр “Головная боль”; 49010, Украина, Днепр, пл. Соборная, 12

Исследовали уровень кортикостерона и дегидроэпиандростерон-сульфата, а также взаимосвязь между ними в сыворотке крови крыс четырех возрастных групп фразного пола. Установили, что достоверно высокий уровень кортикостерона у крос ювенильного возраста обоих полов, а самый низкий в зрелом возрасте. Самый высокий уровень ДГЭА-С среди самцов в ювенильной группе, а среди самок в группе молодого возраста. Наблюдали достоверные изменения в соотношении данных гормонов.

Ключевые слова: кортикостерон, дегидроэпиандростерон-сульфат, крысы-самцы, крысы-самки, возрастные группы.

Mizin V. V., Lyashenko V. P., ¹Lukashov S. M. THE RELATIONSHIP BETWEEN THE LEVEL OF CORTICOSTERONE AND DEHYDROEPIANDROSTERONE SULFATE IN THE BLOOD SERUM OF RATS OF DIFFERENT AGE AND SEX / Oles Honchar Dnipro National University, Gagarin Avenue, 72, Dnipro, Ukraine; ¹Medical and diagnostic scientific-consultative center “Headache”, Soborna Square, 12, Dnipro, Ukraine. The humoral system plays an important role in the regulation of all life processes of the body. Steroid hormones perform a variety of functions and are sensitive to the effects of internal and external factors. Therefore, these hormones are used as biomarkers of pathological and age-related changes. The research of age-related changes in the humoral system of regulation attracts particular interest. It is still important to study the levels of steroid hormones and the ratio of corticosterone / DHEA-S as a biomarker of age involution. The aim of our work was to establish the relationship between the level of corticosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in the blood serum of rats of different age and sex.

The experiments were carried out on non-linear, nonbreeding white rat males and females. Which were divided into 8 groups: group I – males of the juvenile age of the sexually mature period, (n = 15); II group – females of the juvenile age of the sexually mature period, (n = 15); III group – males of young age of the reproductive period, (n = 14); IV group – females of a young age of the reproductive period, (n = 14); V group – males of mature age of the reproductive period, (n = 14); VI group - females of the mature age of the reproductive period, (n = 14); VII group – males of the premature age of the period of aging changes, (n = 14); VIII group - females of the premature age of the period of aging changes, (n = 14). The level of hormones was determined by electro-chemiluminescent method on the Roche Elecsys 2010 analyzer.

We analyzed the results and found that in males and females of juvenile age a significantly high level of corticosterone relative to rats of other age groups. The lowest level of corticosterone was contained in the serum of rats of mature age – $44,4 \pm 4,8$ nmol / l. In pre-adult age, in males, the level of coryrosterone rose to $117,6 \pm 2,6$ nmol / l, and in females to $174,32 \pm 3,6$ nmol / l. The level of DHEA-S in males is significantly high in the juvenile group – $326,55 \pm 13,73$ nmol / l, and in adulthood it is lower by 91,6 %. In the pre-teen age of males, the level of the hormone significantly increased. A high positive correlation was found between age-related changes in these hormones ($r = 0,81$, $p < 0,05$) in male rats. A significantly high level of DHEA-S in females of young age of reproductive period – $450,58 \pm 14,7$ nmol / l, and in adulthood the indicator is

5,8 times lower. In pre-teen age, the level of the hormone increased. The correlation between changes in hormones is positive moderate ($r = 0,48$, $p < 0,05$). The ratio of corticosterone / DHEA-S exceeded one in males of mature age and in females of juvenile age.

The results obtained may indicate the presence of cyclic activity in the synthesis of steroid hormones in rats of different ages and sex. In males from juvenile to adulthood, the synthesis of corticosterone and DHEA-S was reliably reduced, and in the age of pre-activation, the synthesis of these hormones was activated again. Similar changes occurred in females with corticosterone synthesis, but the level of DHEA-S changed wavyly with a peak at a young age.

Key words: corticosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, male rats, female rats, age groups.

ВСТУП

Гуморальна система відіграє складну та багатогранну роль у регуляції всіх життєвих процесів організму. Одним із ланцюгів, за допомогою яких здійснюються процеси клітинного і тканинного обміну, а також підтримується постійність внутрішнього середовища організму є кортикостероїди. За різноманітністю ефектів, які виконує кортикостерон, його важко порівняти з іншими гуморальними регуляторами. Він керує процесами захисту, адаптації організму та за його допомогою забезпечується відновлення вісцеральних функцій змінених стресовими чинниками [1]. Натомість анаболічний гормон – дегідроепіандростерон-сульфат (ДГЕА-С) є природним антиглюкокортикоїдом – антигормоном до дії кортикостерону. Він згладжує деякі негативні ефекти кортикостерону та має слабку андрогенну активність і виступає посередником у системі синтезу статевих стероїдів. Деякі дослідники відносять ДГЕА-С до гормонів молодості, тому що він сприяє утворенню та росту тканин, збільшенню міцності кісток, забезпечує стресостійкість організму. Оскільки кортикостерон та ДГЕА-С є чутливими до зовнішніх та внутрішніх чинників багато дослідників використовують їх як біомаркери патологічних змін та вікових метаболічних зсувів [2, 3]. Особливо цікавими є дослідження вікових змін функціонування гуморальної ланки системи регуляції організму. У цих працях зазначається, що рівень кортикостерону з віком залишається сталим або, навпаки, спостерігається незначна тенденція до збільшення [4, 5]. За літературними джерелами, рівень ДГЕА-С досягає піку в репродуктивному періоді, після якого поступово починає знижуватися [6-8]. Показник співвідношення кортикостерон/ДГЕА-С вчені розглядають як показник багатьох патологічних станів [9- 11]. Отже, актуальним залишається вивчення рівнів стероїдних гормонів та показника співвідношення кортикостерон/ДГЕА-С як біомаркера вікової інволюції.

Метою роботи було встановлення взаємозв'язку між рівнем кортикостерону та дегідроепіандростерон-сульфатом у сироватці крові щурів різного віку та статі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Експерименти проводили на нелінійних безпородних білих щурах різної статі. Щурів розподілили за статтю та за віком на 8 груп: I група – самці ювенільного віку періоду статевого дозрівання, ($n = 15$); II група – самки ювенільного віку періоду статевого дозрівання, ($n = 15$); III група – самці молодого віку репродуктивного періоду, ($n = 14$); IV група – самки молодого віку репродуктивного періоду, ($n = 14$); V група – самці зрілого віку репродуктивного періоду, ($n = 14$); VI група – самки зрілого віку репродуктивного періоду, ($n = 14$); VII група – самці передстаречого віку періоду старечих змін, ($n = 14$); VIII група – самки передстаречого віку періоду старечих змін, ($n = 14$).

У тварин, які надійшли в експеримент, проводили карантин за всіма правилами зоогієни. Щури утримувались у стандартних умовах для лабораторних тварин: у світлому приміщенні з постійною температурою 20-25°C та вологістю 40-45 %, без обмежень у питній воді.

Утримання щурів та експерименти проводилися відповідно до положень “Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей” (Страсбург, 2005), “Загальних етичних принципів експериментів на тваринах”, ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

Забір крові для визначення рівня гормонів проводили шляхом декапітації. Пробірку з кров'ю

залишали при кімнатній температурі на 15 хв, потім центрифугували протягом 20 хв при 3000 об/хв. Для відділення сироватки від формених елементів центрифугували кров після утворення згустка при 1000 об/хв протягом 10 хв.

Визначення рівня кортикостерону та дегідроепіандростерону проводилося електрохемілюмінісцентним методом на аналізаторі Elecsys 2010 від компанії Roche (виробник Швейцарія). Загальна тривалість аналізу: 18 хв. Перша інкубація: 20 мкл зразка інкубувалася з кортикостерон-специфічним біотинільованим антитілом і похідним кортикостерону, поміченим рутенієвим комплексом. Для визначення вмісту ДГЕА-С 15 мкл зразка інкубували з ДГЕА-А-специфічним біотинільованим антибіотиком, формуючи імунокомплекси, кількість яких залежить від концентрації аналіту в зразку. Залежно від концентрації аналіту в зразку і формування відповідного імуноного комплексу зв'язувальна ділянка міченого антитіла частково заповнюється аналітом зразка, а частково рутенільованим гаптенем. Друга інкубація: після додавання мікрочастинок, покритих стрептавідином, утворений комплекс зв'язувався з твердою фазою за допомогою взаємодії біотину і стрептавідину.

Реакційна суміш аспірується у вимірювальну комірку, де мікрочастинок осідають на поверхню електрода в результаті магнітної взаємодії. Потім за допомогою ProCell / ProCell M видаляються непов'язані речовини. Далі прикладена до електрода напруга викликає хемілюмінесцентну емісію, яка вимірюється фотопомножувачем. Результати визначаються за допомогою 2-точкової калібрувальної кривої, отриманої для цього інструменту і референсної калібрувальної кривої, дані якої повідомлені в штрих-кодів набору реагентів.

Статистичну обробку результатів усіх груп проводили за допомогою програми Origin 6.0 Professional методом парних порівнянь та кореляційного аналізу. Розраховували середнє значення та помилку середнього. Достовірність визначали за t-критерієм Стьюдента. Зміни вважалися вірогідними при рівні значимості $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Важливим біомаркером стану організму вважається кортикостерон. Цей гормон є природним антагоністом дегідроепіандростерон-сульфату у зв'язку з його різнонаправленим впливом на імунну систему та функції мозку. У результаті досліджень рівня кортикостерону в сироватці крові щурів встановили, що вірогідно вищий рівень кортикостерону в щурів-самців ювенільного віку періоду статевого дозрівання та складав $264,4 \pm 21,7$ нмоль/л (рис. 1). Рівень гормону в 2,5 рази нижче у самців молодого віку відносно самців ювенільного віку. Рівень кортикостерону в сироватці крові в самців зрілого віку дорівнював $44,4 \pm 4,8$ нмоль/л, що майже в 6 разів нижче порівняно з самцями ювенільного віку та в 2,3 рази нижче відносно самців молодого віку (рис. 1).

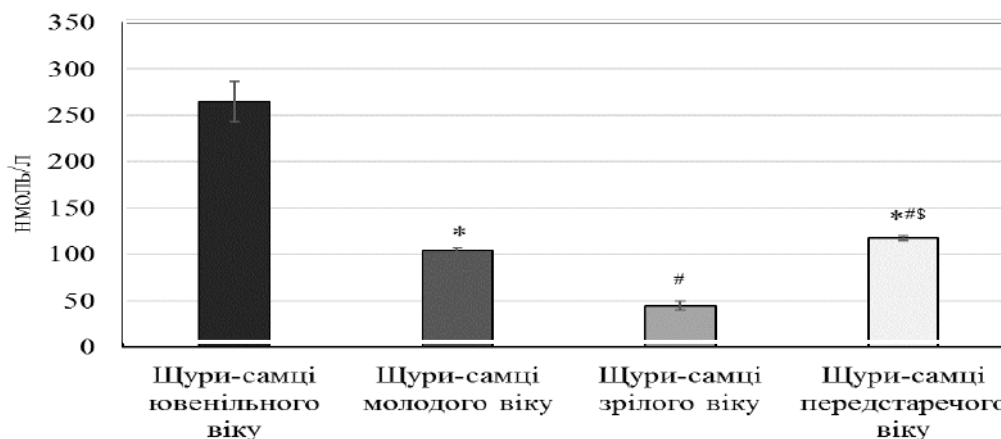


Рис. 1. Рівень кортикостерону в сироватці крові щурів-самців різного віку

Примітка: * – вірогідність відносно самців ювенільного віку періоду статевого дозрівання, при $p < 0,05$;

– вірогідність відносно самців молодого віку репродуктивного періоду, при $p < 0,05$;

§ – вірогідність відносно самців зрілого віку репродуктивного періоду, при $p < 0,05$

Рівень кортикостерону в сироватці крові щурів-самиць ювенільного та молодого віку дорівнював $322,6 \pm 18,9$ нмоль/л та $285,6 \pm 4,93$ нмоль/л відповідно (рис. 2). Вірогідне зниження спостерігалось у самиць зрілого віку, рівень кортикостерону був нижчий у 5,5 та 4,8 разу порівняно із самицями ювенільного та молодого віку відповідно.

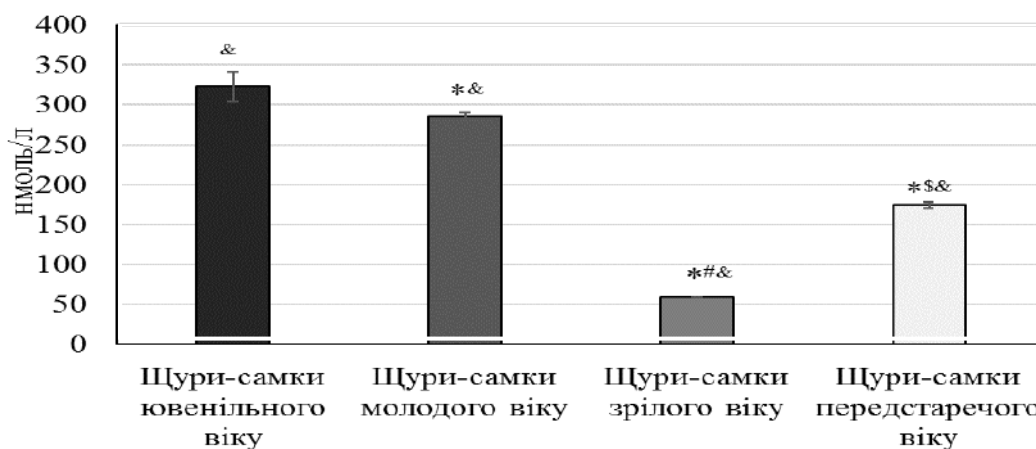


Рис. 2. Рівень кортикостерону в сироватці крові щурів-самок різного віку

Примітка: * – вірогідність відносно самиць ювенільного віку періоду статевого дозрівання, при $p < 0,05$;

– вірогідність відносно самиць молодого віку репродуктивного періоду, при $p < 0,05$;

\$ – вірогідність відносно самиць зрілого віку репродуктивного періоду, при $p < 0,05$;

& – вірогідність відносно самців відповідного віку, при $p < 0,05$.

Вірогідні статеві відмінності спостерігалися в усіх вікових групах. У самиць ювенільного віку показник на 22 % вище порівняно з самцями. Статеві відмінності чітко виражені в щурів молодого віку, так, у самиць у 2,7 раз рівень кортикостерону вищий, аніж у самців молодого віку та на 33 % вірогідно вищий у самиць зрілого віку відносно самців.

Дегідроепіандростерон-сульфат (ДГЕА-С) – анаболічний гормон, чутливий до вікових змін організму. Він виконує безліч функцій, починаючи від клітинної енергії і закінчуючи жировим метаболізмом та м'язовим ростом, тому ДГЕА-С є зручним біомаркером інволюції організму. У результаті проведених досліджень встановили, що рівень дегідроепіандростерон-сульфату в щурів-самців ювенільного віку статевозрілого періоду складав $326,5 \pm 13,7$ нмоль/л. У щурів-самців молодого та зрілого віку репродуктивного періоду цей показник вірогідно нижчий відносно щурів ювенільного віку на 31,5 % та 91,6 % відповідно (рис. 3).

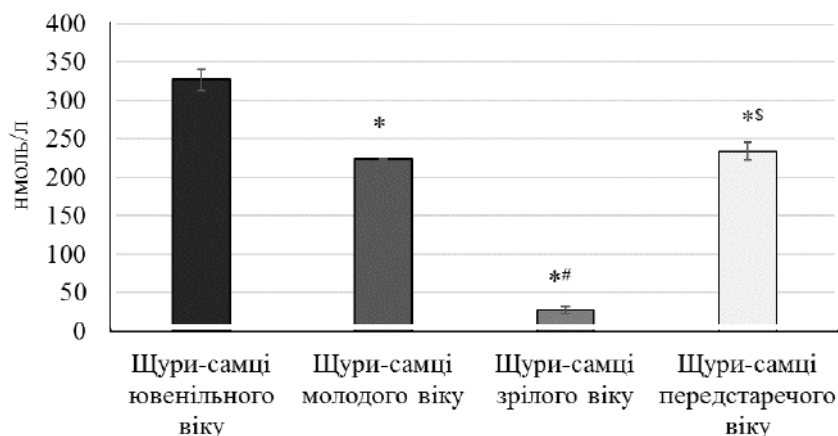


Рис. 3. Рівень ДГЕА-С у сироватці крові щурів-самців різного віку

Примітка: * – вірогідність відносно самців ювенільного віку періоду статевого дозрівання, при $p < 0,05$;

– вірогідність відносно самців молодого віку репродуктивного періоду, при $p < 0,05$;

\$ – вірогідність відносно самців зрілого віку репродуктивного періоду, при $p < 0,05$.

Рівень дегідроепіандростерон-сульфат у самиць ювенільного віку періоду статевого дозрівання дорівнював $191,3 \pm 7,6$ нмоль/л (рис. 4). Вірогідно на 41,4 % вищий рівень дегідроепіандростерон-сульфату в сироватці крові самиць молодого віку репродуктивного періоду ($450,6 \pm 14,7$ нмоль/л) порівняно з самицями ювенільного віку. Самиці зрілого віку репродуктивного періоду мали вірогідно найнижчий показник рівня ДГЕА-С серед самиць. Порівняно з самицями молодого віку в самиць зрілого віку рівень цього гормону в 5,8 рази нижчий.

Порівнявши рівень ДГЕА-С у сироватці крові самиць з самцями отримали вірогідні відмінності. Серед щурів ювенільного віку рівень цього гормону в 1,7 рази нижче у самиць. У самиць молодого віку порівняно з самцями рівень ДГЕА-С в 4 рази вірогідно вище (рис. 4). У щурів зрілого віку репродуктивного періоду не виявлено вірогідних статевих відмінностей рівня дегідроепіандростерон-сульфату, але він вірогідно нижчий відносно інших вікових груп.

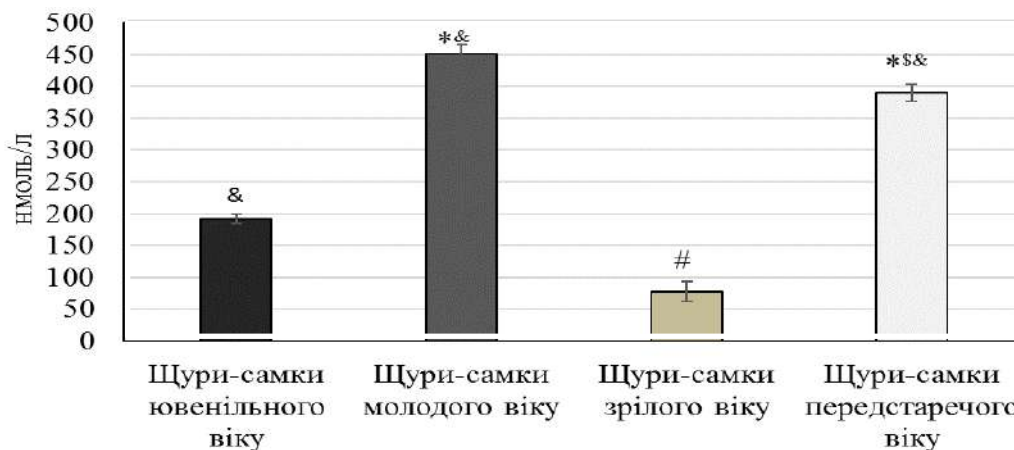


Рис.4. Рівень ДГЕА-С у сироватці крові щурів-самок різного віку

Примітка: * – вірогідність відносно самиць ювенільного віку періоду статевого дозрівання, при $p < 0,05$;

– вірогідність відносно самиць молодого віку репродуктивного періоду, при $p < 0,05$;

\$ – вірогідність відносно самиць зрілого віку репродуктивного періоду, при $p < 0,05$;

& – вірогідність відносно самців відповідного віку, при $p < 0,05$.

Аналіз зв'язків між дослідженими показниками різних вікових груп виявив, що в щурів-самців із віком виникає сильний позитивний кореляційний зв'язок між рівнем кортикостерону та ДГЕА-С ($r = 0,81$; $p < 0,05$). У самиць спостерігалась помірна позитивна кореляція між вмістом кортикостерону в сироватці крові щурів трьох вікових груп та рівнем ДГЕА-С ($r = 0,48$; $p < 0,05$).

Нормальна відповідь організму на будь-який стрес, одночасно з підвищенням продукції гормону стресу – кортикостерону, включає синхронне посилення виділення адреналового прогормона – дегідроепіандростерону, який згладжує деякі негативні ефекти кортикостерону. ДГЕА розглядають як буферний стероїд, який циркулює в периферичній крові у вигляді ДГЕА-С та є природним антиглюкокортикоїдом – антигормоном відносно до кортизолу. Визначення відношення кортикостерон/ДГЕА-С дає змогу оцінити баланс гуморальної системи та превалювання анаболічних чи катаболічних процесів.

Отримані під час дослідження дані вказують на наявність онтогенетичних та статевих змін рівню кортикостерону та дегідроепіандростерон-сульфату в сироватці крові щурів. Щури самці ювенільного віку періоду статевого дозрівання мали вірогідно вищий рівень кортикостерону та ДГЕА-С відносно інших груп щурів-самців. Натомість показник відношення кортикостерон/ДГЕА-С був нижчим за одиницю, що свідчить про превалювання анаболічних процесів над катаболічними (рис. 5).

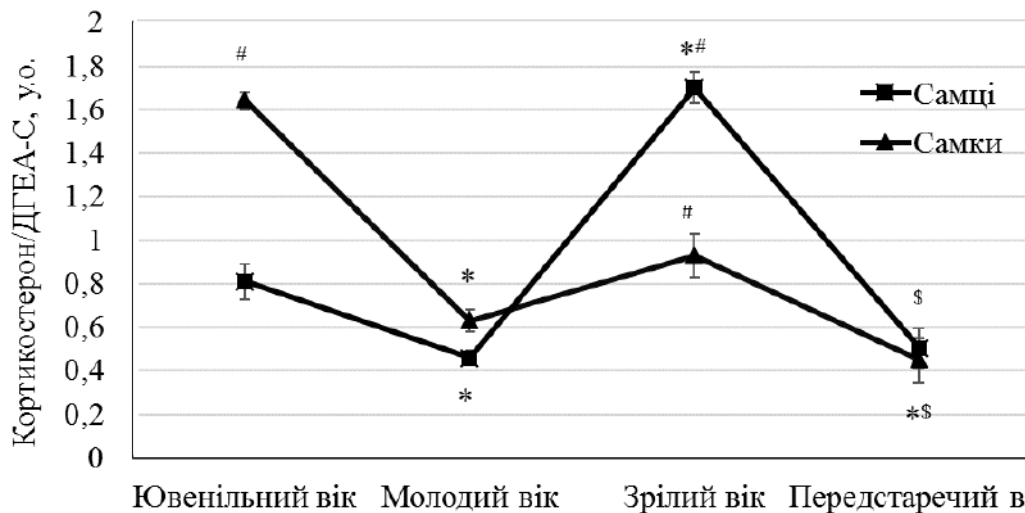


Рис. 5. Відношення кортикостерон/ДГЕА-С у сироватці крові щурів різного віку і статі

Примітка: * – вірогідність відносно щурів ювенільного віку відповідної статі, при $p < 0,05$;

– вірогідність відносно щурів молодого віку відповідної статі, при $p < 0,05$;

\$ – вірогідність відносно щурів зрілого віку відповідної статі, при $p < 0,05$;

& – вірогідність відносно щурів-самців відповідного віку, при $p < 0,05$.

У самиць ювенільного віку рівень кортикостерону вірогідно вищий відносно самців, а ДГЕА-С, навпаки, вірогідно нижчий відносно самців та самок молодого та передстаречого віку. Відношення кортикостерон/ДГЕА-С у них дорівнювало 1,64, що може свідчити про превалювання процесів розпаду. У самців молодого віку вірогідно знизився рівень гормонів відносно ювенільної групи, а показник кортикостерон/ДГЕА-С був вірогідно найнижчим серед усіх вікових груп. Такі результати можуть вказувати на те, що в молодому віці в самців анаболічні процеси досягають піку відносно інших вікових груп. Рівень гормонів у самиць молодого віку був вірогідно вищим відносно самців. Рівень кортикостерону в самиць цієї вікової групи був вірогідно нижчим відносно самиць ювенільного віку, а ДГЕА-С – найвищим серед усіх груп самок. За коефіцієнтом відношення гормонів в сироватці крові превалювала секреція ДГЕА-С над кортикостероном. У зрілому віці в щурів-самців рівень гормонів вірогідно нижчий відносно двох попередніх груп. При доволі низьких значеннях рівня гормонів відношення кортикостерон/ДГЕА-С найвище серед усіх груп щурів, що свідчить про превалювання кортикостерону в 1,7 разу. У самиць зрілого віку вірогідно найнижчий рівень кортикостерону та ДГЕА-С серед усіх вікових груп самиць. При такому перерозподілі синтезу гормонів їх співвідношення вище відносно самиць молодого та передстаречого віку. Спостерігали вірогідне підвищення гормонів та зниження їх співвідношення в самців передстаречого віку порівняно з групами молодого та зрілого віку. Схожа картина в самиць передстаречого віку. Рівень гормонів вірогідно вищий відносно самиць ювенільного та зрілого віку, а також відносно самців.

Такі дані вказують на наявність циклічності в активності синтезу стероїдних гормонів у щурів різного віку та статі. У самців з ювенільного до зрілого віку вірогідно знижується синтез кортикостерону та ДГЕА-С, а в передстаречому віці знов активується синтез цих гормонів. Такі самі зміни відбуваються й у самиць із синтезом кортикостерону, а ось рівень ДГЕА-С змінюється хвилеподібно з найвищим піком у молодому віці. Активний синтез дегідроепіандростерон-сульфату в цьому віці може бути пов'язаний з репродуктивним періодом та необхідністю підвищеного синтезу естрогенів у самиць. Можливо, такі зміни пов'язані з перерозподілом у синтезі холестеролу, напевно пригнічується ланка синтезу стероїдних гормонів. Ще однією причиною може бути підвищення з віком рівня внутріклітинного холестерину, що призводить до зниження синтезу холестеролу та, як наслідок, зниження синтезу стероїдних гормонів [2, 12]. Перерозподіл між анаболічними та катаболічними процесами у самців та самок має схожу циклічність. В трьох вікових групах самців та самок

превалюють анаболічні процеси в організмі щурів. Катаболічні процеси превалювали у самців в зрілому віці. Тобто у самців-щурів зниження рівня адаптаційних реакцій, погіршення метаболічних процесів, зниження репродуктивних функцій припадає на зрілий вік репродуктивного періоду. У ювенільному віці в самиць-щурів вірогідно вищий рівень кортикостерону та відношення кортикостерон/ДГЕА-С серед усіх груп щурів. Такий перерозподіл синтезу гормонів може вказувати на анаболічну дію кортикостерону, який стимулює синтез соматотропіну – гормону росту, підвищує синтез глікогену та нуклеїнових кислот, а також підтримує рівень K^+ та Na^+ . Ці процеси є необхідними для розвитку організму в період статевого дозрівання в ювенільному віці. Можливо, за рахунок підвищення рівня цАМФ та змін перерозподілу синтезу холестеролу [13, 14] у щурів передстаречого віку підвищується синтез стероїдних гормонів до рівня, близького молодому віку.

Подальші перспективи полягають у дослідженні вікових змін інших гормонів, а також встановлення змін рівня стероїдних гормонів та їх взаємозв'язків в умовах стресу.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що в щурів-самців ювенільного віку був вірогідно вищий рівень кортикостерону серед самців. Нижче у 2,5 та 6 разів був рівень кортикостерону в молодих та зрілих щурів відповідно, а в передстаречому віці нижче в 2,2 разу порівняно із самцями ювенільного віку. Схожа картина спостерігалася серед різних груп самиць. Вірогідно вищий рівень кортикостерону був у самиць ювенільного віку – $322,6 \pm 18,9$ нмоль/л.
2. Вірогідно вищий рівень ДГЕА-С спостерігався у самців ювенільного віку, а нижчий – у самців зрілого віку. У самиць молодого віку вірогідно вищий рівень ДГЕА-С серед всіх груп щурів – $450,58 \pm 14,69$ нмоль/л, а найнижчий рівень секреції гормону властивий щурам зрілого віку.
3. Встановлений сильний позитивний кореляційний зв'язок між змінами рівня кортикостерону та ДГЕА-С ($r = 0,81$; $p < 0,05$) у самців-щурів. У самиць кореляція була помірно позитивною ($r = 0,48$; $p < 0,05$). Відношення кортикостерон/ДГЕА-С перевищувало одиницю в самців у зрілому віці, а в самок в ювенільному віці.

ЛІТЕРАТУРА

1. Doggui R. Immunoanalytical characteristics of corticosterone Caractéristiques immuno-analytiques de la corticostérone. *Immuno-analyse and Biologie Spécialisée*. 2012. Vol. 27, № 5. P. 292-294.
2. Гончаров Н. П. Дегидроэпиандростерон: биосинтез, метаболизм, биологическое действие и клиническое применение (аналитический обзор). *Андрология и генитальная хирургия*. 2015. № 16(1). С. 13-22.
3. Guadalupe-Grau A., Carnicero J. A., Losa-Reyna J. et all. Endocrinology of Aging From a Muscle Function Point of View: Results From the Toledo Study for Healthy Aging. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2017. Vol.18, № 3. P. 234-239.
4. Никифорова О. А., Ляшенко В. П. Динаміка рівня кортизолу у сироватці крові щурів за умов ендо- та екзогенної гіперхолестеринемії. *Вісник Дніпропетровського університету*. 2004. № 12 (1). С. 115-118.
5. Попова Л. Д. Вміст кортикостерону та андренокортикотропного гормону у плазмі крові щурів із домінантним та субмісивним типами поведінки. *Вісник проблем біології і медицини*. 2012. № 3(1). С. 95-98.
6. Wiebke Arlt. Dehydroepiandrosterone and ageing. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004. Vol. 18, № 3. P. 363-380.
7. Low Serum DHEA-S Predicts Increased Fracture Risk in Older Men: The MrOS Sweden Study / Ohlsson C. et all. *Journal of Bone Miner Research*. 2017. Vol. 32, № 8. P. 1607-1614.

8. Sánchez-Guijo A., Neunzig J., Gerber A., Oji V. Role of steroid sulfatase in steroid homeostasis and characterization of the sulfated steroid pathway: Evidence from steroid sulfatase deficiency. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2016. № 437. P. 142-153.
9. Kamin H. S., Kertes D. A. Cortisol and DHEA in development and psychopathology. *Hormones and Behavior*. 2017. № 89. P. 69-85.
10. Walking training and cortisol to DHEA-S ratio in postmenopause: An intervention study / Di Blasio A. et all. *Women Health*. 2017. № 1. P. 1-16.
11. Jina R. O., Masona S., Mellon S.H. Cortisol/DHEA ratio and hippocampal volume: A pilot study in major depression and healthy controls. *Psychoneuroendocrinology*. 2016. № 72. P. 139-146.
12. Dehydroepiandrosterone alters vitamin E status and prevents lipid peroxidation in vitamin E-deficient rats / Miyazaki H. et all. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*. 2016. Vol. 58, № 3. P. 223-231.
13. Beishuizen A., Groeneveld A. B. J. Dehydroepiandrosterone (DHEA) and its Sulfate (DHEAS) in Critical Illness. *Intensive Care Medicine*. 2003. № 1. P. 891-900.
14. Nawata H., Yanase T., Goto K. et all. Mechanism of action of anti-aging DHEA-S and the replacement of DHEA-S. *Steroids*. 2008. № 73 (2). P. 209-215.

REFERENCES

1. Doggui R. Immunoanalytical characteristics of corticosterone Caractéristiques immuno-analytiques de la corticostérone. *Immuno-analyse and Biologie Spécialisée*. 2012. Vol. 27, № 5. P. 292-294.
2. Goncharov N.P. Degidrojepiandrosteron: biosinteza, metabolizam, biološko dejstvo i kliničko primenjenje (analitički obzor). *Andrologija i genital'naja hirurgija*. 2015. № 16(1). S. 13-22.
3. Guadalupe-Grau A., Carnicero J.A., Losa-Reyna J. et all. Endocrinology of Aging From a Muscle Function Point of View: Results From the Toledo Study for Healthy Aging. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2017. Vol. 18, № 3. P. 234-239.
4. Nikiforova O. A., Ljashenko V. P. Dinamika ravnja kortizolu u sirovatci krvi shhuriv za umov endo- ta ekzogennoj giperholesterinemij. *Visnik Dnipropetrovs'kogo universitetu*. 2004. № 12 (1). S. 115-118.
5. Popova L. D. Vmest kortikosteronu ta andrenokortikotropnog gormonu u plazmi krvi shhuriv iz dominantnim ta submisivnim tipami povedinki. *Visnik problem biologiji i medicini*. 2012. № 3(1). S. 95-98.
6. Wiebke Arlt. Dehydroepiandrosterone and ageing. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004. Vol. 18, № 3. P. 363-380.
7. Low Serum DHEA-S Predicts Increased Fracture Risk in Older Men: The MrOS Sweden Study / Ohlsson C. et all. *Journal of Bone Miner Research*. 2017. Vol. 32, № 8. P. 1607-1614.
8. Sánchez-Guijo A., Neunzig J., Gerber A., Oji V. Role of steroid sulfatase in steroid homeostasis and characterization of the sulfated steroid pathway: Evidence from steroid sulfatase deficiency. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2016. № 437. P. 142-153.
9. Kamin H. S., Kertes D. A. Cortisol and DHEA in development and psychopathology. *Hormones and Behavior*. 2017. № 89. P. 69-85.
10. Walking training and cortisol to DHEA-S ratio in postmenopause: An intervention study / Di Blasio A. et all. *Women Health*. 2017. № 1. P. 1-16.
11. Jina R. O., Masona S., Mellon S. H. Cortisol/DHEA ratio and hippocampal volume: A pilot study in major depression and healthy controls. *Psychoneuroendocrinology*. 2016. № 72. P. 139-146.
12. Dehydroepiandrosterone alters vitamin E status and prevents lipid peroxidation in vitamin E-deficient rats / Miyazaki H. et all. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*. 2016. Vol. 58, № 3. P. 223-231.
13. Beishuizen A., Groeneveld A. B. J. Dehydroepiandrosterone (DHEA) and its Sulfate (DHEAS) in Critical Illness. *Intensive Care Medicine*. 2003. № 1. P. 891-900.
14. Mechanism of action of anti-aging DHEA-S and the replacement of DHEA-S / Nawata H. et all. *Steroids*. 2008. № 73 (2). P. 209-215.

УДК 612.01:591.51:599.323.45

ВІКОВІ ЗМІНИ ПОВЕДІНКОВИХ РЕАКЦІЙ САМЦІВ ТА САМОК ЩУРІВ У ТЕСТІ “ВІДКРИТЕ ПОЛЕ”

Муквич В. В., Ляшенко В. П., ¹Лукашов С. М.

*Дніпровський національний університет ім. Олесь Гончара
49000, Україна, Дніпро, просп. Гагаріна, 72*

*¹Лікувально-діагностичний науково-консультативний центр “Головний біль”
49000, Україна, Дніпро, Соборна площа, 14*

mukvichv@ukr.net

Проведено оцінку вікових та статевих змін поведінкових реакцій самців та самок щурів за звичайних умов у тесті “відкрите поле”. Дослідження проводили на беспородних білих щурах ювенільного, молодого, зрілого та передстаречого віку. Аналізували основні складові поведінки щурів в експериментальній установці “відкрите поле”, що своєю чергою характеризує той чи інший вид діяльності тварин. Ми безпосередньо простежували стан та вікові зміни в руховій (перетин квадратів по периферії), дослідницькій (перетин квадратів по центру, кількість стійок та обстежених отворів “нірок”), вегетативній (кількість актів уринацій та дефекацій) діяльності, а також аналізували рівень стривоженості тварин (кількість завмирань та грумінгу). Встановили вікові і статеві зміни поведінкових реакцій самців та самок щурів на різних вікових етапах їхнього онтогенезу.

Ключові слова: поведінкові реакції, самці та самки щурів, ювенільний вік статевозрілого періоду, молодий вік репродуктивного періоду, зрілий вік репродуктивного періоду, передстаречий вік періоду виражених старечих змін, тест “відкрите поле”.

Муквич В. В., Ляшенко В. П., ¹Лукашов С. М. ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ САМЦОВ И САМОК КРЫС В ТЕСТЕ “ОТКРЫТОЕ ПОЛЕ” / Днепро́вский национальный университет им. Олесь Гончара, 49000, Украина, Днепр, просп. Гагарина, 72; ¹Лечебно-диагностический научно-консультативный центр “Головная боль”, 49000, Украина, Днепр, Соборная площадь, 14.

Проведена оцінка вікових та статевих змін поведінкових реакцій самців та самок щурів за звичайних умов у тесті “відкрите поле”. Дослідження проводили на беспородних білих щурах ювенільного, молодого, зрілого та передстаречого віку. Аналізували основні складові поведінки щурів в експериментальній установці “відкрите поле”, що своєю чергою характеризує той чи інший вид діяльності тварин. Ми безпосередньо простежували стан та вікові зміни в руховій (перетин квадратів по периферії), дослідницькій (перетин квадратів по центру, кількість стійок та обстежених отворів “нірок”), вегетативній (кількість актів уринацій та дефекацій) діяльності, а також аналізували рівень стривоженості тварин (кількість завмирань та грумінгу). Встановили вікові і статеві зміни поведінкових реакцій самців та самок щурів на різних вікових етапах їхнього онтогенезу.

Ключевые слова: поведенческие реакции, самцы и самки крыс, ювенильный возраст половозрелого периода, молодой возраст репродуктивного периода, зрелый возраст репродуктивного периода, предстарческий возраст периода выраженных старческих изменений, тест “открытое поле”.

Mukvych V. V., Liashenko V. P., ¹Lukashov S. M. AGE-RELATED CHANGES OF OPEN FIELD BEHAVIORAL REACTIONS OF MALE AND FEMALE RATS / Oles Honchar Dnipro National University, 49000, Ukraine, Dnipro, Naharina ave., 72; ¹Medical-diagnostic scientific-consulting Center “Headache”, 49000, Ukraine, Dnipro, Soborna Ploscha, 14.

The Paper presents an estimation of age- and sex-related changes of open field behavioral reactions of male and female rats under normal conditions. It is known that to prevent the effects of cyclic changes in hormonal regulation of females, males are most often used in studies. In the study we used both male and female rats of different age categories to detect the sexual characteristics of behavioral reactions at different age stages of ontogenesis. The study was conducted on 120 non-linear outbred white male and female rats. The animals were distributed into groups using the classification of age groups of laboratory animals by Zapadniuk I. P. According to the classification male rats of 2,5 months belong to the juvenile puberty period (I group), of eight months – to the young age of the reproductive period (II group), of fourteen months – to the mature age of the reproductive period (III group), of 21 months – presenile age of the pronounced senile changes period (IV group). The main components of the open field rats behavior were analyzed, which in turn characterize one or another type of animals activity. We directly traced the state and age changes in the motor (crossing the squares along the periphery), research (crossing the squares in the center, number of pillars and examined holes), vegetative (number of urinations and defecations) activities, and also analyzed animal anxiety level (number of fading and grooming).

It is established that there is a probable decrease in the number of squares crossed along the periphery in female and male rats of four age groups, indicating a significant change in their motor activity with age. Female rats of different age groups have higher rates of horizontal motor activity and are characterized by their sharp decrease with age compared to male rats. The analysis of age-related changes in the research activity indexes allows us to determine the probable decrease in the number of squares crossed in the center, the pillars and the examined holes in female and male rats of different age groups. Fading and grooming, as indicators of rats anxiety are likely to increase with age and the peak of their increase falls on presenile rats. Vegetative indices of the studied male and female rats of all age periods were characterized by almost similar gradual increases in the number of urinations and defecations. Presenile female rats had a sharp increase in the number of defecations by 4 times and males of the corresponding age – a probable increase in the number of urinations by 9 times compared to juvenile rats of the same sex. Consequently, the study results made it possible to establish both age- and sex-related changes of behavioral reactions of male and female rats at different age stages of their ontogenesis.

Key words: behavioral reactions, male and female rats, juvenile puberty period, young age of the reproductive period, mature age of the reproductive period, presenile age of the pronounced senile changes period, open field test.

ВСТУП

Із віком спостерігається ряд змін у функціонуванні важливих систем в організмі, що знижують ефективність біологічних процесів, які необхідні для формування адаптаційно-регуляторних механізмів та підтримання гомеостазу [5]. У регуляції будь-якої функції організму беруть участь складні нейронні ланцюги центральної нервової системи. Саме тому вікові зміни центральної нервової системи є пусковим механізмом по відношенню до визначення провідних проявів вікових змін організму взагалі.

Відомо, що гіпоталамус являє собою своєрідний “годинник старіння”, а його вікові зміни – це одна із провідних причин у механізмі старіння організму. Різні ядра та системи нейронів у гіпокампі, гіпоталамусі, ретикулярній формації, котрі забезпечують регулювання поведінкових реакцій, а також підтримання гомеостазу та адаптаційні можливості організму [2]. Отже, здійснюючи тестування поведінки тварин різних вікових категорій, ми можемо оцінити стан та вікові зміни функціонування центральної нервової системи на кожному віковому періоді онтогенезу. Одним із найпоширеніших та інформативних методів вивчення поведінкових реакцій тварин є метод “відкрите поле”.

У більшості випадків поведінкові реакції щурів вивчаються під впливом різних речовин та лікарських препаратів (хлорпірифосу, ібупрофену, карбамазепіну, вальпроату натрія, парацетамолу, анальбену та ін.), дії змінного і постійного магнітних полів, в умовах формалінового набряку [7, 8, 10]. Інші автори розглядали статеві та типологічні відмінності поведінкової активності самок та самців [6], динаміку поведінки щурів у звичайних умовах [1], при цьому досліди були проведені лише на статевозрілих щурах. Також досліджувалася взаємозалежність між поведінковими характеристиками й вегетативними параметрами організму щурів (зрілий період, 6-15 м). Виходячи з цього, дослідження вікових та статевих змін поведінкових реакцій щурів є, безсумнівно, актуальним.

Відомо, що для запобігання впливів циклічних змін у гормональній регуляції самок у дослідженнях найчастіше використовують самців. Саме для виявлення статевих особливостей поведінкових реакцій на різних вікових етапах онтогенезу в дослідженні ми використовували самців і самок щурів різних вікових категорій.

Мета роботи: дослідження вікових та статевих змін поведінкових реакцій самців та самок щурів за звичайних умов у тесті “відкрите поле”.

Робота є фрагментом НДР “Біохімічні механізми адаптації живих організмів за умов патогенезу”, № державної реєстрації 0116U000025.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень “Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей” (Страсбург, 2005), “Загальних етичних принципів експериментів на тваринах”, ухвалених П’ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

Дослідження проведено на 120 нелінійних безпородних білих щурах. Використано самців та самок 2,5-, 8-, 14- та 21-місячного віку. Для щурів був проведений карантин відповідно до всіх правил зоогієни. Самці щурів утримувались у стандартних умовах віварію, а саме у світлому приміщенні з постійною температурою 20-25°C та вологістю 40-45 %. Клітки прибиралися регулярно. Щотижня проводилась дезінфекція крутим окропом та 5-10 % розчином їдкового луґу.

Раціон годування тварин складався з розрахунку добової потреби. У середньому для щурів він складає 30-32 г, із яких змішаного зернового корму – 25 г, овочів – 5-7 г. У питній воді щурів не обмежували [3].

Для розподілу тварин на групи використано класифікацію вікових груп лабораторних тварин Западнюка І. П., згідно з якою самці щурів 2,5-місячного віку належать до ювенільного віку статевозрілого періоду (І група), восьмимісячного віку – молодого віку репродуктивного періоду (ІІ група), чотирнадцятимісячного віку – зрілого віку репродуктивного періоду (ІІІ група), 21-місячного віку – передстаречого віку періоду виражених старечих змін (ІV група) [3].

Дослідження емоційного стану та рухливості щурів здійснювали за допомогою методики “відкрите поле” [11]. Відповідна експериментальна установка являє собою відкриту зверху квадратну камеру розміром 80×80 см, дно якої розграфлено на 25 однакових квадратів, шістнадцять з яких – це зовнішні квадрати, розташовані біля стінок поля. Відповідно, решта – 9 квадратів вважаються внутрішніми та не стикаються зі стінками поля. Установка “відкрите поле” характеризується наявністю “нірок” – круглих отворів діаметром 0,5 см, які розміщені серед внутрішніх квадратів. Висота бокових стінок становить 40 см. Під час проведення експериментів ця установка знаходилась у звукоізолюваному приміщенні з рівномірною освітленістю 50 Вт, що розміщувалась на висоті 150 см над центром поля [1].

Тестування кожної тварини здійснювали протягом 5 хв у той самий час, вранці. При цьому тварину розміщували в центрі відкритого поля та реєстрували горизонтальну рухову активність (кількість перетнутих периферичних квадратів), кількість перетнутих центральних квадратів, вертикальну рухову активність (кількість стійок), дослідження отворів (“нірок”), кількість актів грумінгу та завмирань. Квадрат вважався перетнутим, якщо тварина перетинала своїм тулубом (як мінімум, однією з лап) яку-небудь з його сторін [4]. При аналізі вегетативної поведінки підраховувалася кількість актів дефекації у вигляді залишених болюсів. Відповідно характеризували уринацію за кількістю актів уринування. Після тестування кожної тварини установку відкрите поле ретельно мили та висушували [1, 6, 9, 10].

Маючи на меті уникнення недостовірності даних, за дві години до проведення тестування тварин не проводили їх перегрупування, не годували, а також не здійснювали по відношенню до лабораторних щурів жодних інших маніпуляцій. Переміщення з однієї клітки в іншу, формування груп тварин, маркування та решту процедур проводили з тваринами не раніше як за 24 год до початку тестування.

Математичний аналіз даних виконано в програмі *Statistica 6.0*. Результати наведено у вигляді $M \pm m$, де M – середнє арифметичне значення, m – помилка середнього арифметичного значення. Одержані результати оброблялися за допомогою методу парних порівнянь з визначенням достовірності за t -критерієм Ст’юдента. Зміни вважалися достовірними при рівні значимості $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Методика “відкрите поле” певним чином відображає модуляцію функціональної активності мозку. Аналізуючи основні складові поведінки щурів в експериментальній установці “відкрите поле”, які своєю чергою характеризують той чи інший вид діяльності тварин, ми можемо безпосередньо простежувати стан та вікові зміни в руховій (перетин квадратів по периферії), дослідницькій (перетин квадратів по центру, кількість стійок та обстежених отворів “нірок”), вегетативній (кількість актів уринацій та дефекацій) діяльності, а також аналізувати рівень стривоженості тварин (кількість завмирань та грумінгу).

Характеризуючи горизонтальну рухову активність (ГРА), величиною якої є перетин квадратів по периферії, на рисунку 1 бачимо, що в самок щурів ювенільного віку статевозрілого періоду цей показник становив $126 \pm 2,83$, що вірогідно вище на 37,3 % порівняно з самками молодого віку, на 50 % – з самками зрілого віку та на 65 % – з самками передстаречого віку. Самці щурів ювенільного віку також характеризувалися наявністю вірогідних змін порівняно з самцями інших вікових груп, про що свідчать дані, представлені на рисунку 1.

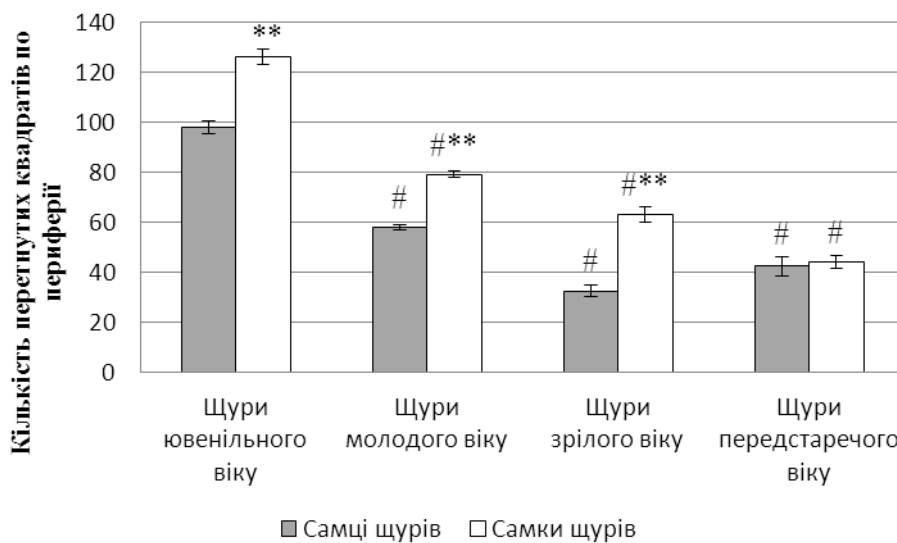


Рис. 1. Показники рухової активності досліджуваних самців та самок щурів у тесті “відкрите поле” ($M \pm m$).

Примітки: # – вірогідність між щурами ювенільного віку статевозрілого періоду відповідної статі та іншими віковими групами тварин, при $P < 0,05$; ** – вірогідні зміни між самцями та самками щурів відповідних вікових груп, при $P < 0,05$.

Проаналізувавши результати ГРА щурів трьох вікових груп, бачимо, що самки щурів ювенільного віку мають вірогідно вищі показники в 1,3 разу порівняно з самцями відповідної вікової групи. Така сама ситуація простежувалась між самцями та самками молодого віку. Натомість, як бачимо на рисунку 1, найнижчий показник ГРА серед представлених вікових груп самців відповідає самцям зрілого віку та дорівнює $32,6 \pm 2,08$, що вірогідно нижче в 1,9 разу порівняно з самками зрілого віку репродуктивного періоду. ГРА у самців щурів передстаречого віку не має вірогідних змін порівняно з самками щурів відповідного вікового періоду.

Дослідження кількості обстежених отворів “нірок”, стійок та перетнутих квадратів по центру є проявом орієнтовно-дослідницької поведінки щурів. На рисунку 2 бачимо, що показник кількості перетнутих центральних квадратів у щурів ювенільного віку статевозрілого періоду становив $10,75 \pm 1,50$. Самці молодого віку характеризувалися вірогідним зниженням цього показника в 1,5 разу, а самці передстаречого віку – в 1,65 разу порівняно з 2,5-місячними самцями.

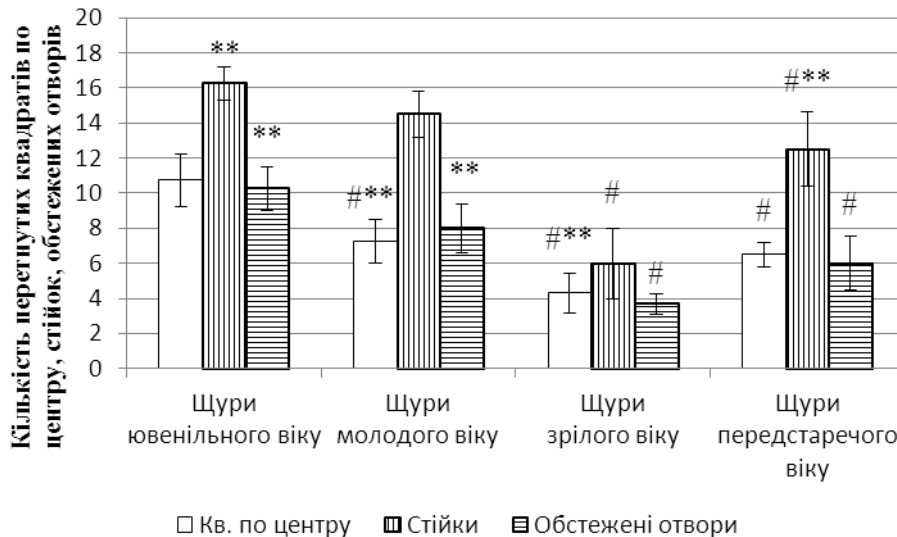


Рис. 2. Динаміка показників дослідницької активності самців щурів у тесті “відкрите поле” ($M \pm m$).

Примітки: # – вірогідність між щурами ювенільного віку статевозрілого періоду відповідної статі та іншими віковими групами тварин, при $P < 0,05$; ** – вірогідні зміни між самцями та самками щурів відповідних вікових груп, при $P < 0,05$.

Найвища різниця в кількості перетнутих квадратів спостерігалася між самцями ювенільного віку та самцями зрілого віку, останні з яких в 2,5 разів мали вірогідно нижчі показники в порівнянні з даною віковою групою тварин. Відповідний показник характеризувався також значною різницею між самцями послідовних вікових періодів, а саме самці зрілого віку в 1,7 разу мають вірогідно нижчі значення порівняно з самцями молодого віку. Натомість різниця в кількості перетнутих квадратів по центру між самцями ювенільного віку та щурами молодого віку є тотожною різниці між самцями зрілого віку та самцями передстаречого віку, про що свідчать дані, наведені на рисунку 2.

Кількість стійок (вертикальна рухова активність (ВРА)) у самців ювенільного віку становила $16,25 \pm 0,96$, що вірогідно на 23,08 % вище порівняно з самцями передстаречого віку. Результати дослідження показують, що кількість стійок у самців молодого віку характеризувалися тенденцією до зниження відносно самців ювенільного віку та самців передстаречого віку, а також вірогідним підвищенням на 58,6 % порівняно з самцями зрілого віку. Зміни цього показника спостерігалися в щурів зрілого віку, що проявились у вигляді вірогідного зменшення кількості стійок в 2,7 рази відносно щурів ювенільного віку, а також у 2 рази порівняно з самцями передстаречого віку.

Кількість обстежених отворів (“нірок”) – це один із різновидів орієнтовно-дослідницької поведінки тварин, що характеризує пізнавальну активність щурів. Заглядання в отвори – не що інше, як прояв показника ніркового рефлексу, який свідчить про здатність тварини досліджувати “відкрите поле” [7, 10]. Кількість обстежених “нірок” у самців ювенільного віку дорівнює $10,25 \pm 1,26$, у самців молодого віку – $8 \pm 1,41$, у самців зрілого віку – $3,67 \pm 0,58$, у самців передстаречого віку – $6 \pm 1,52$. Натомість спостерігали значні зміни в самців зрілого віку, а саме вірогідне зменшення відповідного показника у 2,18 разу порівняно з самцями молодого віку та у 2,8 разу відносно самців ювенільного віку. Самці передстаречого віку характеризуються вірогідним зниженням кількості обстежуваних отворів у 1,7 разу порівняно з самцями ювенільного віку. Отже, самці зрілого віку мають найнижчі показники пізнавальної активності порівняно з самцями інших представлених вікових груп.

Кількість перетнутих квадратів по центру самками ювенільного віку складала $14 \pm 0,71$, що вірогідно вище на 35,7 % та 55 % відносно самок щурів зрілого та передстаречого віку відповідно. Між самками щурів ювенільного та молодого віку спостерігалася незначна тенденція до зниження кількості перетнутих тваринами квадратів по центру. На рисунку 3 бачимо стрибкоподібне зниження відповідного показника з віком у самок щурів.

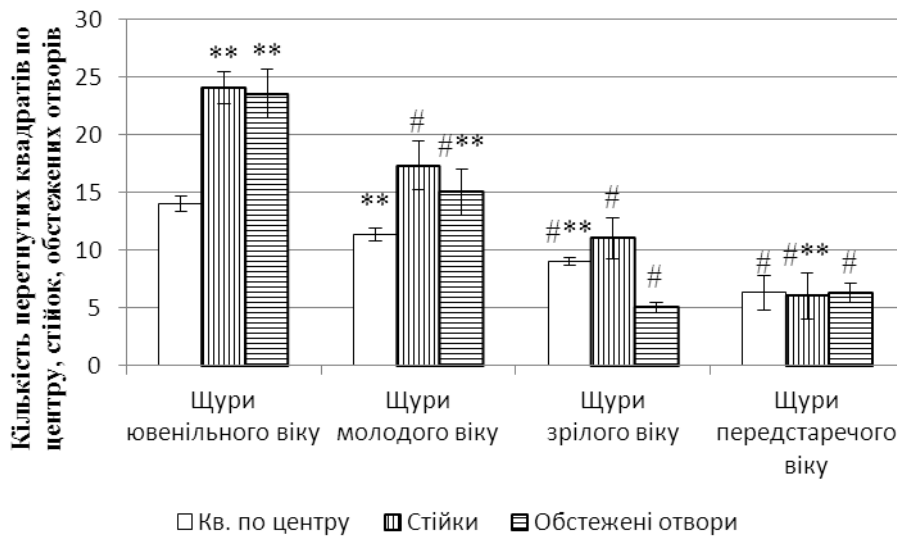


Рис. 3. Динаміка дослідницької активності самок щурів у тесті “відкрите поле” ($M \pm m$).

Примітки: # – вірогідність між щурами ювенільного віку статевозрілого періоду відповідної статі та іншими віковими групами тварин, при $P < 0,05$; ** – вірогідні зміни між самцями та самками щурів відповідних вікових груп, при $P < 0,05$.

Самки молодого віку мають вірогідно вищі (у 1,6 разу) значення цього показника порівняно з самцями відповідного вікового періоду. Також простежується вірогідне підвищення у 2 рази кількості перетнутих квадратів по центру самками зрілого віку порівняно з самцями відповідної вікової категорії.

За рисунком 3 у самок щурів ювенільного віку кількість стійок становила $24 \pm 1,41$, що вірогідно вище в 1,4 разу порівняно з самками молодого віку та у 2,2 разу відносно самок зрілого віку. Найвища різниця в значеннях відповідного показника навіть візуально чітко простежується на рисунку 3, а саме різниця між самками ювенільного віку, що вірогідно мають у 4 рази вищі значення відповідного показника порівняно з самцями передстаречого віку.

Кількість обстежених отворів “нірок” у самок ювенільного віку дорівнювала $23,5 \pm 2,12$, що вірогідно вище в 1,6 разу порівняно з самками молодого віку, у 3,7 разу – з самками зрілого віку та в 4,7 разу – з самками передстаречого віку. Спираючися на отримані дані, можемо говорити про подібну тенденцію щодо зменшення кількості стійок та обстежених отворів у самок щурів з віком, що характеризується стрімким та нерівномірним зниженням значень відповідних показників.

Самки ювенільного віку мають вірогідно вищі показники кількості стійок (у 1,5 разу) та кількості обстежених отворів (у 2,3 разу) порівняно з самцями відповідного вікового періоду. Самки молодого віку мають вірогідно вищі (у 1,9 разу) значення за кількістю обстежених отворів порівняно з самцями відповідного віку. Натомість самці передстаречого віку характеризуються вірогідно вищими (у 2 рази) показниками за кількістю стійок відносно самок відповідної вікової групи.

Відомо, що за рухову та дослідницьку активність відповідають гіпокамп, кора, ретикулярна формація та їх зв'язки між собою. Деякі дослідники говорять про зниження рухової активності на фоні одночасного підвищення дослідницької активності [4]. Проаналізувавши отримані результати, ми спостерігали зниження як рухової, так і дослідницької активності з віком у щурів.

Натомість стрибкоподібне зниження кількості перетнутих квадратів по периферії, кількості стійок та обстежених отворів спостерігали в самок щурів із віком порівняно з самцями щурів.

Завмирання являє собою поведінкову реакцію, яку відносять до прояву стривоженості тварини. Завмирання в самців та самок ювенільного віку, а також у самок молодого віку під час проведення тестування в експериментальній установці “відкрите поле” не спостерігали. Самці молодого віку характеризувалися наявністю незначної кількості завмирань – $1,5 \pm 1,29$. Натомість самці зрілого віку мали кількість завмирань – $6,33 \pm 1,05$, що вірогідно вище в 4,2 разу та в 3,1 разу порівняно з самцями молодого віку та самками зрілого віку відповідно. На рисунку 4 бачимо, що у самців останнього представленого нами вікового періоду кількість завмирань становила $5 \pm 0,42$, у самок передстаречого віку – $3 \pm 0,35$.

Отже, отримані результати свідчать про поступове збільшення кількості завмирань у самок щурів з віком, за їх відсутності у самок ювенільного та молодого віку. Натомість самці щурів характеризуються відсутністю актів завмирання у ювенільному віці, незначною їх наявністю у молодому віці та різким збільшенням відповідного показника у самців зрілого та передстаречого віку.

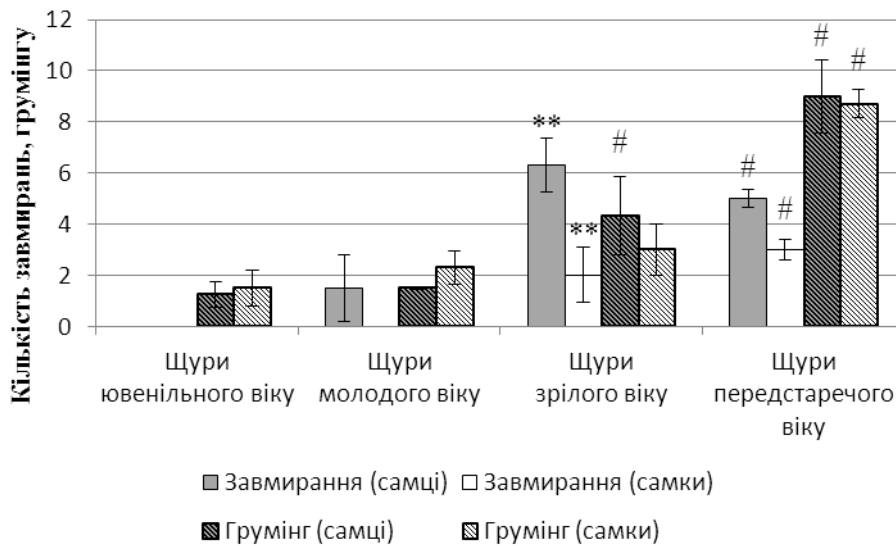


Рис. 4. Показники стривоженості самців та самок щурів різних вікових груп ($M \pm m$).

Примітки: # – вірогідність між щурами ювенільного віку статевозрілого періоду відповідної статі та іншими віковими групами тварин, при $P < 0,05$; ** – вірогідні зміни між самцями та самками щурів відповідних вікових груп, при $P < 0,05$.

Грумінг (косметична поведінка щурів) є важливою складовою поведінки тварин у “відкритому полі”. Крім прямої біологічної функції, грумінг у щурів часто використовується як адаптивна реакція при болях та стресі. Грумінг – це специфічна загально визнана поведінкова реакція в гризунів на стрес [4]. На рисунку 4 бачимо, що самці та самки представлених вікових груп характеризуються майже схожою кількістю актів грумінгу. Із віком у щурів спостерігається тенденція до збільшення відповідного показника стривоженості як у самців, так і у самок. За результатами нашого дослідження, щури передстаречого віку відзначалися найбільшою кількістю грумінгу, а саме відповідний показник у самців становив $9 \pm 1,41$, у самок – $8,7 \pm 0,55$. Натомість кількість грумінгу в самців зрілого віку дорівнював $4,34 \pm 1,53$, у самок цього віку – 3 ± 1 , що вірогідно нижче у 2,1 разу та у 2,9 разу порівняно з відповідними статями щурів передстаречого віку.

Отже, у щурів передстаречого віку спостерігали різке підвищення грумінгу, що найбільше виявилось в показниках самців щурів цієї вікової групи. Порівнюючи отримані результати, бачимо, що з віком спостерігається підвищення кількості грумінгу, пік його зростання припадає на самців передстаречого віку. Грумінг тісно корелює з руховою активністю тварин [10], про що свідчать результати нашого дослідження. Як вважають деякі автори, сильний

стрес призводить до зниження рухової активності на фоні підвищення грумінгу [4]. Натомість, ми зафіксували прояв відповідних змін, що характеризувалися підвищенням грумінгу та зменшенням рухової активності в щурів із віком у представлених вікових категоріях. Спостерігали більш різке підвищення грумінгу та зниження рухової активності з віком у самок щурів порівняно з самцями. На думку інших авторів, грумінг часто виникає саме після періоду нерухомості “завмирання” [4] та як показники стривоженості мають нерозривний зв’язок. Аналіз результатів нашого дослідження свідчить про те, що з віком кількість завмирань у щурів підвищується, що значною мірою більше проявляється в самців щурів порівняно з самками. Натомість послідовності та нерозривного зв’язку в підвищенні грумінгу та періодів завмирання у щурів з віком не спостерігали.

Потенційна цінність таких вегетативних показників, як кількість уринацій та дефекацій, у ряді випадків може бути досить інформативною при аналізі поведінки щурів [8]. Кількість уринацій у самців ювенільного віку становила $0,50 \pm 0,58$, у самців молодого віку – $1 \pm 0,02$, у самців зрілого віку – $1,25 \pm 0,96$. Вірогідних змін між представленими віковими групами не спостерігали. На рисунку 5 бачимо, що найвищий рівень діурезу спостерігався в самців передстаречого віку і дорівнював $4,5 \pm 2,16$, що вірогідно вище в 9 разів порівняно з самцями ювенільного віку та в 2,5 разу відносно самців зрілого віку.

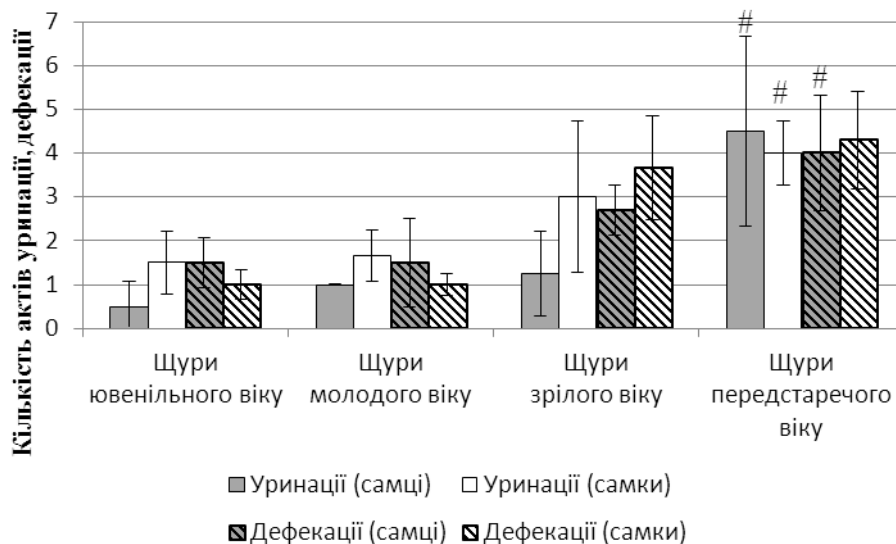


Рис. 5. Динаміка вікових змін вегетативних показники самців та самок у тесті “відкрите поле” ($M \pm m$)

Примітки: # – вірогідність між щурами ювенільного віку статевозрілого періоду відповідної статі та іншими віковими групами тварин, при $P < 0,05$; ** – вірогідні зміни між самцями та самками щурів відповідних вікових груп, при $P < 0,05$.

У самок ювенільного віку кількість уринацій становила $1,5 \pm 0,71$. Із віком відповідний вегетативний показник поступово підвищується. На рисунку 5 бачимо, що вже в самок передстаречого віку кількість уринацій дорівнює $4 \pm 0,73$, що вірогідно вище у 2,7 разу порівняно з самками ювенільного віку. Порівнюючи вікові зміни одного із вегетативних показників, можемо говорити про те, що самці та самки мають схожу вікову динаміку підвищення кількості уринацій, що проявляється спочатку в поступовому збільшенні цього показника. Натомість, уже період передстаречого віку, характеризується різким підвищення кількості уринацій у самців у 9 разів, у самок – у 2,7 разу порівняно з щурами ювенільного віку.

Показник кількості дефекацій у самців щурів ювенільного та молодого віку дорівнював $1,5 \pm 0,58$ та $1,5 \pm 1$ відповідно. У самців щурів зрілого віку відповідний показник становив $2,7 \pm 0,57$, що вірогідно вище у 1,8 разу порівняно з самцями щурів ювенільного та молодого віку. Кількість дефекацій у самців передстаречого віку – $4 \pm 1,32$, що вірогідно вище у 2,7 разу порівняно з самцями щурів ювенільного та молодого віку.

Показник кількості дефекацій у самок щурів ювенільного і молодого віку був незмінний, про що свідчать результати на рисунку 5. У самок зрілого віку спостерігалось значне вірогідне збільшення цього показника у 3,7 разу порівняно з самками попередніх представлених нами вікових груп. Як бачимо на рисунку 5, найвищою кількістю актів дефекації характеризувалися самки передстаречого віку, що вірогідно мали вищі показники у 4 рази відносно самок ювенільного віку. Отже, за результатами нашого дослідження для самців та самок щурів із віком характерне підвищення кількості актів дефекації, що більше проявляється у самок щурів.

Відомо, що гіпоталамус є центральною ланкою, що пов'язує нервові та гуморальні механізми регуляції вегетативних функцій організму, що відбуваються за участю його ерго- чи трофотропної зон [2, 5]. Виходячи з того, що найвищі показники кількостей уринацій та дефекацій були зафіксовані у самок та самців передстаречого віку, а найнижчі показники – у щурів ювенільного віку, це може свідчити в першому випадку про значну активність у них трофотропної зони гіпоталамусу, стимуляція якого призводить до реакцій парасимпатичного типу, у другому випадку – про переважання активності ерготропної зони гіпоталамусу – симпатичного відділу вегетативної нервової системи.

Перспективи подальшого дослідження полягають у вивченні вікових змін показників поведінкових реакцій щурів у тесті “відкрите поле”, а також вплив на них кофеїну.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено вірогідне зменшення кількості перетнутих квадратів по периферії у самок та самців щурів чотирьох вікових груп, що свідчить про достовірні зміни їхньої рухової активності з віком. Самки щурів різних вікових категорій мають вищі показники горизонтальної рухової активності та характеризуються з віком їх різким стрибкоподібним зменшенням порівняно з самцями щурів.
2. Аналіз вікових змін показників дослідницької активності дозволяє константувати вірогідне зменшення кількості перетнутих квадратів по центру, стійок та обстежених отворів у самок та самців щурів різних вікових груп.
3. Завмирання та грумінг як показники стривоженості в щурів із віком вірогідно збільшуються, пік їхнього зростання припадає на щурів передстаречого віку.
4. Вегетативні показники досліджених самців та самок щурів всіх представлених нами вікових періодів характеризувалися майже схожими поступовими підвищеннями кількостей уринацій та дефекацій. У самок передстаречого віку спостерігали різке вірогідне збільшення кількості актів дефекації у 4 рази, у самців відповідного віку – вірогідне підвищення кількості актів уринації у 9 разів порівняно з відповідними статями щурів ювенільного віку.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гелиева Е. А. Динамика поведения лабораторных крыс в нормальных (контрольных) условиях в тесте “открытое поле”. *Вісник студентського наукового товариства ДонНУ ім. В. Стуса*. 2013. Т.1. № 5. С. 269-274.
2. Жураківська О. Я. Вікові морфологічні зміни вентромедіального ядра гіпоталамуса. *Молодий вчений*. 2014. №5 (08). С. 154-157.
3. Западнюк И. П., Западнюк Е. А., Захария Е. А. Лабораторные животные: разведение, содержание, использование в эксперименте. Київ: Вища школа, 1983. 383 с.
4. Калугев А. В. Стресс, тревожность и поведение (актуальные проблемы моделирования тревожного поведения у животных): монографія. Київ: Енигма, 1998. С. 254-260, 287-295.
5. Королев И. Б., Котельников В. Н., Осипов О. И. Сравнительная оценка состояния симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы при повышенном уровне артериального давления у крыс. *Наука и мир*. 2014. Т.3. № 3(7). С. 122-126.

6. Курьянова Е. В., Укад А. С., Жукова Ю. Д. Половые и типологические различия поведенческой активности нелинейных крыс в тесте “открытое поле”. *Современные проблемы науки и образования*. 2014. №5. С. 460-467.
7. Лук'янова Л. В., Сирова Г. О., Грабовецька Є. Р. Вивчення впливу ібупрофену, кофеїну та їх композиції на емоційно-поведінкові реакції щурів в умовах формалінового набряку. *Український біофармацевтичний журнал*. 2012. №3 (20). С. 33-38.
8. Лукьянова Л. В. Изучение поведенческих реакций при введении кофеина, карбамазепина и их композиций в условиях формалинового отека у крыс. *Український біофармацевтичний журнал*. 2016. № 1. С. 22-26.
9. Пермяков А. А., Елисеєва Е. В., Юдицкий А. Д. Поведенческие реакции у экспериментальных животных с различной прогностической устойчивостью к стрессу в тесте “открытое поле”. *Вестник Удмуртского университета*. Ижевск, 2013. Вып. 3. С. 83-90.
10. Федько К. О., Сирова Г. О., Лук'янова Л. В. Емоційно-поведінкові реакції у щурів: експериментальне дослідження впливу кофеїну, парацетамолу та їх фармакологічної комбінації в тесті “відкрите поле”. *Теоретична медицина*. 2014. №1(79). С. 50-52.
11. Zimmerberg B., Farley M. J. Sex differences in anxiety behavior in rats: role of gonadal hormones. *Physiology and behavior*. 1996. Vol. 54, №6. P. 1119-1124.

REFERENCES

1. Gelieva E. A. Dinamika povedenija laboratornyh krys v normal'nyh (kontrol'nyh) uslovijah v teste “otkrytoe pole”. *Visnik students'kogo naukovoogo tovaristva DonNU im. V. Stusa*. 2013. T.1. № 5. S. 269-274.
2. Zhurakivs'ka O. Ja. Vikovi morfologichni zmini ventromedial'nogo jadra gipotalamusa. *Molodij vchenij*. 2014. №5 (08). S. 154-157.
3. Zapadnjuk I. P., Zapadnjuk E. A., Zaharija E. A. Laboratornye zhivotnye: razvedenie, sodержanie, ispol'zovanie v jeksperimente. Kiyiv: Vishha shkola, 1983. 383 s.
4. Kaluev A. V. Stress, trevozhnost' i povedenie (aktual'nye problemy modelirovaniya trevozhnogo povedenija u zhivotnyh): monografija. Kiyiv: Enigma, 1998. S. 254-260, 287-295.
5. Korolev I. B., Kotel'nikov V. N., Osipov O. I. Sravnitel'naja ocenka sostosnija simpaticeskogo i parasimpaticeskogo otdelov vegetativnoj nervnoj sistemy pri povyshennom urovne artireal'nogo davlenija u krys. *Nauka i mir*. 2014. T.3. № 3(7). S. 122-126.
6. Kur'janova E. V., Ukad A. S., Zhukova Ju. D. Polovye i tipologicheskie razlichija povedencheskoj aktivnosti nelinejnyh krys v teste “otkrytoe pole”. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija*. 2014. №5. S. 460-467.
7. Luk'janova L. V., Sirova G. O., Grabovec'ka E. R. Vivchennja vplivu ibuprofenu, kofeyinu ta ih kompoziciyi na emocijno-povedinkovi reakciyi shhuriv v umovah formalinovogo nabrjaku. *Ukrayins'kij biofarmaceutichnij zhurnal*. 2012. №3 (20). S. 33-38.
8. Luk'janova L. V. Izuchenie povedencheskih reakcij pri vvedeni kofeina, karbamazepina i ih kompozicij v uslovijah formalinovogo oteka u krys. *Ukrayins'kij biofarmaceutichnij zhurnal*. 2016. № 1. S. 22-26.
9. Permjakov A. A., Eliseeva E. V., Judickij A. D. Povedencheskie reakcii u jeksperimental'nyh zhivotnyh s razlichnoj prognosticheskoj ustojchivst'ju k stressu v teste “otkrytoe pole”. *Vestnik Udmurtskogo universiteta*. Izhevsk, 2013. Вып. 3. S. 83-90.
10. Fed'ko K. O., Sirova G. O., Luk'janova L. V. Emocijno-povedinkovi reakciyi u shhuriv: eksperimental'ne doslidzhennja vplivu kofeyinu, paracetamolu ta yih farmakologichnoyi kombinacii v testi “vidkrite pole”. *Teoretichna medicina*. 2014. №1(79). S. 50-52.
11. Zimmerberg B., Farley M. J. Sex differences in anxiety behavior in rats: role of gonadal hormones. *Physiology and behavior*. 1996. Vol. 54, №6. P. 1119-1124.

УДК 577.112 + 615.038

**РЕКОМБІНАНТНІ БІЛКИ ТЕРАПЕВТИЧНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ:
ОСОБЛИВОСТІ ОТРИМАННЯ,
ВИВЧЕННЯ БЕЗПЕЧНОСТІ ТА ЕФЕКТИВНОСТІ
(літературний огляд)**

Нечаєва Я. О., Грабчук С. М., Горшунов Ю. В., Мотроненко В. В., Галкін О. Ю.

*Національний технічний університет України
“Київський політехнічний інститут ім. Ігоря Сікорського”
03056, Україна, Київ, просп. Перемоги, 37*

alexftb@gmail.com

Рекомбінантні білки мають надзвичайно важливе значення для терапії та діагностики багатьох захворювань людини та тварин. Лікарські препарати на основі рекомбінантних білків мають низку особливостей, пов'язаних із технологією отримання, доведенням показників безпечності та ефективності. Розглянуто можливі підходи до класифікації препаратів терапевтичних рекомбінантних білків, зокрема за міжнародним анатомо-терапевтично-хімічним класифікатором, а також за альтернативним підходом, що базується на їх функціях та медичному застосуванні. Зроблено порівняльний аналіз різних систем експресії рекомбінантних білків з огляду на їх терапевтичне призначення за такими критеріями: продуцент, вектор, регуляторна послідовність, маркерний ген, технологічні та медико-біологічні переваги та недоліки. Зокрема, розглянуто системи експресії на основі прокариотичних (бактеріальні клітини) та еукаріотичних організмів (дріжджові клітини, культури клітин комах, ссавців та рослин). Проведена коротка маркетингова характеристика світового ринку біопрепаратів. Особливу увагу приділено сучасним світовим та вітчизняним вимогам до вивчення безпечності та ефективності препаратів біологічного (біотехнологічного) походження, у т.ч. рекомбінантних білків.

Ключові слова: рекомбінантні білки, класифікація, терапія, біотехнологія, безпека, ефективність

Нечаева Я. О., Грабчук С. Н., Горшунов Ю. В., Мотроненко В. В., Галкин А. Ю. РЕКОМБИНАНТНЫЕ БЕЛКИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ: ОСОБЕННОСТИ ПОЛУЧЕНИЯ, ИЗУЧЕНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ (литературный обзор) / Национальный технический университет Украины “Киевский политехнический институт им. Игоря Сикорского”; 03056, Украина, Киев, просп. Победы, 37

Рекомбинантные белки имеют чрезвычайно важное значение для терапии и диагностики многих заболеваний человека и животных. Лекарственные препараты на основе рекомбинантных белков имеют ряд особенностей, связанных с технологией получения, доказательством показателей безопасности и эффективности. Рассмотрены возможные подходы к классификации препаратов терапевтических рекомбинантных белков, в том числе по международному анатомо-терапевтико-химическому классификатору, а также по альтернативному подходу, основанному на их функциях и медицинском применении. Сделан сравнительный анализ различных систем экспрессии рекомбинантных белков, учитывая их терапевтическое назначения по следующим критериям: продуцент, вектор, регуляторная последовательность, маркерный ген, технологические и медико-биологические преимущества и недостатки. В частности, рассмотрены системы экспрессии на основе прокариотических (бактериальные клетки) и эукариотических организмов (дрожжевые клетки, культуры клеток насекомых, млекопитающих и растений). Проведена короткая маркетинговая характеристика мирового рынка биопрепаратів. Особое внимание уделено современным международным и отечественным требованиям к изучению безопасности и эффективности препаратов биологического (биотехнологического) происхождения, в т.ч. рекомбинантных белков.

Ключевые слова: рекомбинантные белки, классификация, терапия, биотехнология, безопасность, эффективность.

Nechaeva Ya. O., Grabchuk S. N., Gorshunov Yu. V., Motronenko V. V., Galkin A. Yu. RECOMBINANT THERAPEUTIC PROTEINS: SPECIALTY OF OBTAINING, SAFETY AND EFFECTIVENESS STUDY (review) / National Technical University of Ukraine “Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute”; 03056, Ukraine, Kyiv, Peremohy av., 37

Recombinant proteins are extremely important for the therapy and diagnosis of many human and animal diseases. Medicines based on recombinant proteins have a number of features associated with the technology of obtaining, safety and effectiveness studies. In the review article, possible approaches to the classification of medical preparations based on therapeutic recombinant proteins were analyzed. First of all it was viewed biological (biotechnological) preparations within the framework of the international anatomical-therapeutic-chemical (ATC) classifier. According to the authors ATC classification is not always suitable for analysis of

the market of biotech drugs as well as formation of prospects of biopharmaceutics. Alternative approach based on functions and medical application of biotech drugs (Group I: therapeutic proteins with enzymatic or regulatory activity; Group II: therapeutic proteins with special targeting activity; Group III: therapeutic proteins as vaccines; Group IV: therapeutic proteins as diagnostics).

A comparative analysis of different systems of expression of recombinant proteins was made (according to the following criteria: producer, vector, regulatory sequence, marker gene, technological and biomedical advantages and disadvantages). In particular, expression systems based on prokaryotic (bacterial cells) and eukaryotic organisms (yeast cells, insect cells, mammalian and plant cells) are considered. Expression systems based on bacterial cells are cost-effective and fast way to get many proteins. *E. coli* is the most detailed studied biological agent compared to others; it characterized by high yields of the target protein. But mostly target protein produced in the form of inclusion bodies in the randomly-expanded form (it requiring additional technological steps. Expression systems based on yeast cells are convenient because proteins are synthesized in secreted form. The target protein is synthesized as a glycosylated form, but the type of glycosylation does not always correspond to human. Expression systems based on insect cells provide a synthesis of secreted form of proteins. Disadvantages are expensive culturing mediums, and significant duration of biosynthesis process. Expression systems based on mammalian cells have following advantages: the target protein is humanized; high level of purity of proteins.

A short marketing characteristic of the world market of biologics was carried out. Particular attention is paid to modern international and domestic requirements for the study of the safety and efficacy of biological (biotechnological) origin products, including recombinant proteins. Quality, safety and efficacy of recombinant products are largely dependent on adequate control of raw materials and production process, as well as active pharmaceutical ingredient and of drug. Validation of cleaning processes for the removal / inactivation of undesirable materials (particularly viral contaminants, proteins and host cell DNA) are very important.

Key words: recombinant proteins, classification, therapy, biotechnology, safety, efficacy.

ВСТУП

Білки є одним із найбільш важливих класів біологічних макромолекул, які беруть участь практично у всіх клітинних процесах. Тому значна кількість досліджень у біології та медицині направлена на використання білків як діагностичних або терапевтичних препаратів. Значна частина антигенів, що є маркерами інфекційних та неінфекційних захворювань, має білкову природу. Сьогодні розроблено чимало методів отримання імунологічно активних білкових продуктів, до яких відноситься біоорганічний синтез, екстракція з біологічної сировини, біосинтез з використанням мікроорганізмів тощо. Водночас не всі білки можливо отримувати у необхідних кількостях такого ступеню чистоти, щоби задовольняти вимоги їх діагностичного чи терапевтичного застосування. Окрім цього, використання даних методів не завжди є ефективним з техніко-економічної точки зору. Використання біосировини людського та тваринного походження також суттєво обмежує медичне використання таких білкових препаратів через питання біобезпеки [1-3]. У 1973 р. було розроблено спосіб перенесення генетичної інформації з одного організму в інший в умовах *in vitro* [2]. Цей метод, що отримав назву технології рекомбінантних ДНК, дозволив вченим виділяти певні гени і вводити їх в організм нового господаря. Рекомбінантна технологія дала можливість створювати продуценти для крупномасштабного синтезу багатьох імунологічно активних білків, а також отримувати препарати з покращеними властивостями.

Метою роботи був аналіз особливостей отримання, а також вивчення безпечності та ефективності рекомбінантних білків терапевтичного призначення.

ПРОБЛЕМИ КЛАСИФІКАЦІЇ ТЕРАПЕВТИЧНИХ БІОПРЕПАРАТІВ

За прогнозами ВООЗ у 2023 році близько 50 % продуктів (препаратів) у системі охорони здоров'я будуть саме біотехнологічного (біологічного) походження. Переважна більшість із них – рекомбінантні продукти [4]. Лікарські засоби прийнято класифікувати за міжнародним анатомо-терапевтично-хімічним класифікатором (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System, АТС). АТС поділяє лікарські засоби на групи, що мають 5 різних рівнів: I – клас препаратів у розрізі захворювань анатомічних органів та систем; II – блок препаратів у розрізі основних груп терапевтичних та фармакологічних особливостей; III – розділ препаратів уточнених терапевтичних та фармакологічних характеристик; IV – підрозділ препаратів уточнених терапевтичних, фармакологічних та хімічних характеристик; V – хімічна речовина.

Рекомбінантні препарати відносяться до різних груп згідно з АТС класифікатором, проте найбільша їх кількість зосереджена в таких підгрупах: J06 – Імунні сироватки та імуноглобуліни, J07 – Вакцини, L01 – Протипухлинні препарати, L03 – Імуностимулятори, L04 – Імунодепресанти. Слід зазначити, що АТС-класифікація не у всіх випадках є зручною для аналізу ринку біотехнологічних препаратів, формування перспектив розвитку біофармації.

Akash M. та співавтори [5] запропонували більш зручну, на нашу думку, класифікацію білків медичного призначення з точки зору їхніх функцій та застосування (рис. 1). I та II групи – білки, що схвалені регуляторними органами, III і IV групи – перебувають на стадії досліджень. До групи Ia відносять білки, які використовуються для лікування порушень обміну речовин або дисфункцій ендокринної системи (наприклад, ІЛ-1, фактор згортання крові VIII). Група Ib включає в себе білки, які стимулюють різні гематологічні та імунні реакції (зокрема, інтерферон-альфа, еритропоїтин). Білки, які використовують для зміни патофізіології захворювання, включені до групи Ic (наприклад, ботулічний токсин типів А і В). Протеїни, віднесені до групи IIa, стимулюють сигнальний шлях або пригнічують функціонування молекул або організмів за допомогою прямого зв'язування. До групи IIa відносять більшість моноклональних антитіл. Препарати, які передбачають цілеспрямовану (специфічну) доставку білків, включені до групи IIb (наприклад, ibritumomab tiuxetan – радіоактивно кон'юговані моноклональні антитіла, denileukin diftitox – химерний протеїн із активністю ІЛ-2 та дифтерійного токсину). Білки, які використовуються як вакцини (профілактичні та терапевтичні), належать до групи III (наприклад, вакцина проти гепатиту В на основі HBsAg). Білки, які віднесено до IV групи, використовуються для діагностичних цілей, а саме для діагностики інфекційних, онкологічних захворювань та ендокринних порушень [5].

Ринок біотехнологічних лікарських засобів, у т.ч. рекомбінантних білків, розвивається в останні десятиліття вкрай стрімко. Нині в різних країнах випускається понад 120 рекомбінантних білків, з яких 100, пройшовши клінічні випробування, дозволені до використання в Європейському Союзі та США. За підрахунками фахівців, щорічний обсяг світового ринку лікарських засобів на основі білків, створених генно-інженерним шляхом, збільшується на 15 % і у 2010 році становив 18 млрд доларів США. Станом на 2015 рік майже 400 рекомбінантних білків успішно виробляються і схвалюються до застосування. Решта – 1300 терапевтичних білків перебувають на стадії розробки, з яких близько 50 % знаходяться на етапі доклінічних досліджень, інші 33 % – на етапі клінічних випробувань [6-8].



Рис. 1. Класифікація білків медичного застосування [5]

БІОТЕХНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ОТРИМАННЯ РЕКОМБІНАНТНИХ ТЕРАПЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

За 40 років, що минули з моменту відкриття технології рекомбінантних ДНК, розроблено чимало рекомбінантних систем експресії різних біологічно активних речовин на основі прокаріотичних та еукаріотичних продуцентів. Характеристика різних систем експресії рекомбінантних білків наведена в табл. 1.

Таблиця 1 – Системи експресії, що використовуються для синтезу рекомбінантних білків [3]

Продукент	Вектор	Регуляторна послідовність	Маркерний ген	Переваги цієї системи	Недоліки цієї системи
Прокаріотичні системи					
Бактеріальні клітини	Плазміда, вірус, фаг або косміда	Промотор T7 РНК полімерази (rT7), TAC промотор (rTAC), Ttr промотор, Lac промотор, Tte промотор, PhoA промотор	Ген стійкості до антибіотики	Економічно вигідний та швидкий спосіб отримання багатьох білків. <i>E. coli</i> - найдетальніше вивчений організм в порівнянні з іншими, що полегшує роботу з ним. Високі виходи цільового білка	У більшості випадків цільовий білок напрацьовується у вигляді тілець – включень у хаотично-розгорнутій формі, що потребує додаткових технологічних етапів. Потребує урахування вимог вірусної безпеки у випадку використання вірусної векторної системи
Еукаріотичні системи					
Дріжджові клітини	Епісомні або плазмідні вектори, інтегруючі вектори, шпучні дріжджові хромосоми	Оксидазний промотор I	Ген стійкості до антибіотики	Напрацьовання білка в секретованій формі	Цільовий білок напрацьовується в глікозильованій формі, але тип глікозильовання не завжди відповідає людському
Культури клітин комах	Бакуловірусна векторна система експресії	Актиновий промотор OrFЕ2	Ген стійкості до зеоцину	Напрацьовання білка в секретованій формі	Коштовні середовища для культивування продукента. Значна тривалість процесу напрацьовання цільового білка
Культури клітин ссавців	Плазмідні вектори рCR, рсDNA-hPS, аденовірусні вектори	Вірусні промотори, промотори внутрішніх генів та гібридні промотори	Селективні маркерні гени, що кодують синтез неоміцинофосфотрасферази, дигідрофолатредуктази або глутамінсинтетази	Цільовий білок є гуманізованим. Ступінь чистоти отриманого білка набагато вищий, ніж у білка отриманого за допомогою систем експресії на основі прокаріотичних та дріжджових клітин	Висока вартість напрацьовання цільового білка. Потребує урахування вимог вірусної безпеки

Для отримання рекомбінантних білків дуже часто обирають найпростішу та найпоширенішу систему експресії, а саме *Escherichia coli*. Цей продуцент має ряд переваг: потенційно високий рівень експресії, низька вартість, прості умови культивування, швидкий ріст, простота маніпуляцій з геномом порівняно з іншими мікроорганізмами, більшість параметрів культивування можна змінювати для оптимізації експресії білка. До того ж *E. coli* є найдетальніше вивченим організмом порівняно з іншими, що полегшує роботу з ним. Недоліком продуценту є те, що в більшості випадків цільовий білок напрацьовується у вигляді тілець включень в хаотично-розгорнутій формі, що потребує додаткових технологічних етапів [3, 9, 10].

Біосинтез цільового білка в *E. coli* відбувається за стандартним механізмом синтезу білка в клітинах бактерій. Для забезпечення цього процесу культивування проводять у дві фази у ферментері при оптимальній температурі росту продуцента цільового білка, інтенсивному перемішуванні та аерації (якщо це позитивно впливає на накопичення білка).

У першій фазі відбувається накопичення біомаси, у другій – індукція та синтез рекомбінантного білка. Для запуску механізму біосинтезу цільового рекомбінантного білка в середовище необхідно додавати індуктор.

Як бактерійна система експресії також можуть використовуватися *Bacillus sp.*, *Pseudomonas sp.*, *Micrococcus sp* [2].

Крім генетично модифікованих прокариотичних клітин, для отримання терапевтичних білків розроблені технології з використанням рекомбінантних одноклітинних еукаріот. В основному це дріжджі родів *Pichia*, *Candida*, *Kloeckera*, *Saccharomyces*, *Rhodotorula*, *Hansenula*, *Torulopsis*. Зазначимо, що *Pichia pastoris* та *Saccharomyces cerevisiae* є одними із найбільш широко використовуваними системами експресії. Генно-інженерні дріжджі *S.cerevisiae*, використовуються щонайменше у виробництві 10 рекомбінантних білків, що схвалені до клінічного використання. До них відносяться деякі похідні інсуліну і гормони росту, рекомбінантна вакцина проти гепатиту В [2].

Деякі рекомбінантні терапевтичні білки (інтерферони, людські гонадотропіни) мають дуже складну структуру і вимагають певних посттрансляційних модифікацій, що приводять до правильної конформації білкової молекули і її глікозилювання – все це робить використання прокариот для синтезу таких молекул досить складним завданням. Наприклад, від того, у яких точках молекули відбудеться глікозилювання, залежить третинна структура, час деградації, розпізнавання такої молекули рецепторами клітин-мішеней тощо. Тож зараз рекомбінантні глікозилювані пептиди успішно синтезуються клітинними лініями [2].

Продуцентом терапевтичних білків може бути будь-яка підготована еукаріотична клітинна лінія: клітинні лінії тварин, серед яких найбільш розповсюджені СНО (Chinese hamster ovary cell), Baby hamster kidney (ВНК), PerC6, HEK293; рослинні клітини: клітини тютюну чи томату; клітини комах тощо [2, 3, 11].

Вибір потрібної клітинної лінії визначається трьома факторами: співвідношенням між виживаністю та продуктивністю; якістю посттрансляційних модифікацій синтезованого білка; біобезпечністю (співвідношенням ризику контамінації клітинної лінії вірусною, пріонною чи іншою контамінацією).

Як продуценти найчастіше використовуються клітинні лінії СНО, що виділяють з яєчників китайського хом'яка. Вони мають ряд переваг, а саме: можуть виживати при достатньо високій клітинній щільності; порівняно легко трансформуються чужерідною ДНК; легко розмножуються в культурі; забезпечують найбільш ефективний та максимально близький до людського профіль глікозилювання білків; клітини та їхні похідні мають значною продуктивністю за генно-інженерними білками; клітини можуть бути адаптовані до росту в суспензії та життєздатні в безсироватковому середовищі. Визначальним фактором при виборі клітинної лінії СНО є посттрансляційні модифікації синтезованого білка. При культивуванні клітинних ліній тварин необхідно враховувати морфологічні особливості біологічного агента

(вразливість клітинної оболонки), субстратзалежність, забезпечення аерації без ефекту турбогіпобіозів. Клітинні лінії СНО культивують на мікроносіях у промислових масштабах, в основному, з використанням одноразових ферментерів.

Серед нових систем експресії клітини комах досить швидко впроваджуються в розробки технологій отримання рекомбінантних білків. У 2007 році за допомогою клітинних ліній комах була отримана перша вакцина з використанням бакуловірусної системи – рекомбінантна адсорбована вакцина проти вірусу папіломи людини (ВПЛ), що являє собою суміш вірусоподібних частинок рекомбінантних поверхневих білків ВПЛ типів 16 і 18. Білки ВПЛ отримані з використанням рекомбінантних бакуловірусів на культурі клітин *Trichoplusia ni* (Hi-5 Rix4446) [12].

Крім того, розробляються трансгенні рослини та тварини, які також використовуються для виробництва різних типів терапевтичних білків. ДНК цільового білку вводять в геном рослин з метою отримання великого обсягу необхідного білка. До того ж культурні рослини є економічно ефективними біореакторами, які можуть бути використані як істивні вакцини. Вакцини, що виробляються в трансгенних рослинах, мають низку переваг, а саме: спрощений процес зберігання, зручна система доставки і низька вартість в порівнянні з рекомбінантними вакцинами [12].

ОСОБЛИВОСТІ ДОВЕДЕННЯ БЕЗПЕЧНОСТІ ТА ЕФЕКТИВНОСТІ РЕКОМБІНАНТНИХ ТЕРАПЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

Із появою технології рекомбінантної ДНК з'явилась можливість виробництва великої кількості лікарських засобів, які важко отримати з природних джерел. Проте не уявляється можливим повністю спрогнозувати біологічні властивості і клінічні характеристики цих макромолекул тільки на основі їхніх фізико-хімічних характеристик. Крім того, біологічні системи за своєю суттю варіабельні, що має важливі наслідки для безпеки та ефективності отриманого продукту. Тому необхідною умовою для запровадження біопрепаратів у клінічну практику є забезпечення належного рівня якості від партії до партії, розроблення надійних (стабільних) виробничих процесів [3].

Потенційні проблеми безпеки виникають із появою нових процесів, які використовуються у виробництві, продуктів і домішок, а також через складні структурні та біологічні властивості самих продуктів. Особливої уваги вимагають фактори, що включають можливу присутність у продуктах, отриманих із трансформованих клітин ссавців, забруднюючої онкогенної ДНК клітини-господаря, а також наявність вірусів. Оскільки природа і виробництво цих продуктів є дуже складними, вони так само вимагають складних лабораторних методів для забезпечення їх належної стандартизації та контролю. Комплексна аналітична характеристика лікарської речовини і/або лікарського препарату не виключає процес перевірки та контролю в процесі виробництва. Заходи контролю стосуються і вихідних матеріалів, і виробничого процесу. Необхідні дані про якість клітини-господаря, чистоту, відсутність сторонніх агентів, адекватне тестування в процесі виробництва, а також ефективність методів випробувань [12-14].

Якість, безпека та ефективність рекомбінантних продуктів значною мірою залежать від адекватного контролю вихідних матеріалів і виробничого процесу, а також лікарської речовини і самого лікарського препарату. Важливою є валідація процесів очищення для видалення/інактивації небажаних матеріалів – особливо вірусних домішок, білків і ДНК клітини-хазяїна. Ці керівні принципи охоплюють також процеси управління виробництва і комплексну характеристику лікарської речовини і лікарського продукту [1].

Особливістю стандартизації препаратів біотехнологічного походження на основі рекомбінантних білків є те, що кожен рекомбінантний препарат індивідуальний, тому потребує індивідуального підходу з урахуванням властивостей конкретної речовини, особистого підходу в розробленні методів контролю якості. Рекомбінантні білки, що плануються до застосування із лікувальною метою, мають відповідати специфічним вимогам,

що відрізняє їх від тих білків, що використовуються винятково в науково-дослідних роботах. Характеристика отриманих за допомогою рекомбінантних технологій білків повинна містити визначення їхніх фізико-хімічних властивостей, біологічної активності, імунохімічних властивостей, чистоти та наявності домішок за допомогою відповідних сучасних методів, та є необхідною умовою для розроблення повних і відповідних специфікацій [12-14].

Специфікація для активної речовини та лікарського препарату є одним з елементів загальної стратегії контролю, яка включає контроль вхідних матеріалів та допоміжних речовин, контроль у процесі виробництва, валідацію процесів, дотримання вимог належної виробничої практики, випробування стабільності і контроль однорідності серій. Належна якість активної речовини/лікарського препарату може бути гарантована тільки при застосуванні всіх цих елементів [12-14].

Питання, що стосуються доведення ефективності біологічних (біотехнологічних) лікарських засобів, у т.ч. біологічно подібних препаратів (біосимілярів), залишається складним науково-практичним завданням. Фахівцями регуляторних органів провідних країн світу, зокрема, Європейського агентства з лікарських засобів, Адміністрацією продуктів харчування та ліків США сформовано керівні принципи дослідження безпечності та ефективності біопрепаратів [12-17]. Загальні принципи доклінічних та клінічних досліджень подібних біологічних лікарських засобів, які містять як активну субстанцію білки, отримані за допомогою біотехнологій, сформовано й у нашій країні [18]. Рекомендації, що наведені у цих документах, засновані на багаторічному досвіді роботи з традиційними та рекомбінантними біопрепаратами [12-17]. Ці принципи застосовують, загалом, до всіх біологічно активних білкових продуктів, що використовуються при лікуванні захворювань людини, і які отримують за допомогою технології рекомбінантної ДНК з використанням прокаріотичних або еукаріотичних клітин. Ці принципи стосуються також білкових продуктів, що використовуються для діагностики *in vivo* (наприклад, моноклональних антитіл), продуктів, що застосовуються для лікування *ex vivo*, а також тих, що навмисно модифіковані, наприклад, поліетиленгліколем, кон'югацією з цитотоксичним лікарським засобом, або з модифікованою рДНК. Деякі аспекти цих принципів можуть застосовуватися до продукції, виробленої в трансгенних тваринах і рослинах [12-17].

ВИСНОВКИ

Проаналізовано сучасні підходи до класифікації лікарських засобів та визначено класифікацію, що є найбільш зручною для біологічних (біотехнологічних) препаратів. Проведений порівняльний аналіз різних систем експресії рекомбінантних білків (за такими критеріями: продуцент, вектор, регуляторна послідовність, маркерний ген) дозволив сформулювати переваги та недоліки в контексті технологічних та медико-біологічних особливостей. Проаналізовано системи експресії на основі прокаріотичних (бактеріальні клітини) та еукаріотичних організмів (дріжджові клітини, культури клітин комах, ссавців та рослин). Проаналізовано сучасні світові та вітчизняні вимоги до вивчення безпечності та ефективності препаратів біологічного (біотехнологічного) походження, у т.ч. рекомбінантних білків.

ЛІТЕРАТУРА

1. Andersen D. C., Krummen L. Recombinant protein expression for therapeutic applications. *Cur. Op. Biotechnol.* 2002. Vol. 13. P. 117-123.
2. Glick B. R., Pasternak J. J. Molecular biotechnology. Principles and applications of recombinant DNA. 3rd ed. Department of Biology, University of Waterloo Waterloo, Ontario, Canada. ASM Press Washington D.C. 2003. 760 p.
3. Галкін О. Ю., Ширококов В. П., Григоренко А. А., Дуган О. М., Луценко Т. М., Комар А. Г. Біотехнологічні основи створення засобів серологічної діагностики інфекційних та неінфекційних захворювань: монографія / Під ред. В. П. Широкова. К.: НТУУ "КПІ", 2015. 204 с.

4. Проценко М. В., Ягудина Р. И. Биотехнологические лекарственные средства и биоподобные препараты: обзор практического применения и нормативной базы регулирования обращения. *Фармакоэкономика*. 2010. Т. 3, № 4. С. 13-21.
5. Akash M.S.H., Rehman K., Tariq M., Chen S. Development of therapeutic proteins: advances and challenges. *Turkish J. Biol.* 2015. № 39. P. 1-16.
6. Milenic D. E., Brady E. D., Brechbiel M.W. Antibody-targeted radiation cancer therapy. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2004. Vol. 3 (6). P. 488-499.
7. Sanchez-Garcia L., Martín L., Mangues R., Ferrer-Miralles N., Vázquez E., Villaverde A. Recombinant pharmaceuticals from microbial cells: a 2015 update. *Microbial Cell. Factories*. 2016. № 15:33. P. 1-7.
8. Żerek B., Rózga P. Recombinant protein therapeutics – the future is here. *Laborant*. № 4. P. 34-37.
9. Галкин А. Ю., Горшунов Ю. В., Бесараб А. Б., Луценко Т.Н., Гришина А. С. Влияние добавок растительного происхождения к питательной среде на уровень биосинтеза рекомбинантного белка бактериями *Escherichia coli*. *Вісник Запорізького національного університету. Біологічні науки*. 2015. №1. С. 184-194.
10. Луценко Т. Н., Галкин А. Ю. Обоснование биотехнологических подходов получения интерлейкина-7 человека рекомбинантного. *Труды Белорусского государственного технологического университета. Серия "Химия, технология органических веществ и биотехнология"*. 2015. № 4 (177). С. 188-197.
11. Петров Ю. П., Цупкина Н. В. Особенности роста культуры клеток линии СНО. *Цитология*. 2012. № 10. С. 754-760.
12. Janice M., Paquette C. Clinical development of therapeutic recombinant protein. *Drug discovery and genomic technologies*. 2003. Vol. 1 (35). P. 176-183.
13. Посилкіна О. В., Літвінова О. В. Перспективи розробки і клінічного використання біосимілярів в Україні. *Клінічна фармація*. 2014. Т. 18, № 1. С. 11-14.
14. Талаєва Т. В., Дорошук Л. В., Кудрявцева І. Г. Біотехнологічні лікарські препарати та біосиміляри: що необхідно знати клініцистам при призначенні біосимілярів. *Український ревматологічний журнал*. 2015. № 1 (59). С. 3-7.
15. Guidelines on the quality, safety and efficacy of biotherapeutic protein products prepared by recombinant DNA technology. Geneva: WHO. 2013. 92 p.
16. Alten R., Cronstein B. N. Clinical trial development for biosimilars. *Semin Arthritis Rheum*. 2015. Vol. 44(6). P. 2-8.
17. Braun J., Kudrin A. Progress in biosimilar monoclonal antibody development: the infliximab biosimilar CT-P13 in the treatment of rheumatic diseases. *Immunotherapy*. 2015. Vol. 7(2). P. 73-87.
18. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.5:2016. Лікарські засоби. Загальні принципи доклінічних та клінічних досліджень подібних біологічних лікарських засобів, які містять як активну субстанцію білки, отримані за допомогою біотехнологій. К.: МОЗ України. 2016. 132 с.

REFERENCES

1. Andersen D. C., Krummen L. Recombinant protein expression for therapeutic applications. *Cur. Op. Biotechnol.* 2002. Vol. 13. P. 117-123.
2. Glick B. R., Pasternak J. J. Molecular biotechnology. Principles and applications of recombinant DNA. 3rd ed. Department of Biology, University of Waterloo Waterloo, Ontario, Canada. ASM Press Washington D.C. 2003. 760 p.
3. Galkin O. Ju., Shirobokov V. P., Grigorenko A. A., Dugan O. M., Lucenko T. M., Komar A. G. Biotehnologichni osnovi stvorennja zasobiv serologichnoї diagnostiki in-fekcijnih ta neinfekcijnih zahvorjuvan': monografija / Pid red. V. P. Shirobokova. K.: NTUU "KPI". 2015. 204 s.

4. Procenko M. V., Jagudina R. I. Biotechnologicheskie lekarstvennye sredstva i biopodobnye preparaty: obzor prakticheskogo primeneniya i normativnoj bazy regulirovaniya obrashheniya. *Farmakojekonomika*. 2010. T. 3, № 4. S. 13-21.
5. Akash M. S. H., Rehman K., Tariq M., Chen S. Development of therapeutic proteins: advances and challenges. *Turkish J. Biol.* 2015. № 39. P. 1-16.
6. Milenic D. E., Brady E. D., Brechbiel M. W. Antibody-targeted radiation cancer therapy. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2004. Vol. 3 (6). P. 488-499.
7. Sanchez-Garcia L., Martín L., Mangues R., Ferrer-Miralles N., Vázquez E., Villaverde A. Recombinant pharmaceuticals from microbial cells: a 2015 update. *Microbial Cell. Factories*. 2016. № 15:33. P. 1-7.
8. Žerek B., Rózga P. Recombinant protein therapeutics – the future is here. *Laborant*. № 4. P. 34-37.
9. Galkin A. Ju., Gorshunov Ju. V., Besarab A. B., Lucenko T. N., Grishina A. S. Vliyanie dobavok rastitel'nogo proishozhdeniya k pitatel'noj srede na uroven' biosinteza rekombinantnogo belka bakterijami *Escherichia coli*. *Visnik Zaporiz'kogo nacional'nogo universitetu. Biologichni nauki*. 2015. №1. S. 184-194.
10. Lucenko T. N., Galkin A. Ju. Obosnovanie biotechnologicheskikh podhodov poluchenija interlejkina-7 cheloveka rekombinantnogo. *Trudy Belorusskogo gosudars'vennogo tehngicheskogo universiteta. Serija "Himija, tehnologija organicheskikh veshhestv i bioteknologija"*. 2015. № 4 (177). S. 188-197.
11. Petrov Ju. P., Cupkina N. V. Osobennosti rosta kul'tury kletok linii SNO. *Citologija*. 2012. № 10. S. 754-760.
12. Janice M., Paquette C. Clinical development of therapeutic recombinant protein. *Drug discovery and genomic technologies*. 2003. Vol. 1 (35). P. 176-183.
13. Posilkina O. V., Litvinova O. V. Perspektivi rozrobki i klinichnogo vikoristannja biosimiljariv v Ukraini. *Klinichna farmacija*. 2014. T. 18, № 1. S. 11-14.
14. Talayeva T. V., Doroshuk L. V., Kudrjavceva I. G. Biotechnologichni likars'ki preparati ta biosimiljari: shho neobhidno znati klinicistam pri priznachenni biosimiljariv. *Ukrayins'kij revmatologichnij zhurnal*. 2015. № 1 (59). S. 3-7.
15. Guidelines on the quality, safety and efficacy of biotherapeutic protein products prepared by recombinant DNA technology. Geneva: WHO. 2013. 92 p.
16. Alten R., Cronstein B. N. Clinical trial development for biosimilars. *Semin Arthritis Rheum*. 2015. Vol. 44(6). P. 2-8.
17. Braun J., Kudrin A. Progress in biosimilar monoclonal antibody development: the infliximab biosimilar CT-P13 in the treatment of rheumatic diseases. *Immunotherapy*. 2015. Vol. 7(2). P. 73-87.
18. Nastanova ST-N MOZU 42-7.5:2016. Likars'ki zasobi. Zagal'ni principi doklinichnih ta klinichnih doslidzhen' podibnih biologichnih likars'kih zasobiv, jaki mistjat' jak aktivnu substanciju bilki, otrimani za dopomogoju bioteknologij. K.: MOZ Ukraïni. 2016. 132 s.

УДК 616-001.4-085.33:615.03.032:612-092.9

ВПЛИВ МЕЛАНІНУ НА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ШКІРИ ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМИ РАНАМИ

Табурець О. В., Верещака В. В., Берегова Т. В., Остапченко Л. І.

Київський національний університет ім. Тараса Шевченка

ННЦ "Інститут біології та медицини"

03127, Україна, Київ, просп. Академіка Глушкова, 2

olesya8@ukr.net

Встановлено, що при травмуванні шкіри розвиваються деструктивні зміни в епідермісі та дермі шкіри, ступінь яких залежить від терміну експерименту. Виявлено, що використання нової фармакологічної композиції на основі меланіну призводить до відновлення структури шкіри при її механічних ушкодженнях.
Ключові слова: ризана рана, хімічний опік, меланін, шкіра.

Табурець О. В., Верещака В. В., Береговая Т. В., Остапченко Л. И. ВЛИЯНИЕ МЕЛАНИНА НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ КОЖИ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМИ РАНАМИ / Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко; 03127, Украина, Киев, ул. Академика Глушкова, 2
Установлено, что при травмировании кожи развиваются деструктивные изменения в эпидермисе и дерме кожи, степень которых зависит от срока эксперимента. Выявлено, что использование новой фармакологической композиции на основе меланина приводит к восстановлению структуры кожи при ее механических повреждениях.

Ключевые слова: резаная рана, химический ожог, меланин, кожа.

Taburets O. V., Vereschaka V. V., Beregova T. V., Ostapchenko L. I. INFLUENCE OF MELANINE ON THE MORPHOFUNCTIONAL STATE OF RAT SKIN WITH EXPERIMENTAL WOUNDS / Taras Shevchenko National University of Kiev; 03127, Ukraine, Kiev, Academician Glushkov avenue, 2

Wound healing is a complex and dynamic process of replacing devitalized and missing cellular structures and tissue layers. We have previously shown that melanin, producer of which is the Antarctic black yeast fungi *Pseudonadsoniella brunea* (*Nadsoniella nigra* sp. X-1), sown with samples of vertical cliffs of the island Galindez (Ukrainian Antarctic Station "Akademik Vernadsky") has expressed cytoprotective effect, promoted rapid wound healing of various ethiology and can be offered as a new dermatropic drug. We have created a new pharmacological composition which includes 0,1 % melanin, dissolved in 0,5 % Carbopol.

Experiments conducted in accordance with international principles of the European Convention for the Protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes, according to the Law of Ukraine of 21.02.2006 № 3447-IV "On protection of animals from cruelty".

Research was conducted on white laboratory female rats weighing 200-250 g, which were divided into four groups. In each model animals experimental skin wounds without drugs were used as a control (first group). Wounds of rats of second group were treated only with 0,5 % carbopol (universal solvent drugs to make them gel-like consistency, Carbopol 980"). Animals of third group got 0,1 % melanin (produced by Antarctic black yeast-like fungi *Nadsoniella nigra*, strain X1-M, and received by us microbiologically) dissolved in 0,5 % carbopol for wounds' healing. Animals of fourth group without experimental skin wounds were used as a intact animals. Before the experiment, the rats were kept in quarantine and were marked by given them notches on ears. When animals were injured they were anesthetized by sodium thiopental (Biochemie GmbH/Austria), at a dosage of 50 mg/kg. Before the experiment epilation was performed in the shoulder-blade area. Model of full-thickness skin wound. Plate wounds are reproduced on epilated skin in anesthetized rats. To do this, skin is cut using surgical scalpel and forceps, $1 \times 1 \text{ cm}^2$.

Chemical skin burns were caused by the introduction of 0,1 ml CaCl_2 . The attention was paid to the standardization of wounds received, the size of which didn't exceed 400 mm^2 . On 4-5 days necrotomy of the affected area was performed and then treatment of wounds started until healing

Treatment begins immediately after wounds reproduction until healing.

Histological study was conducted using standard histological methods.

When analyzing the histological sections of the skin of rats, we can visually observe the efficiency of the regenerative processes of the restoration of the epidermis, dermis and hypodermis due to the growth and replacement of deformed and necrotic areas with collagen fibers. Accordingly, on the 14th day of the studies in the experimental group of animals, which were applied to the wound wound with the melanin-based composition, the mature connective tissue predominated, the leukocyte infiltration was already poorly expressed, and the epithelization of the wound was well expressed in the layers of the epidermis. In control and group II animals, leukocyte infiltration and granulocyte infiltration was moderately pronounced, a large number of neutrophilic leukocytes, eosinophils and macrophages were observed, both in the purulent part of the skin at the site of necrosis and at the border with it. The process of regeneration of the epidermis was weakly expressed in contrast to the indices of group III.

Thus, during the experimental researches, the establishment of a "coarse scar" in the control group and in the second group of rats with the subsequent formation of a purulent site at the site of skin necrosis was determined by the long-term inflammatory process in the injury zone, which does not occur in the treatment of the pharmacological composition developed by us on the basis of Melanin Melanin, with its external application, modulates the process of inflammation, which leads to restoration of the structure of the skin with its mechanical damage. Therefore, the melanin-based composition is an effective dermatotropic agent for the treatment of wounds of skin of various genesis

In future studies, it is planned to conduct molecular and biochemical studies in blood serum and skin homogenate in animals with cutaneous wounds, without treatment and in conditions of melanin correction, and also compare the effective of treatment of cutaneous damage with melanin and with other dermatotropic-mediated preparations.

Key words: cut wound, chemical burn, melanin, skin.

ВСТУП

Сучасні досягнення біології та медицини дозволили розкрити механізми перебігу ранового процесу. Експериментальні та клінічні дослідження свідчать про те, що результати лікування ран не є оптимально-ефективними [1]. Правильне та успішне лікування хворих із ранами залежить від місцевого лікування [2]. Залишається актуальним пошук нових методів та засобів місцевого лікування, які володіють різноспрямованою дією, забезпечуючи репаративний, антимікробний та протизапальний ефект.

Асортимент зовнішніх лікувальних форм, які прискорюють загоєння ран, представлений монопрепаратами синтетичного походження у формі мазі чи крему [3]. Нами була створена нова фармакологічна композиція, до складу якої входить меланін (0,1 % Melanin (0,700 г), розчинений у (0,5 % карбополі (0,100 г (Carbopol 980))). Меланін – стабільний полімерний макрорадикал, який за хімічною природою є сумішшю різнорідних молекул, що утворюються не в процесі ферментативних реакцій, а шляхом хімічної конденсації; за хімічною структурою – це довголанцюгові полімери хіноїдів, побудовані з індоліл-5,6-хінонових одиниць. Взаємодіючи з білком, меланіни утворюють меланінпротеїни. Карбопол – карбоксиакриловий чи карбоксівініловий полімер, який використовують як основу для приготування гелів та крем-гелів [4]. Протягом усього терміну придатності гель із карбополом не розшаровується, не висихає, не змінює колір.

Попередні експериментальні дослідження показали, що меланін, продуцентом якого є антарктичні чорні дріжджеподібні гриби *Nadsoniellanigra* штам X1-M, має протизапальну, антиоксидантну та антимікробну дію (по відношенню до *S. aureus*, *P.aeruginosa*, *C.albicans*) [5-7].

Метою нашої роботи було морфологічне визначення репаративних властивостей шкіри за умов різаної та гнійно-некротичної рани під дією нової фармакологічної композиції на основі меланіну.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження проводили на безпорідних білих лабораторних щурах-самцях віком 3-5 міс., масою 200-250 г. Тварин утримували в стандартних умовах віварію при сталій температурі та вологості повітря. Експерименти проводили згідно з етичними принципами, ухваленими Першим національним конгресом України з біоетики, міжнародним угодам, національному законодавству у цій галузі [8] та біоетичною комісією ННЦ “Інститут біології та медицини” Київського національного університету імені Тараса Шевченка.

Усіх тварин розділяли на чотири групи, по 10 у кожній: I – тварини, у яких рана гоїлась самостійно шляхом епітелізації; II група – тварини, яким починаючи з наступного дня після моделювання рани, двічі на добу впродовж усіх термінів спостереження наносили на ранову поверхню карбопол; III – тварини, двічі на добу протягом всього експерименту наносили фармакологічну композицію на основі меланіну. Окрему групу склали інтактні тварини – контрольна група, у яких визначали фізіологічний рівень досліджуваних показників.

Площинні рани відтворювали на попередньо депільованій ділянці шкіри, у наркотизованих щурів (тіопентал натрію (BiochemieGmbH/Austria), у дозуванні 5 мг/100 г). Для моделювання рани використовували попередньо виготовлений квадратний трафарет, за допомогою хірургічних скальпеля вирізали шкіру розміром 1×1см² [5]. Нанесення фармакологічної композиції починали одразу після відтворення рани і до повного загоєння.

Хімічний опік шкіри викликали підшкірним введенням 0,1 мл CaCl₂. Звертали увагу на стандарт ран, розміри яких не повинні були перевищувати 400 мм². На 4-5 день здійснювали некротомію уражених ділянок і починали лікування ран до повного загоєння [9].

Перед початком експерименту щурів утримували на карантині та маркували нанесенням надсічок на вушні раковини. За добу до проведення експерименту тварин піддавали харчовій депривації з вільним доступом до води.

Оскільки при виконанні роботи досліджувався характер перебігу експериментального інфікованого ранового процесу м'яких тканин, термінами спостереження було обрано його ключові етапи загоєння – 3, 6, 9, 14 доби та день епітелізації рани, коли послідовно змінюється фаза гострих запальних явищ з вираженою гідратацією, фазами деградації та некролізу, початком розвитку грануляцій, повним заповненням поверхні рани грануляційною тканиною, початком краєвої епітелізації та закриттям дефекту рани шкірою [10].

Для вивчення проліферативної активності та ангиогенезу в рані ми вивчали морфологічні зміни в рановому вогнищі.

Для досліджень на світлооптичному рівні вирізали ділянку тканини, яка містить рану з прилеглою до неї неушкодженою шкірою разом з підшкірною клітковиною. Зразки фіксували в 10 %-му розчині нейтрального формальдегіду та піддавали рутинній гістологічній обробці [11]. Гістологічні зрізи фарбували гематоксиліном і еозином за методом Маллорі з використанням фосфорно-молібденової кислоти, за Касоном, альдегідфуксином, толуїдиновим синім з обробкою контрольних зрізів тестикулярною гіалуронідазою, за Романовським-Гімзою, за методом Мая-Грюнвальда [12].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що на 3-тю добу моделювання різаної рани в контрольній групі тварин спостерігалися дрібні косо-вертикальні розриви в роговому шарі та в базальній мембрані епідермісу. Деякі ядра кератиноцитів базального шару епідермісу видовжувалися та були орієнтовані вертикально відносно базальної мембрани. У ділянках перинуклеарного простору, де зустрічалися розриви епідермісу, цитоплазма базальних епідермоцитів мала ознаки дистрофії та вакуольної дегенерації. Нами встановлено, що цитоплазма базальних епідермоцитів набувала ознак еозинофілії, а ядра були слабко забарвлені гематоксиліном, що свідчить про можливі пікнотичні процеси. Виявлялися клітини з ознаками каріорексису, секвестрації та фрагментації ядра. На 3-тю – 4 – добу експерименту спостерігався виражений некроз у дермі із захопленням підшкірної жирової тканини. За рахунок звуження та деформації судинної сітки дерми відбувалося порушення перфузії некротичної тканини. На фоні вогнищ хронічного запалення, які були більш виражені на границі із зоною некрозу, окремі порталні тракти були інфільтровані лімфоцитами та гранулоцитами. У інфільтраті переважали макрофаги та еозинофіли, зустрічалися поодинокі плазматичні клітини, тканинні базофіли, нейтрофільні лейкоцити та лімфоцити.

Морфологічна картина виявлених змін у тварин I та II групи не відрізнялася. У тварин III групи некротичні ділянки зменшувалися вже на 5-6 добу дослідження. Вогнища лейкоцитарної інфільтрації, набряк та запалення зменшувалися відносно III групи.

На 6-ту добу розвитку моделі різаної рани та її загоєння у тварин контрольної групи виявлялися локуси некрозу, спостерігалось збільшення ділянок інфільтрації, у яких переважали макрофаги, збільшувалася кількість еозинофілів та лімфоцитів. Фіксувалася яскраво виражена фібробластична реакція, яка полягала у розростанні сполучної тканини (фіброз) морфологічним переродженням м'язових волокон, збереженням лімфостазу. Спостерігались дифузні поля зрілої фібробластичної сполучної тканини (фіброцити з грубими колагеновими волокнами), тобто відбувалось грубе рубцювання рани, що склало підставу до тривалого процесу загоєння шкіри.

У щурів III групи на 6-й день експерименту виявилися локуси помірного і значного розширення синусоїдних капілярів, в просвіті яких часто виявлялися множинні еритроцитарні агрегати. Центральні вени дерми та гіподерми були розширеними, іноді в них виявлявся стаз. Морфологічна картина загоєння різаної рани в щурів із лікуванням фармакологічною композицією істотно відрізнялася від контрольної групи з природною епітелізацією та від II експериментальної групи, у якій щурам наносили на рану карбопол. У багатьох щурів III групи на 6-9 добу відзначалася епітелізація ран. У грануляційній тканині виявлялася помірна кількість тонкостінних судин, що свідчить про відновлення регенеративних процесів у тканині. Також зазначалася достатня кількість колагенових волокон, які загоювали рану без утворення грубих колагенових волокон, що спостерігалися у I та II групи щурів під час досліду.

У контрольній та експериментальній групах щурів, яким наносили на ранову поверхню шкіри карбопол, з 9-ї по 12-ту добу експерименту, спостерігався сухий струп та активна гіперемія навколо ураженої ділянки шкіри. Набряк та вогнища запалення зменшилися порівняно з 3-тю добою, виявлялися дифузні лейкоцитарні інфільтрати.

На 14-ту добу переважала зріла сполучна тканина з помірною колагенізацією (на гістологічних зрізах у дермі спостерігалися тонкі колагенові волокна, місцями у вигляді тонкої сітки), при

цьому з клітин переважали фібробласти. Розростання сполучної тканини мало поширений, дифузний характер. На гістологічній картині чітко було видно відновлення дрібних артерій і вен судин під час процесу епітелізації.

При аналізі гістологічних зрізів шкіри щурів, забарвлених за методом Маллорі, ми можемо візуально спостерігати за ефективністю регенеративних процесів відновлення епідермісу, дерми та гіподерми за рахунок розростання та заміщення деформованих та некротичних ділянок колагеновими волокнами. Відповідно на 14-ту добу досліджень в експериментальній групі тварин, яким наносили на різану рану досліджувану композицію на основі меланіну, на пошкодженому місці переважала зріла сполучна тканина, лейкоцитарна інфільтрація була вже слабо виражена, у шарах епідермісу виявлялася добре виражена епітелізація рани. У тварин контрольної та II групи лейкоцитарна інфільтрація та гранулоцитарна були помірно вираженими, спостерігалася велика кількість нейтрофільних лейкоцитів, еозинофілів та макрофагів як у самій гнійній ділянці шкіри на місці некрозу, так і на межі з нею. Процес регенерації епідермісу був слабо виражений на відміну від показників III групи.

У подальших дослідженнях планується провести молекулярні та біохімічні дослідження у сироватці крові та гомогенаті шкіри у тварин із шкірними ранами, без лікування та за умов корекції меланіном, а також порівняти ефективність терапії шкірного пошкодження меланіном з іншими дерматотропними препаратами.

ВИСНОВКИ

Отже, під час проведених експериментальних досліджень встановлено, утворення “грубого рубця” у контрольній та у II групі щурів із подальшим утворенням гнійної ділянки на місці некрозу шкіри, обумовлено довгостроковим запальним процесом у зоні ушкодження, чого не відбувається при лікуванні розробленої нами фармакологічної композиції на основі меланіну. Меланін при зовнішньому застосуванні модулює процес запалення, що призводить до відновлення структури шкіри при її механічних ушкодженнях. Тому досліджувана композиція на основі меланіну є ефективним дерматотропним засобом для лікування ран шкіри різного генезу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Barrett S. Wound-bed preparation: a vital step in the healing process. *British journal of nursing*. 2017. Vol. 26, №. 12. P. 24-31.
2. Christine M. Jones, Alexis T. Rothermel, Donald R. Mackay. Evidence-based medicine: wound management. *Plastic and reconstructive surgery*. 2017. Vol. 40, №. 1. P. 201-216.
3. Fahimi S. et al. Wound healing activity of a traditionally used poly herbal product in a burn wound model in rats. *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 2015. Vol. 17, №. 9. P. 1-8.
4. Зимон А. Д., Лещенко А. Д. Коллоидная химия: Химия. Москва, 1995. 326 с.
5. Taburets O. V. et all. The Effect of “Melanin-Gel” on the Wound Healing. *RJPBCS*. 2016. Vol. 7, № 3. P. 2031-2038.
6. Dranitsina A. S., Taburets O. V., Dvorshchenko K. O. et all. TGFB 1, PTGS 2 Genes Expression during Dynamics of Wound Healing and with the Treatment of Melanin. *RJPBCS*. 2017. Vol. 8, №1. P. 2014-23.
7. Taburets O. V., Grinchenko O. O., Dvorschenko K. O. et all. Influence of the melanin on the state of prooxidant-antioxidant homeostasis in blood serum at the rats with the full-thickness skin wound. *Bulletin of problems biology and medicine*. 2017. Vol.1 (135). P. 191-96.
8. Перший національний конгрес з біоетики. *Еженедельник аптека*. 2001. № 308 (37) (від 24.09.2001).
9. Bilyayeva O., Neshta V. V., Golub A. et all. Effects of Sea Silon wound healing in the rat. *Journal of wound care*. 2014. Vol. 23, №8. P.140–146.

10. Schäfer M., Werner S. Oxidative stress in normal and impaired wound repair. *Pharmacological Research*. 2008. Vol. 58. P. 165-171.
11. Mescher A. Junqueira's basic histology: text and atlas. *McGraw-Hill*; 12 ed., 2009. 480 p.
12. Саркисов Д. С., Перов Ю. Л. Микроскопическая техника: Руководство. Москва: Медицина, 1996. 544 с.

REFERENCES

1. Barrett S. Wound-bed preparation: a vital step in the healing process. *British journal of nursing*. 2017. Vol. 26, №. 12. P. 24-31.
2. Christine M. Jones, Alexis T. Rothermel, Donald R. Mackay. Evidence-based medicine: wound management. *Plastic and reconstructive surgery*. 2017. Vol. 40, №. 1. P. 201-216.
3. Fahimi S. et all. Wound healing activity of a traditionally used poly herbal product in a burn wound model in rats. *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 2015. Vol. 17, №. 9. P. 1-8
4. Zimon A. D., Leshenko A. D. Koloidnaya khimiya: Khimiya. Moskva. 1995. 326 s.
5. Taburets O. V. et all. The Effect of "Melanin-Gel" on the Wound Healing. *RJPBCS*. 2016. Vol. 7, № 3. P. 2031-2038.
6. Dranitsina A.S., Taburets O. V., Dvorshchenko K. O. et all. TGFB 1, PTGS 2 Genes Expression during Dynamics of Wound Healing and with the Treatment of Melanin. *RJPBCS*. 2017. Vol. 8, №1. P. 2014-23.
7. Taburets O. V., Grinchenko O. O., Dvorschenko K. O. et all. Influence of the melanin on the state of prooxidant-antioxidant homeostasis in blood serum at the rats with the full-thickness skin wound. *Bulletin of problems biology and medicine*. 2017. Vol.1 (135). P. 191-96.
8. Pershyy natsionalnyy kongres z bioetyky. *Ezhenedelnik apteka*. 2001. № 308 (37) (vid 24.09.2001).
9. Bilyayeva O., Neshta V. V., Golub A. et all. Effects of Sea Silon wound healing in the rat. *Journal of wound care*. 2014. Vol. 23, №8. P.140-146.
10. Schäfer M., Werner S. Oxidative stress in normal and impaired wound repair. *Pharmacological Research*. 2008. Vol. 58. P. 165-171.
11. Mescher A. Junqueira's basic histology: text and atlas. *McGraw-Hill*; 12 ed., 2009. 480 p.
12. Sarkisov D. S., Perova Yu. L. Mikroskopicheskaya tekhnika: Rukovodstvo. Moskva: Meditsina, 1996. 544 s.

УДК 612.1:616.8-009.12:577.1

БІОХІМІЧНІ ТА КЛІНІЧНІ ПОКАЗНИКИ КРОВІ ПРИ ГІПЕРТОНІЧНІЙ ХВОРОБИ

Федотов Є. Р., Знак І. П.

*Запорізький національний університет
69600, Україна, Запоріжжя, вул. Жуковського, 66*

yakov8@gmail.com

У результаті проведеної роботи встановлено, що у хворих на гіпертонічну хворобу різного ступеня спостерігається достовірне збільшення показників ліпідограми (тригліцеридів і холестерину), а також показників цукру крові в пацієнтів з гіпертонічною хворобою II та III ступенів. Показники загального аналізу крові, креатиніну крові і коагулограми хворих на гіпертонічну хворобу знаходяться в межах норми та достовірно не відрізняються від показників контрольної групи.

Показники ліпідограми (тригліцеридів і холестерину), а також показники цукру крові хворих на гіпертонічну хворобу перевищують верхню норму та достовірно відрізняються від показників контрольної групи. При аналізі показників крові хворих на гіпертонічну хворобу різного ступеню спостерігається достовірне збільшення показників ліпідограми (тригліцеридів і холестерину), а також показників цукру крові в пацієнтів із гіпертонічною хворобою II та III ступенів.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, артеріальний тиск, гіпертонічна хвороба, ліпідограмма, тригліцериди, холестерин, ішемічна хвороба серця.

Федотов Е. Р., Знак И. П. БИОХИМИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ / Запорожский национальный университет, 69600, Украина, Запорожье, ул. Жуковского, 66

В результате проведенной работы было установлено, что у больных гипертонической болезнью разной степени наблюдается достоверное увеличение показателей липидограммы (триглицеридов и холестерина), а также показателей сахара крови у пациентов с гипертонической болезнью II и III степеней. Показатели общего анализа крови, креатинина крови и коагулограммы больных гипертонической болезнью находятся в пределах нормы и достоверно не отличаются от показателей контрольной группы.

Показатели липидограммы (триглицеридов и холестерина), а также показатели сахара крови больных гипертонической болезнью превышают верхнюю границу нормы и достоверно отличаются от показателей контрольной группы. При анализе показателей крови больных гипертонической болезнью разной степени наблюдается достоверное увеличение показателей липидограммы (триглицеридов и холестерина), а также показателей сахара крови у пациентов с гипертонической болезнью II и III степеней.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, артериальное давление, гипертоническая болезнь, липидограмма, триглицериды, холестерин, ишемическая болезнь сердца.

Fedotov Ye. R., Znak I. P. BIOCHEMICAL AND CLINICAL INDICATORS OF BLOOD WITH HYPERTENSION DISEASE / Zaporizhzhya National University, 69600, Ukraine, Zaporozhye, Zhukovsky, 66

Hypertonic disease in our day is very common, especially in industrialized countries. Increased arterial pressure often occurs already in adolescence, the disease is rapidly young, like most diseases of the cardiovascular system.

Hypertensive disease and atherosclerosis are the most important cause of premature mortality. However, most often – this is a female problem. Two thirds of those who suffer from this illness are representatives of the fair sex.

Hypertensive disease – a common disease, which, according to widely accepted criteria, is sick, 15 % of the population. GC rarely occurs without symptoms, but is an important cause of disability and mortality, especially from cardiovascular disease. In about 95 % of cases, it is not possible to establish a specific cause of increased blood pressure. Such hypertension is called “essential”.

The human body is created with a large reserve of strength in the event of any situation. This also applies to the fluctuations in blood pressure and the strength of the vessels in this case. The vessel wall is able to withstand significant increases in pressure, provided it is sufficiently elastic and durable. Young people carry without any problems any physical and mental stress. With age, the elasticity of the vessels decreases, they can become “fragile and fragile”, with all the consequences of such changes.

Biochemical studies do not play any role in determining the diagnosis, but they are important for established causes of hypertension, especially in kidney disease and endocrine diseases.

The purpose of the work was to evaluate the informativeness of the biochemical and clinical parameters of blood with hypertension.

Research methods. Clinical research methods – determination of hemoglobin values, counting the number of red blood cells, leukocytes, platelets, determining the rate of erythrocyte sedimentation, determination of PIT, thrombin time. Biochemical methods of research – the calculation of blood glucose, creatinine and urea blood, cholesterol and triglycerides.

The novelty of the work is that for the first time the research of clinical and biochemical parameters of blood in patients with hypertonic disease of various degrees in unfavorable ecological conditions of the industrial region of Zaporizhzhya was carried out.

Indicators of the general analysis of blood, creatinine blood and coagulograms of patients with hypertension are within the normal limits and do not significantly differ from those of the control group.

Indicators of lipidograms (triglycerides and cholesterol), as well as blood sugar indexes in patients with hypertension exceed the upper limit of the norm and significantly differ from the control group.

In the analysis of blood parameters of patients with hypertonic disease of various degrees there is a significant increase in lipidogram (triglycerides and cholesterol), as well as blood sugar indexes in patients with hypertension II and III degrees.

The state of lipid metabolism in patients with GC and high levels of glucose may indicate a development of metabolic syndrome, which may lead to the development of type II diabetes, which requires immediate change in lifestyle (moderate physical activity with a rigid diet aimed at reducing body weight).

As a result of the work, it was found that in patients with hypertonic disease of various degrees there is a significant increase in lipidogram (triglycerides and cholesterol), as well as blood sugar indexes in patients with hypertension II and III degrees.

The state of lipid metabolism in patients with GC and high levels of glucose may indicate a development of metabolic syndrome, which may lead to the development of type II diabetes, which requires immediate change in lifestyle (moderate physical activity with a rigid diet aimed at reducing body weight).

The obtained results can be used by medical institutions for more sophisticated therapeutic treatment.

Key words: arterial hypertension, arterial tissue, hypertonic disease, lipidogram, triglycerides, cholesterol, ischemic heart disease.

ВСТУП

Чверть дорослого населення на планеті страждає на артеріальну гіпертензію або гіпертонічну хворобу. Артеріальна гіпертензія (підвищення артеріального тиску, АГ) – один зі станів, що належить до так званих “хвороб століття”, “хвороб цивілізації”. Щорічно АГ вперше виявляється приблизно у 430 тисяч пацієнтів. Україна посідає перше місце серед країн Європи за смертністю населення від серцево-судинних захворювань (це майже 57 % у структурі загальної смертності). Економічні збитки, спричинені тимчасовою непрацездатністю, інвалідністю та передчасною смертністю від АГ, ІХС та цереброваскулярними захворюваннями, перевищили торік 2 мільярди гривень.

Гіпертонічна хвороба в наші дні дуже поширена, особливо в промислово розвинених країнах. Підвищений артеріальний тиск часто виникає вже в підлітковому віці, хвороба стрімко молодіє, як і більшість захворювань серцево-судинної системи. Гіпертонічна хвороба і атеросклероз стають головною причиною передчасної смертності населення. Проте найчастіше – це жіноча проблема. Дві третини тих, хто страждає від цієї недуги, – представниці прекрасної статі.

Гіпертонічна хвороба (ГХ) – поширене захворювання, на яке хворіє, згідно з прийнятими критеріями, 15 % населення. ГХ не рідко протікає без симптомів, але є важливою причиною непрацездатності і смертності. Приблизно в 95 % випадків не вдається встановити специфічну причину збільшення тиску крові. Таку гіпертензію називають “есенціальною”. Гіпертонічна хвороба – невроз вищих кіркових і гіпоталамічних центрів, що регулюють АТ.

Гіпертонічна хвороба – це стійке підвищення АТ, систолічного більше 140 мм рт.ст., діастолічного більше 90 мм рт.ст., есенціального первинного характеру, тому ще має назву есенціальної гіпертонії.

I стадія: діастолічний тиск у спокої від 95 до 104 мм рт.ст., систолічний тиск 160-179 мм рт.ст. Тиск лабільний, змінюється протягом доби, хоча при відпочинку, відпустці можлива поступова повільна нормалізація АТ. Іноді можливі гіпертонічні кризи, об’єктивні зміни мінімальні. Перехід у II стадію дуже повільний, інколи триває десятки років [1].

II стадія: середня важкість перебігу, хворі амбулаторні або стаціонарні, зі скаргами на головний біль, стенокардію, запаморочення, задуху при фізнавантаженнях, обмежену працездатність. Діастолічний тиск 105-114 мм рт.ст., систолічний 180-200 мм рт.ст. Гіпертензія стабільна без лікування, є гіпертензивні кризи, при відпочинку і лікуванні АТ знижується. Виражені об’єктивні дані з боку серця – збільшення його меж, послаблення I тону на верхівці, акцент II тону над аортою, поява III і IV тону, деколи маятникоподібний ритм. Реєструються зміни на рентгенограмі – аортальна конфігурація серця, аорта подовжена, ущільнена і розширена. На ЕКГ – лівограмне зміщення сегмента ST, згладжений від’ємний або двофазний зубець T в I-II стандартних відведеннях, а також V5-V6. Із боку ЦНС – мозкові зміни перехідного характеру, зміни на очному дні I-III типу. Аналіз сечі без суттєвих змін, лише визначення ниркових кліренсів виявляє порушення кровообігу і швидкості клубочкової фільтрації.

III стадія: стійкий високий АТ, діастолічний у межах 115-129 мм рт.ст., систолічний 200-230 мм рт.ст., зі стійкими склеротичними змінами в органах.

Крім того, слід розрізняти, як і вказував Тареев, первинну злякисну форму гіпертензії і вторинну злякисну форму гіпертензивного синдрому при інших захворюваннях, таких як пієлонефрит, полікістоз нирок, склеродермія, пізній токсикоз вагітних [2-4].

Хворіють частіше на неї чоловіки молодого і середнього віку, 80 % – до 45 років, із гострим початком хвороби, тиском 250-300 на 140-160 мм рт.ст., діастолічний тиск завжди вище 130 мм рт.ст. [5].

Метою роботи було оцінити інформативність біохімічних та клінічних показників крові при гіпертонічній хворобі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження проводилися на базі клініко-діагностичної лабораторії медичної частини “Мотор Січ” м. Запоріжжя. Дослідження проведені на 3 групах людей: перша група – 8 хворих із ГХ I стадії; друга група – 57 осіб із ГХ II стадії; третя група – 25 хворих із ГХ III стадії.

У роботі використовували клінічні та біохімічні методи дослідження крові.

Клінічні методи дослідження – визначення показників гемоглобіну, підрахування кількості еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, визначення швидкості осідання еритроцитів, визначення ППТ, тромби нового часу.

Біохімічні методи дослідження – підрахування вмісту глюкози в крові, креатиніну і мочевины крові, холестерину і тригліцеридів.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері з використанням програми “Excel”. Достовірність результатів оцінювали за допомогою критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На першому етапі аналізу даних ми визначили показники описової статистики крові в групі 1 – хворі з ГХ I ст., у групі 2 – хворі з ГХ II ст., у групі 3 – хворі з ГХ III ст. Середні клінічні показники крові у хворих із ГХ залежно від стадії хвороби наведено в таблиці 1.

Таблиця 1 – Середні клінічні показники крові у хворих з ГХ залежно від стадії хвороби

Діагноз	Гемоглобін г/л	Еритроцити Т/л	Лейкоцити Г/л	ШОЕ мм/час	Тромбоцити Г/л
ГХ I	149,13 ± 4,06	4,58 ± 0,18	5,13 ± 0,3	6,88 ± 0,97	298,43 ± 38
ГХ II	134,19 ± 2,86	4,17 ± 0,08	5,72 ± 0,14	8,88 ± 0,5	293,65 ± 4,76
ГХ III	134,72 ± 2,25	4,22 ± 0,08	6,35 ± 0,23	9,68 ± 0,77*	298,26 ± 5,41
ГХ заг.	139,09 ± 1,96	4,31 ± 0,82	5,65 ± 1,65	8,18 ± 1,502	298,45 ± 6,84
Здорові	142,17 ± 3,06	4,21 ± 0,18	6,02 ± 0,14	7,03 ± 0,62	263,90 ± 9,61

Примітка: * – дані достовірно відрізняються від показників контролю ($P \geq 0,95$)

Середні біохімічні показники крові у хворих із ГХ залежно від стадії хвороби наведено в таблиці 2.

При порівнянні даних середніх показників біохімічних досліджень крові 90 хворих із ГХ I-II-III ст. із нормальними величинами у здорових людей можна дійти висновку, що в цих дослідженнях є відхилення в показниках ліпідограми (тригліцеридів і холестерину) у бік збільшення, а також збільшення показників цукру крові. Показники загального аналізу крові, біохімічні показники і показники коагулограми знаходяться в межах норми.

При порівнянні даних аналізів дослідження крові у хворих із ГХ I ст. є незначні відхилення в показниках ліпідограми (збільшення тригліцеридів на 10 %).

Таблиця 2 – Середні біохімічні показники крові у хворих із ГХ залежно від стадії хвороби

Діагноз	Глюкоза крові, ммоль/л	Ліпидограма		Креатинін ммоль/л	Сечовина, ммоль/л	Коагулограма	
		холестерин, моль/л	тригліцериди, ммоль/л			ПТІ, %	тромбоцитарний час, сек.
ГХ I	4,49 ± 0,21	5,07 ± 0,37	1,95 ± 0,04*	92,71 ± 4,21	6,08 ± 0,48	88,88 ± 8,14	14,7 ± 0,08
ГХ II	6,5 ± 1,36*	6,91 ± 0,97*	2,22 ± 0,67*	95,22 ± 1,73	5,31 ± 0,25	93,23 ± 0,68	15,77 ± 0,14
ГХ III	6,15 ± 0,37*	6,54 ± 0,11*	2,33 ± 0,09*	92,54 ± 4,12	5,62 ± 0,35	93,21 ± 0,68	16,6 ± 0,21
ГХ заг.	5,35 ± 2,08	6,11 ± 0,26	2,22 ± 0,061*	94,09 ± 2,04	5,48 ± 2,01	93,86 ± 8,88	16,14 ± 1,68
Здорові	4,73 ± 0,78	5,38 ± 0,92	1,53 ± 0,08	91,02 ± 3,06	5,87 ± 0,61	91,56 ± 2,10	15,03 ± 0,17

Примітка: * – данні достовірно відрізняються від нормальних показників ($P \geq 0,95$)

При проведенні порівняльного аналізу показників у хворих із ГХ II ст. виявленні більш значні відхилення в показниках ліпидограми (збільшення тригліцеридів, а також показників холестерину крові на 20 %) і збільшення цукру крові на 10 %.

У хворих із ГХ III ст. порівняно з показниками даних досліджень крові хворих із ГХ I та II ст. виявленні значні відхилення в показниках ліпидограми (збільшення показників тригліцеридів і холестерину крові більше ніж на 30 %), показники цукру крові збільшилися на 10 %.

Усі досліджувані показники достовірно не відрізнялися від аналогічних показників здорових донорів. Але аналіз цих показників по групах хворих залежно від ступеня хвороби був більш інформативним. Так, загальна кількість лейкоцитів крові мала тенденцію до збільшення з наростанням важкості хвороби, що свідчить про зростання напруження імунної системи з загостренням паталогії. Аналогічна тенденція спостерігалася для ШОЕ. Збільшення цього показника підтверджує розвиток запалення з наростанням важкості хвороби. У групі хворих на ГХ III ступеня показник ШОЕ вже достовірно відрізнявся від контрольної групи, не виходячи за верхню межу норми.

Аналізуючи середні біохімічні показники крові хворих на ГХ, можна помітити такі особливості. Головний показник ліпідного обміну – вміст тригліцеридів у хворих на ГХ був достовірно вищим, ніж у здорових донорів, можливо внаслідок ожиріння. Подібна тенденція спостерігається і для вмісту загального холестерину та рівня глюкози в крові хворих на ГХ. Стан ліпідного обміну у хворих на ГХ та високий рівень глюкози може свідчити про розвиток метаболічного синдрому, який може призводити до розвитку цукрового діабету II типу, це потребує негайної зміни способу життя (помірне фізичне навантаження з жорсткою дієтою, спрямованою на зниження ваги тіла). Аналіз біохімічних показників залежно від ступеня ГХ підтверджує попередні висновки. Вміст тригліцеридів у хворих на ГХ був достовірно вищим за показники контрольної групи по всіх групах обстежених. Вміст холестерину достовірно перебільшував показники контрольної групи тільки у хворих на ГХ II та III ступеня. Аналогічна ситуація спостерігалася стосовно рівня глюкози крові, причому перебільшення показників ліпидограми та рівня глюкози порівняно з контролем зростало з важкістю захворювання.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з пошуком специфічних маркерів ранньої діагностики з можливістю виділення групи ризику гіпертонічної хвороби з подальшою профілактикою.

ВИСНОВКИ

1. Показники загального аналізу крові, креатиніну крові і коагулограми хворих на гіпертонічну хворобу знаходяться в межах норми та достовірно не відрізняються від показників контрольної групи.
2. Показники ліпідограми (тригліцеридів і холестерину), а також показники цукру крові хворих на гіпертонічну хворобу перевищують верхню межу норми та достовірно відрізняються від показників контрольної групи.
3. При аналізі показників крові хворих на гіпертонічну хворобу різного ступеня спостерігається достовірне збільшення показників ліпідограми (тригліцеридів і холестерину), а також показників цукру крові в пацієнтів з гіпертонічною хворобою II та III ступенів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Литовский И. А., Гордиенко А. В. Атеросклероз и гипертоническая болезнь. Вопросы патогенеза, диагностики и лечения. Москва: Спец. лит., 2013. 312 с.
2. Аронов Д. М., Лупанов В. П. Атеросклероз и коронарная болезнь сердца. СПб.: Триада-Х, 2014. 248 с.
3. Вейн А. М., Соловьева А. Д. Вегетативно-сосудистая дистония. Москва: Медицина, 2015. 317 с.
4. Давидкин И. Л., Куртов И. С., Хайретдинов Р. К. Болезни крови в амбулаторной практике. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 192 с.
5. Верткин А. Л., Ховасова Н. О., Ларюшкина Е. Д., Шамаева К. И. Анемия: Руководство для практических врачей. Москва: ЭКСМО, 2014. 521 с.

REFERENCES

1. Litovski I. A., Gordienko A. V. Ateroskleroz i gipertonicheskaja bolezni'. Voprosy patogeneza, diagnostiki i lechenija. Moskva: Spec. lit., 2013. 312 s.
2. Aronov D. M., Lupanov V. P. Ateroskleroz i koronarnaja bolezni' serdca. SPb.: Triada-X, 2014. 248 s.
3. Vejn A. M., Solov'eva A. D. Vegetativno-sosudistaja distonija. Moskva: Medicina, 2015. 317 s.
4. Davidkin I. L., Kurtov I. S. Hajretdinov R.K. Bolezni krovi v ambulatornoj praktike. Moskva: GJeOTAR-Media, 2015. 192 s.
5. Vertkin A. L., Novasova N. O., Larjushkina E. D., Shamaeva K. I. Anemija: Rukovodstvo dlja prakticheskikh vrachej. Moskva: JeKSMO, 2014. 521 s.

РОЗДІЛ IV. БІООРГАНІЧНА ХІМІЯ ТА БАР

УДК 547.831:542.06:54.06

АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ БІОЛОГІЧНОЇ ДІЇ ПОХІДНИХ ХІНОЛІНУ ТА ПІРРОЛО[1,2-А]ХІНОЛІНУ МЕТОДАМИ ХЕМОІНФОРМАТИКИ

Завгородній М. П., Бражко О. О., Євлаш А. С., Абакумець Е. М.,
Борисенко Д. Р., Стрельбицька С. О., Головань М. Є., Бражко О. А.

*Запорізький національний університет
69600, Україна, Запоріжжя, вул. Жуковського, 66*

zm311270@gmail.com

У статті наведено результати аналізу кореляцій “структури-біологічної активності” похідних хіноліну та пірроло[1,2-а]хіноліну методами хемоінформатики. Основними завданнями цього дослідження були розрахунок, систематизація та аналіз отриманого масиву даних, які співвідносяться з різними біологічними ефектами. Результати отримані шляхом *in silico* розрахунків QSAR кореляцій для подальшого раціонального дизайну лікарських препаратів.

Визначено залежності “структура-токсичність” щодо вірогідного впливу фізико-хімічних та структурних особливостей досліджуваних сполук на їхню біологічну активність. Наведено математичні рівняння певних залежностей.

Ключові слова: хінолін, пірроло[1,2-а]хінолін, методи хемоінформатики, QSAR аналіз, токсичність.

Завгородний М. П., Бражко Е. А., Євлаш А. С., Абакумець Э. Н., Борисенко Д. Р., Стрельбицкая С. А., Головань М. Е., Бражко А. А. АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНОЛИНА И ПИРРОЛО[1,2-А]ХИНОЛИНА МЕТОДАМИ ХЕМОИНФОРМАТИКИ / Запорожский национальный университет, 69600, Украина, Запорожье, ул. Жуковского, 66

В статье представлены результаты анализа корреляции “структура-биологическая активность” производных хинолина и пирроло[1,2-а]хинолина методами хемоинформатики. Основными задачами данного исследования были расчет, систематизация и анализ полученного массива данных, которые соотносятся с различными биологическими эффектами. Результаты получены путем *in silico* расчетов QSAR корреляций для дальнейшего рационального дизайна лекарственных препаратов.

Были определены зависимости “структура-токсичность” относительно влияния физико-химических и структурных особенностей исследуемых соединений на их биологическую активность. Приведены математические уравнения определенных зависимостей.

Ключевые слова: хинолин, пирроло[1,2-а]хинолин, методы хемоинформатики, QSAR анализ, токсичность.

Zavgorodniy M. P., Brazhko E. A., Yevlash A. S., Abakumets E. M., Borysenko D. R., Strelbitskaya S. O., Holovan M. E., Brazhko O. A. ANALYSIS BY CHEMOINFORMATICS METHODS BIOLOGICAL ACTIVITY INDICATORS OF QUINOLINE AND PYRROLE[1,2-A]QUINOLINE DERIVATIVES / Zaporizhzhya national university, 69600, Ukraine, Zaporizhzhya, Zhukovsky str., 66

For conducting a computer experiment was used new software tool called QuS (read as “k’us”, abbrev. QSAR Server). One of it’s tasks is to integrate and coordinate the work of other software that performs individual stages of analysis. This development consists of two parts: user interface in form of a webpage and a web-server. Program management (web-server) is carried out through a webpage where are located necessary tools and the results of the analysis are displayed. This software development is written in the programming language Object Pascal (Web-Server) and JavaScript (User Interface) using Ready-made classes and libraries (Ararat Synapse, LCLBase, SynEdit) with open source code. To perform individual stages of QSAR analysis were used different software tools such as: PaDEL-Descriptor, McQSAR and some others. Verification of the correctness of the program was carried out by conducting QSAR analysis based on existing QSAR results analysis from publication in relevant scientific journals. A number of analyzes were held for obtaining correlation models using genetic algorithm. The statistical characteristic of the obtained equations was compared with the corresponding statistical characteristic of QSAR equations of models with selected for review of publications. The total size of sample that was used for the computer calculations – 64 compounds. The compounds used as the general sample – derivatives of quinoline and pyrrole[1,2-a]quinolone – are a part of a longstanding experimental base of the laboratory of biotechnology of physiologically active substances of Zaporizhzhya National University.

Investigation was conducted in two stages. The first stage is definition of physico-chemical and toxicity indicators for selected parameters (water solubility, lipophilicity, LC50 for Fathead minnow, Daphnia magna, IGC50 Tetrahymena pyriforms, LD50 bioaccumulation factor, total indicator of embryotoxic and teratogenic activity, an Emmos test). Second – a software algorithm for implementing the developed QSAR methodology study using derivatives of quinoline and pyrrole[1,2-a]quinoline. In the final conclusion presented results regarding using of software development QuS. Several thousand different regression equations were constructed with different statistical reliability and predictive power. First, among them were chosen only those equations, which have the square coefficient of correlation R^2 and square coefficient of cross-validation Q^2 greater than 0,7, after that was analysed second sample of received models. From the second sample were selected models that used no more than four DMS, R^2 and Q^2 were greater than 0,75, the equation did not contain specific mathematical functions, which uses in its work the genetic algorithm of McQSAR software (for example, “minimum” and “maximum” functions). Among the received equations were chosen three, which were used as finite regression models. Preliminary analysis of physical-and-chemical properties and obtained values DMS led to the following conclusions about the dependence between structures of the study sample of compounds and LD50 for mice with intraperitoneal administration:

- the probability of manifestation of the toxic effect increases in case of:
 - 1) the value of molar refraction is less than 70 cm³;
 - 2) the value of lipophilicity (Log P) is greater than one;
 - 3) the total number of atoms is less than 30;
- the probability of manifestation of the toxic effect is lower in compounds that have:
 - 1) 1) bigger amount of free acidic groups (carboxylic);
 - 2) 2) less value of the integral sum of atomic polarizations molecules, including atoms of the Hydrogen;
 - 3) 3) more methyl groups (CH₃) and more Oxygen atoms.

In this way, we can assume that aforementioned factors which correlate with an increase of toxicity, may be related to the best transportation of compounds (which correspond to these factors) through cell membrane: greater lipophilicity, smaller molecule size, less value of refraction (which characterizes the actual volume of the molecule) and, accordingly, the less polarization ability.

Key words: quinoline, pyrrole[1,2-a] quinoline, methods of chemoinformatics, toxicity

ВСТУП

Методи хемоінформатики, зокрема QSAR аналіз, сьогодні є одними з найбільш популярних та перспективних галузей обчислювальної хімії. Цим пояснюється активна розробка відповідного спеціалізованого програмного забезпечення. Проте серед існуючих програмних засобів для розв'язання задач QSAR аналізу не існує готових програмних комплексів у вільному доступі, які б відповідали можливості проведення усіх етапів аналізу в одній програмі: від етапу введення даних до генерації звіту [1, 2].

На основі цих вимог було розроблено новий програмний засіб під назвою QuS [3]. Одним із його завдань є інтегрування та координування роботи інших програмних засобів, які виконують окремі етапи аналізу. Серед тіпохідних хіноліну та пірроло[1,2-а]хіноліну існує значна кількість біологічно активних сполук широкого спектру дії, які можуть стати основою для нових біорегуляторів [2, 4]. Для вибору таких сполук вивчається спектр їхньої біологічної активності, рівень потенційної токсичності, визначається їхня фармакодинаміка. Саме цим пояснюється практична доцільність використання методів хемоінформатики.

Метою дослідження є систематизація та узагальнення даних, отриманих експериментальними методами для створення модульного базису, який надалі може бути використаний для направленою та більш селективного пошуку біоактивних сполук із заданими характеристиками.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Сполуки, використані як генеральна вибірка – тіпохідні хіноліну та пірроло[1,2-а]хіноліну, – складають частину багаторічної експериментальної бази лабораторії біотехнології фізіологічно активних речовин Запорізького національного університету [2, 4].

Для проведення комп'ютерного експерименту використано новий програмний засіб під назвою QuS [3]. Одним із його завдань є інтегрування та координування роботи інших програмних засобів, які виконують окремі етапи аналізу. Ця розробка складається з двох частин: інтерфейсу користувача у вигляді веб-сторінки та веб-серверу. Управління програмою

(веб-сервером) здійснюється через веб-сторінку, на якій розміщується необхідний інструментарій та панель на яку виводяться результати аналізу.

Ця програмна розробка написана мовою програмування Object Pascal (веб-сервер) та JavaScript (інтерфейс користувача) з використанням готових класів та бібліотек (Ararat Synapse, LCLBase, SynEdit) з відкритим вихідним кодом. Для виконання окремих етапів QSAR аналізу використано ряд програмних засобів, таких як: PaDEL-Descriptor, McQSAR та ін. [5-7].

Перевірка правильності та коректності роботи програми здійснена шляхом проведення аналізу на основі вже існуючих результатів QSAR з публікації у відповідних наукових журналах. Для отримання кореляційних моделей проведено ряд аналізів з використанням генетичного алгоритму. Статистична характеристика отриманих рівнянь порівняна із відповідною статистичною характеристикою рівнянь QSAR моделей з відібраних для перевірки публікацій [8-12]. Загальний обсяг вибірки, використаної для комп'ютерних розрахунків, – понад 150 сполук.

Дослідження проведено двома етапами. Перший етап – визначення фізико-хімічних показників та показників токсичної дії за обраними параметрами (розчинність у воді, ліпофільність, LC50 для *Fathead minnow*, *Daphnia magna*, IGC50 *Tetrahymena pyriformis*, LD50 – фактор біоаккумуляції, сумарний показник ембріотоксичної та тератогенної активності, тест Еймаса).

Другий – програмний алгоритм виконання розробленої методики проведення QSAR дослідження із тіопохідними хіноліну та пірроло[1,2-а]хіноліну. Із використанням власної програмної розробки QuS побудовано кілька тисяч регресійних рівнянь із різною статистичною надійністю та прогностичною силою. Спочатку серед них було відібрано лише ті рівняння, квадрат коефіцієнта кореляції R^2 та квадрат коефіцієнта крос-валідації Q^2 яких більше за 0,7. Після чого було проаналізовано отриману другу вибірку моделей. Із другої вибірки відібрано моделі, що використовували не більше чотирьох дескрипторів молекулярної структури (ДМС). R^2 та Q^2 були більше за 0,75, рівняння не містило специфічних математичних функцій, які використовує у своїй роботі генетичний алгоритм ПЗ McQSAR (наприклад, функції “мінімуму” та “максимуму”). Серед отриманих рівнянь вибрано три, використані як кінцеві регресійні моделі.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Програмний алгоритм забезпечує виконання розробленої методики проведення QSAR дослідження:

- передача налаштувань QSAR аналізу разом із даними про будову структур молекул та відповідними експериментальними даними сервера;
- опрацювання вхідних даних користувача сервером та створення вхідних даних для ряду операцій:
 - 1) пошук енергетично вигідних конформацій молекул (із мінімальною потенційною енергією);
 - 2) вирівнювання структур за шаблоном (Structural alignment) – вибір такого просторового розміщення молекулярної структури без змін довжин зв'язків та валентних кутів, за якого структури молекул максимально “накладаються” одна на одну;
- формування вхідних даних для розрахунку ДМС, розрахунок ДМС;
- формування вхідних даних для побудови математичної моделі (відбір та об'єднання даних користувача разом із розрахованими ДМС), побудова математичних моделей;
- аналіз отриманих результатів (сортування моделей за релевантністю, генерація формул та створення кінцевого звіту);
- видача статистично найбільш достовірних моделей користувачеві у веб-браузер разом із звітом.

Однією з головних особливостей роботи програми є можливість перегляду та редагування проміжних результатів, тобто можливість проведення аналізу в автоматичному та напівавтоматичному режимі. Для виконання задач розроблено методіку проведення QSAR аналізу для підвищення рівня контролю результатів виконання кожного етапу та точності результатів (рис. 1).

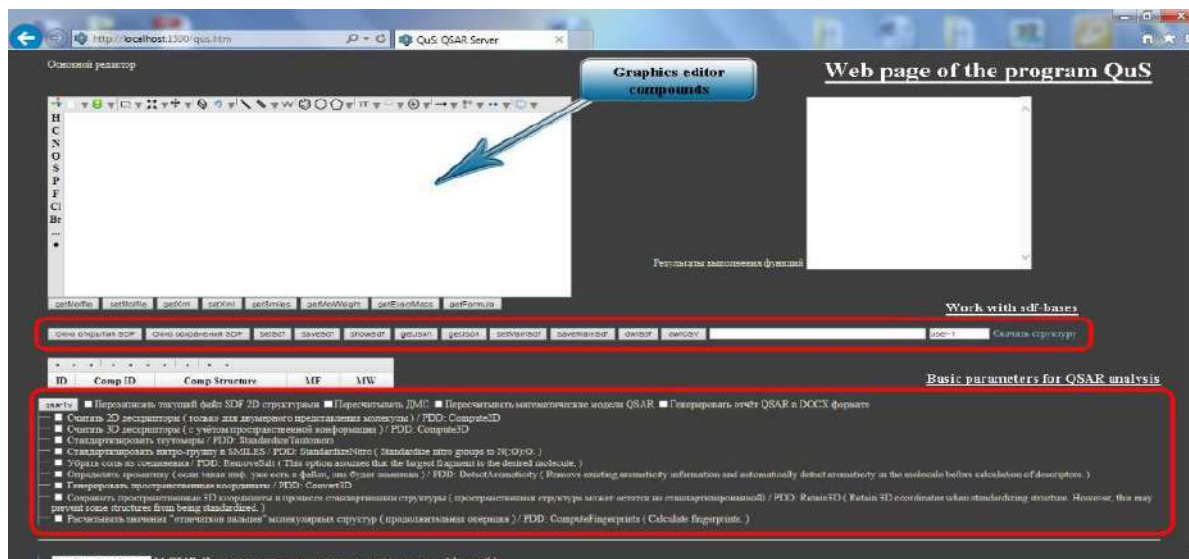


Рис. 1. Інтерфейс користувача у вигляді веб-сторінки

Алгоритм дослідження включає проміжний імпорт досліджуваних структур та введених експериментальних даних у ПЗ для роботи з молекулярними БД MDL/ISIS Base для більш зручної роботи зі структурами та пов'язаними з ними даними (рис. 2):

- 1) зручний аналіз, редагування, сортування даних;
- 2) генерація систематичних назв за номенклатурою IUPAC;
- 3) формування вибірок молекулярних структур;
- 4) пошук за структурними фрагментами.

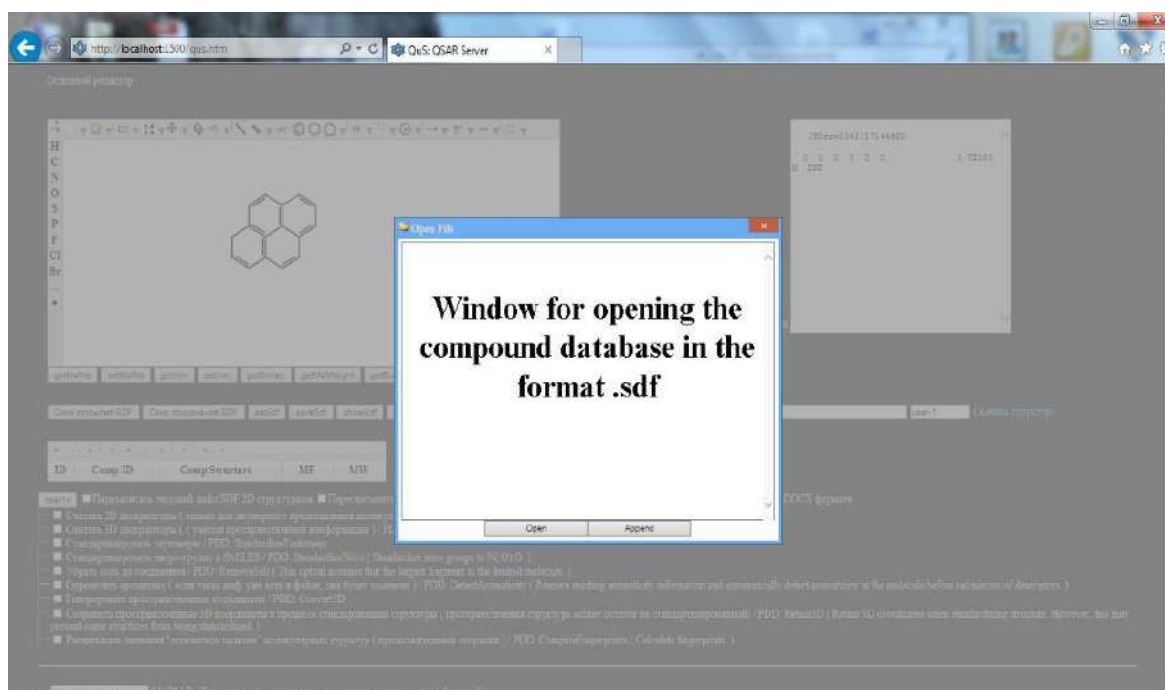


Рис. 2. Проміжний імпорт досліджуваних структур

Для генерації конформерів з найменшою потенційною енергією використано ПЗ Ballon [9, 13]. Отже, сформовано чіткий алгоритм проведення QSAR аналізу, результуючі моделі яких можна легко порівнювати одна з одною.

Підбір конформерів для досліджуваних сполук виконаний за допомогою ПЗ Ballon. Мінімізація енергії проходила методом молекулярної механіки із розставленням силових параметрів на атомах у силовому полі MMFF94. Середнє розраховане значення потенційної енергії отриманих конформацій досліджуваних сполук склало близько 140 кДж/моль, що свідчить про гарну мінімізацію просторової геометрії. Вирівнювання сполук проведено з використанням програми OBFIT, яка входить до складу програмного комплексу OpenBabel. Вирівнювання сполук проведено з використанням програми OBFIT, яка входить до складу програмного комплексу OpenBabel. Результуючі вирівняні структури зображені на рис. 3.

Значення середньоквадратичного відхилення атомних позицій RMSD (root-mean-square deviation) для вирівняних структур склало в середньому 0,26, що також є показником гарного вирівнювання структур, зважаючи на досить значну відмінність у довжині карбонового циклу та ступені розгалуженості замісників. Індекс геометричної подібності (shape similarity index) для нейтральних сполук (тобто за винятком солей) склав у середньому 0,77. Індекс геометричної подібності, зважених за зарядами (charge weighted shape similarity), склав у середньому 0,58, що свідчить про значну різницю у локалізації електронної густини на відповідних функціональних групах серед досліджуваних сполук.

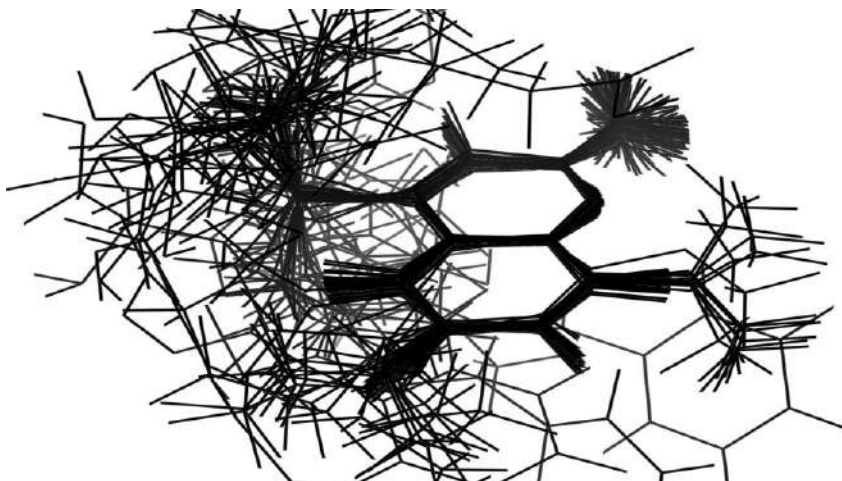


Рис. 3. Просторові конформації досліджених структур (стрижнева модель відображення)

Аналіз фізико-хімічних властивостей та отриманих значень ДМС привів до висновків щодо залежності між структурами досліджуваного набору сполук та LD50 для мишей при внутрішньоочеревному способі введення:

- вірогідність прояву токсичного ефекту зростає, якщо:
 - значення молярної рефракції складає менше 70 см³;
 - значення ліпофільності (Log P) більше за одиницю;
 - сумарна кількість атомів менша за 30;
- вірогідність прояву токсичного ефекту менша у сполук, що мають:
 - більшу кількість вільних кислотних груп (карбоксильних);
 - менше значення інтегральної суми атомних поляризацій молекули, включаючи атоми Гідрогену;
 - більшу кількість метильних груп та/або атомів Оксигену.

Отже, можна зробити припущення, що наведені фактори, які корелюють із збільшенням рівня токсичності, можуть бути пов'язані з кращим транспортуванням сполук (відповідають цим чинникам) крізь мембрани клітин: більша ліпофільність, менший розмір молекули, значення молярної рефракції (характеризує дійсний об'єм молекули) й, відповідно, меншу здатність до поляризації.

Аналіз, проведений у ПЗ DMax Chemistry Assistant, більшою мірою підтвердив існування двох закономірностей зменшення значення LD50:

- для структур, які відрізняються тільки атомом галогену в 6-му положенні хінолінового циклу, токсичність спадає в ряді Br > Cl > H, F;
- якщо заміщенню піддається меркаптогрупа в 4-му положенні хіноліну (5-му для пірроло[1,2-а]хіноліну), то токсичність таких споріднених сполук спадає із збільшенням довжини та ступеня насиченості карбонового ланцюга замісника.

Однак для різних фізико-хімічних показників та ДМС деякі сполуки не підпадають під цю тенденцію, що свідчить про більш складний характер зв'язку токсичної дії та метаболізму сполук у живому організмі і відповідних ДМС. Використовуючи кожен з обраних ПЗ, розраховано прогнозоване значення LD50 з використанням нових побудованих QSAR моделей або на основі вже існуючих моделей.

Найкращі результати одержано при використанні розширеного варіанта проведення QSAR аналізу в програмі QuS.

Автори отримали таку регресійну модель:

$$-\log(\text{IC}_{50}) = 115.6581 \cdot \text{most}^{+ve} \text{ potential} + (-0,1763) \cdot Q^{-2} + (-6.094) \cdot {}^5\chi^{\text{ch}} + 0.0058 \cdot \text{SK}(\text{hydrophobic area}) - 5.1891 \quad R^2 = 0.8467, Q^2 = 0.745 \quad (1)$$

Використовуючи розроблений програмний засіб QuS, отримали ряд моделей, серед яких можна виділити два нелінійні рівняння (в основі яких лежить розподіл Гаусса):

$$\text{IC}_{50} = 86.0001 \cdot e^{\frac{-[\text{RDF40m}-2.4726]^2}{2 \cdot [0.0137351]^2}} + 158.536 \cdot e^{\frac{-[\text{ATSC6c}+0.0735585]^2}{2 \cdot [-0.000116416]^2}} + 7.14676 \cdot 10^{28} \cdot e^{\frac{-[\text{minHCsats}+19.943]^2}{2 \cdot [-1.77109]^2}} + 39.1001 \cdot e^{\frac{-[\text{ATSC8e}+0.367634]^2}{2 \cdot [-0.00388236]^2}} + 32.5381 \cdot e^{\frac{-[\text{ATSC7e}+0.368691]^2}{2 \cdot [-0.0037202]^2}} \quad R^2 = 0.993323, Q^2 = 0.990805 \quad (2)$$

$$\text{IC}_{50} = 156.35 \cdot e^{\frac{-[\text{BCUTp}-1]-5.5998]^2}{2 \cdot [0.00750412]^2}} + 81.5964 \cdot e^{\frac{-[\text{BCUTp}-1]-5.66103]^2}{2 \cdot [0.000250681]^2}} + 10.2161 \cdot e^{\frac{-[\text{nAtomLC}-0.0112086]^2}{2 \cdot [-0.0854556]^2}} \quad R^2 = 0.927005, Q^2 = 0.932162 \quad (3)$$

Перше рівняння має найбільшу прогностичну силу, у другому – використовуються лише два Д при високій прогностичній силі. Значення показників ліпофільності (Log P) досліджуваних сполук знаходяться у діапазоні від -0,67 до 4,84. При цьому середній показник складає близько 2,5.

Встановлено, що сполуки, головною функціональною групою яких є залишок пропанової кислоти із аміногрупою у 2-му положенні, мають значне відхилення від середнього значення Log P у від'ємну область. При цьому ускладнення або заміщення аміногрупи збільшує показник Log P. Максимальне значення Log P має сполука, що характеризується наявністю фенільного радикала. Показник розчинності (Log S) лежить у діапазоні від -5.88 до -3.27. Середнє значення складає приблизно -4.20, що збігається з інтервалом багатьох відомих лікарських засобів [2].

Отримані результати перевірки свідчать про можливість використання цього програмного рішення для проведення QSAR аналізу, відносно оптимальність вибраного набору сторонніх програмних засобів та загальної вибраної методики проведення QSAR аналізу програмою, як мінімум, у межах зроблених перевірок відносно результатів обраних для апробації публікацій.

ВИСНОВКИ

1. Проаналізовано та систематизовано дані про основні токсикологічні, фізико-хімічні властивості тіопохідних хіноліну та пірроло[1,2-а]хіноліну.
2. Розроблено та апробовано методуку QSAR аналізу для дослідження токсикологічних властивостей органічних сполук. Створено нове програмне забезпечення QuS для проведення автоматизованого QSAR аналізу.
3. Побудовано та апробовано нові математичні моделі “структура-токсичність” для прогнозування значень величини напівлетальної дози тіопохідних хіноліну і пірроло[1,2-а]хіноліну.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бобкова Л. С., Чекман І. С., Яворовський О. П. Застосування методу QSAR в токсикології. *Современные проблемы токсикологии*. 2008. № 2. С. 78-86.
2. Бражко О. А. Біологічно активні похідні хіноліну та акридину з азото- та сірковмісними функціональними групами: дис. ... д-ра біол. наук: 02.00.10 / Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України. Київ, 2005. 456 с.
3. Zavgorodniy M. P., Brazhko A. A., Veselkov A. V. QuS: A Software for Automated QSAR analysis of Biologically Active Compounds. *Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles, CNCH-2015: VII Intern. Conf.*, 9-13 November, 2015. Book Abstr, Kharkiv: Ekskluziv Publ., 2015. P 26.
4. Zefirov N. S., Palyulin V. A. Fragmental Approach in QSPR. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 2002. Vol. 42 (5). P. 1112-1122.
5. Arakawa M., Hasegawa K., Funatsu K. The recent trend in QSAR modeling- variable selection and 3D-QSAR methods. *Current Computer-Aided Drug Design*. 2007. Vol. 3. P. 254-262. DOI: 10.2174/ 157340907782799417
6. Бражко А. А. Синтез, свойства и биологическая активность 2-тио- и 4-тио, 2-гидразино- и 4-гидразинохинолинов и их производных: автореф. дис. ... к.ф.н.: 15.00.02 / Національний університет “Львівська політехніка”. Львів, 1989. – 20 с.
7. Gaikwad J. V. Application of chemoinformatics for innovative drug discovery. *International Journal of Chemical Sciences and Applications*. 2010. Vol. 1. P. 16-24.
8. Martin T. M. Toxicity Estimation Software Tool (TEST). U.S. Environmental Protection Agency: Washington DC, 2016. (інструмент програмного забезпечення) URL: <https://www.epa.gov/chemical-research/toxicity-estimation-software-tool-test>
9. Tetko I.V. et all. Virtual computational chemistry laboratory - design and description *J. Comput. Aid. Mol. Des* / Tetko I.V. et all. 2005. Vol. 19. P. 453-464.
10. Mikko J. Vainio, Mark S. Johnson. McQSAR: A Multiconformational Quantitative Structure-Activity Relationship Engine Driven by Genetic Algorithms. *J. Chem. Inf. Model.* 2005. Vol. 45. P. 1953-1961.
11. Prajapati K., Singh S., Pathak A. K., Meht P. QSAR analysis on some 8-methoxyquinoline derivatives as H37RV inhibitors. *Int. J. Chem Tech Res.* 2011. Vol. 193. P. 408-422.
12. Abhinav P. M. 2D-QSAR study of 2,5-dihydropyrazolo[4,3-c]quinoline-3-one a novel series of PDE-4-inhibitors. *Int. J. Pharmaceutical and Biomedical Sci.* 2012. Vol. 3(1). P. 105-111.
13. Abolghasem J., Mohammad A.F. Experimental and Computational Methods Pertaining to Drug Solubility. *Toxicity and Drug Testing*. 2012. P. 187-197.

REFERENCE

1. Bobkova L. S., Chekman I. S., Javorovs'kij O. P. Zastosuvannya metodu QSAR v toksikologii. *Sovremennye problemy toksikologii*. 2008. № 2. S. 78-86.
2. Brazhko O. A. Biologichno aktivni pohidni hinolinu ta akridinu z azoto- ta sirkovmisnimi funkcional'nimi grupami: dis. ... d-ra biol. nauk: 02.00.10 / Institut bioorganichnoyi himiyi ta naftohimii NAN Ukraini. Kiyiv, 2005. 456 s.
3. Zavgorodniy M. P., Brazhko A. A., Veselkov A. V. QuS: A Software for Automated QSAR analysis of Biologically Active Compounds. *Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles, CNCH-2015: VII Intern. Conf.*, 9-13 November, 2015. Book Abstr, Kharkiv: Ekskluziv Publ., 2015. P 26.
4. Zefirov N. S., Palyulin V. A. Fragmental Approach in QSPR. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 2002. Vol. 42 (5). P. 1112-1122.
5. Arakawa M., Hasegawa K., Funatsu K. The recent trend in QSAR modeling- variable selection and 3D-QSAR methods. *Current Computer-Aided Drug Design*. 2007. Vol. 3. P. 254-262. DOI: 10.2174/157340907782799417
6. Brazhko A. A. Sintez, svojstva i biologicheskaja aktivnost' 2-tio- i 4-tio, 2-gidrazino- i 4-gidrazinohinolinov i ih proizvodnyh: avtoref. dis. ... k.f.n.: 15.00.02 / Nacional'nij universitete "L'vivs'ka politehnika". L'viv, 1989. – 20 s.
7. Gaikwad J. V. Application of chemoinformatics for innovative drug discovery. *International Journal of Chemical Sciences and Applications*. 2010. Vol. 1. P. 16-24.
8. Martin T. M. Toxicity Estimation Software Tool (TEST). U.S. Environmental Protection Agency: Washington DC, 2016. (instrument programnogo zabezpechennya) URL: <https://www.epa.gov/chemical-research/toxicity-estimation-software-tool-test>
9. Tetko I. V. et all. Virtual computational chemistry laboratory - design and description *J. Comput. Aid. Mol. Des / Tetko I. V. et all.* 2005. Vol. 19. P. 453-464.
10. Mikko J. Vainio, Mark S. Johnson. McQSAR: A Multiconformational Quantitative Structure-Activity Relationship Engine Driven by Genetic Algorithms. *J. Chem. Inf. Model.* 2005. Vol. 45. P. 1953-1961.
11. Prajapati K., Singh S., Pathak A.K., Meht P. QSAR analysis on some 8-methoxyquinoline derivatives as H37RV inhibitors. *Int. J. Chem Tech Res.* 2011. Vol. 193. P. 408-422.
12. Abhinav P. M. 2D-QSAR study of 2,5-dihydropyrazolo[4,3-c]quinoline-3-one a novel series of PDE-4-inhibitors. *Int. J. Pharmaceutical and Biomedical Sci.* 2012. Vol. 3(1). P. 105-111.
13. Abolghasem J., Mohammad A. F. Experimental and Computational Methods Pertaining to Drug Solubility. *Toxicity and Drug Testing*. 2012. P. 187-197.

РОЗДІЛ V. МІКРОБІОЛОГІЯ

УДК. 579.222:591.132

ОБЛИГАТНО-АНАЕРОБНІ ТА ФАКУЛЬТАТИВНО-АНАЕРОБНІ МІКРООРГАНІЗМИ ПРИ ГОСТРОМУ НЕКРОТИЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ

Поточилова В. В., ¹Войцеховський В. Г.

*Комунальний заклад Київської обласної ради “Київська обласна клінічна лікарня”
04107, Україна, Київ, Богговутівська, 1*

*¹Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця
03056, Україна, Київ, пр. Перемоги, 34*

Vika.ptch@gmail.com

Особливістю лікування пацієнтів з гострим некротичним панкреатитом є наявність мікробного компоненту. Метою роботи було вивчення видового складу облигатно-анаеробних та факультативно-анаеробних мікроорганізмів в оперативному матеріалі від хворих на гострий некротичний панкреатит. Обстежено 86 пацієнтів з діагнозом гострий некротичний панкреатит, з них 51 пацієнт чоловічої статі (середній вік чоловіків складав $49,6 \pm 11$ років) та 35 жіночої (середній вік жінок – 56 ± 12 років). Встановлено, що мікрофлора при гострому некротичному панкреатиті нестабільна, але види мікроорганізмів, що виділені, є основними збудниками гнійних ускладнень гострого панкреатиту в обстежених хворих.

Ключові слова: гострий некротичний панкреатит, облигатно-анаеробні мікроорганізми, факультативно-анаеробні мікроорганізми.

Поточилова В. В., ¹Войцеховский В. Г. ОБЛИГАТНО-АНАЭРОБНЫЕ И ФАКУЛЬТАТИВНО-АНАЭРОБНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ ПРИ ОСТРОМ НЕКРОТИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ / Коммунальное предприятие Киевского областного совета “Киевская областная клиническая больница”, 04107, Украина, Киев, Богговутовская 1; ¹Национальный медицинский университет им. О. О. Богомольца, 03056, Украина, Киев, пр. Победы, 34

Особенностью лечения пациентов с острым некротическим панкреатитом является наличие микробного компонента. Целью работы было изучение видового состава облигатно-анаэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов в оперативном материале от больных острым некротическим панкреатитом.

Обследовано 86 пациентов с диагнозом острый некротический панкреатит, из них 51 пациент мужского пола (средний возраст мужчин составлял $49,6 \pm 1,1$ лет) и 35 женского (средний возраст женщин – 56 ± 12 лет). Установлено, что микрофлора при остром некротическом панкреатите не стабильна, но виды микроорганизмов, выделенных, являются основными возбудителями гнойных осложнений острого панкреатита у обследованных больных.

Ключевые слова: острый некротический панкреатит, облигатно-анаэробные микроорганизмы, факультативно-анаэробные микроорганизмы.

Potochilova V. V., ¹Voichevskii V. G. OBLIGATNO-ANAEROBIC AND FACULTATIVE-ANAEROBIC MICROORGANISMS AT AN ACUTE NECROTIC PANCREATITIS / Communal establishment of the Kyiv regional soviet is the “Kyiv regional clinical hospital”, 04107, Ukraine, Kyiv, Boggovytivska 1; ¹National Bogomolets Medical University, 03056; Ukraine, Kyiv, Peremogy ave, 34

Recently, more and more data appear that confirm that in the etiology of purulent necrotic pancreatitis an important place, along with aerobic and facultative anaerobic microorganisms, occupy obligate anaerobic bacteria.

The main clinical and morphological forms of pancreatic infection are infected pancreatic necrosis and pancreatic abscesses and suppuration of false (post-necrotic) cysts of the pancreas.

Recently, the number of patients with inflammatory diseases of the pancreas has increased, especially in the elderly with complicated forms of pancreatitis, and the absence of a single pathogenetically determined treatment method does not contribute to a decrease in the high mortality rate for purulent-septic postoperative complications.

The obtained results confirm the necessity of comprehensive studies on the establishment of etiology, the study of pathogenesis, and the improvement of treatment tactics in the purulent-inflammatory diseases of the pancreas.

86 patients diagnosed with acute necrotizing pancreatitis were hospitalized in the surgical department of the Kyiv Oblast Clinical Hospital of Kyiv Oblast during the period from 2011 to 2016. Of these, 51 male patients (59,31 %) and 35 female (40,69 %).

Purulent content from the pancreas was taken from each patient, both during endoscopic examination and during surgical interventions and with sanation of the abdominal cavity.

To isolate anaerobic microorganisms, a fresh or pre-cooked thioglycolic medium with resazurin was used. The thioglycolic medium, prepared in advance, was regenerated in a water bath for 45 minutes at a temperature of 100 °C.

To select the facultative anaerobic microorganisms, selective and elective nutrient media were used and the material was also scattered using the Gold method. At the same time, the material was sown in a sugar broth, from which every 24 hours they moved to a dense nutrient medium.

In the examination of 86 patients with purulent content, 254 strains of microorganisms were isolated. Of these, 151 strains are isolated from the material obtained during endoscopic examination. 103 surgical strains of microorganisms were identified during surgical interventions and during sanation of the abdominal cavity.

The number of bonded-anaerobic bacteria was higher during endoscopic examination than during surgical interventions and sanation of the abdominal cavity.

This may be due to the fact that bonded-anaerobic microorganisms die when oxygen enters the salivary bag after surgical intervention, or because patients during the surgical intervention stage have already been impulsively receiving aggressive antibiotic therapy.

Evaluating the data obtained, we can conclude that the microorganisms that are presented in acute necrotic pancreatitis are variable. Associations of microorganisms were allocated more often. Less isolated monocultures of microorganisms. In patients with acute necrotic pancreatitis, 254 clinical strains of microorganisms, which were 21 species, were studied. The obtained types of microorganisms are the main causative agents of acute necrotic pancreatitis in the examined patients.

In the study of pus during and after surgical interventions, it has been established that the microflora of purulent necrotic pancreatitis is more often represented by the microorganisms of the families Enterobacteriaceae, Pseudomonadaceae and Clostridiaceae. Therefore, we can assume that pancreatic contamination occurs from the gastrointestinal tract, in violation of the barrier functions of the intestinal mucosa as a result of translocation. Conducting microbiological research in dynamics showed that there is a change in the qualitative composition of the microflora purulent content obtained during and after surgical interventions, compared with the microflora obtained during the endoscopic examination.

In our study, 254 cultures of facultative anaerobic and obligate anaerobic microorganisms were analyzed, which included 10 families, and 2 cultures of fungi of the genus *Candida*.

It was established that microflora in acute necrotic pancreatitis is not stable, but the types of microorganisms isolated are the main causative agents of purulent complications of acute pancreatitis in the examined patients. Bacterial translocation from the lumen of the intestine, due to the violation of the barrier function of the intestinal wall, is considered to be the main mechanism of the onset of purulent-septic complications of acute necrotic pancreatitis, which is confirmed by the results obtained.

Key words: acute necrotic pancreatitis, obligate anaerobic microorganisms, facultative anaerobic microorganisms.

ВСТУП

Останнім часом з'являється все більше даних, які підтверджують, що в етіології гнійного некротичного панкреатиту важливе місце, поряд з аеробними та факультативно-анаеробними мікроорганізмами, займають облигатно-анаеробні бактерії. Із літературних даних відомо, що анаеробні бактерії виділяються у 20 %-70 % випадків [4,7,8].

Основними клініко – морфологічними формами інфекції підшлункової залози є інфікований панкреонекроз і панкреатогенні абсцеси та нагноєння несправжніх (постнекротичних) кіст підшлункової залози [2]. Згідно з літературними даними, основними збудниками інфекції підшлункової залози вважають представників мікрофлори кишечника: *E. coli* – 24 %, *Pseudomonas spp.* – 12 %, *Klebsiella spp.* – 9 %, *Enterobakter spp.* – 13 %, *Proteus spp.* – 6 %, *Enterococcus faecalis* – 8 %, *Staphylococcus aureus* – 13 %, *Streptococcus spp.* – 9 %, *Bacteroides fragilis* – 6 %, *Candida albicans* – 5 % [5, 6, 8, 9].

Останнім часом збільшилася кількість хворих із запальними захворюваннями підшлункової залози, особливо в осіб похилого та старечого віку з ускладненими формами панкреатиту, а відсутність єдиної патогенетично обумовленої тактики лікування не сприяє зниженню високого рівня летальності при гнійно-септичних післяопераційних ускладненнях. За даними різних авторів, летальність при гнійних панкреатитах коливається в межах 4,28-5,50 %. При локалізованих формах гнійних панкреатитів прогноз часто сприятливий. Не вирішеність проблеми лікування

ускладнених форм гнійного панкреатиту очевидна, а вивчення ролі мікроорганізмів, в етіології та патогенезі запальних захворювань підшлункової залози до кінця не вивчена у зв'язку з недостатньою розробкою та впровадженням методів діагностики в медичну практику.

Крім того, одержані результати підтверджують необхідність проведення всебічних досліджень з встановлення етіології, дослідження патогенезу, удосконалення тактики лікування при гнійно-запальних захворюваннях підшлункової залози.

Метою дослідження було вивчення кількісних та якісних характеристик облигатно-анаеробних та факультативно-анаеробних мікроорганізмів в оперативному матеріалі від хворих на гострий некротичний панкреатит.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

До хірургічного відділення Комунального закладу Київської обласної ради “Київській обласній клінічній лікарні” в період з 2011 по 2016 рік госпіталізовано 86 пацієнтів з діагнозом гострий некротичний панкреатит. Із них 51 пацієнт чоловічої статі (59,31 % пацієнтів) та 35 жіночої (40,69 %).

Гнійний вміст із підшлункової залози відбирався в кожного пацієнта як при ендоскопічному дослідженні, так і під час оперативних втручань, а також при санаціях черевної порожнини.

Матеріал транспортували до бактеріологічної лабораторії відповідно до правил забору та транспортування матеріалу [11].

Під час досліджень використовували стандартизовані сухі поживні середовища промислового виробництва.

Для виділення анаеробних мікроорганізмів використовували свіже або заздалегідь приготоване тіогліколеве середовище з резазурином. Тіогліколеве середовище, приготовлене заздалегідь, регенерували у водяній бані впродовж 45 хвилин при температурі 100 °С.

У пробірки з підготовленим середовищем засівали досліджуваній матеріал. Для зменшення дифузії кисню з повітря після посіву пробірки заливали стерильним вазелиновим маслом (товщина шару 1-1,5 см).

Інкубацію проводили при температурі 37 °С протягом 48-72-96 годин до появи видимого росту бактерій у пробірках.

Для проведення наступного етапу мікроорганізми, що вирости в пробірках відбирали піпеткою для подальшого посіву на збагачений 5 % кров'яний м'ясопептонний агар і розсівали за Голдом для одержання ізольованих колоній.

Для виділення факультативно-анаеробних мікроорганізмів використовували селективні та елективні поживні середовища і розсівали матеріал також за методом Голда. Одночасно матеріал засівали в цукровий бульйон, з якого кожні 24 години робили пересів на щільні поживні середовища.

Ідентифікацію мікроорганізмів проводили на мікробіологічному аналізаторі VITEK 2 compact 5 (Франція).

Умов анаеробіозу досягали в анаеростатах GENbox 7,0 L та GENbox 2,5 L виробництва Biomeérieux, Франція, із використанням анаеропакетів GENbox anaer виробництва Biomeérieux, Франція. Контроль анаеробіозу проводили тест-стрічками Anaer Indikator виробництва Biomeérieux, Франція.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При обстеженні 86 пацієнтів із гнійного вмісту було виділено 254 штамів мікроорганізмів. Із них 151 штамів виділено з матеріалу отриманого при ендоскопічному обстеженні. Під час оперативних втручань та при санаціях черевної порожнини виділено ще 103 штами мікроорганізмів (табл. 1).

Таблиця 1 – Кількісний склад мікроорганізмів, виділених із матеріалу хворих на гнійний некротичний панкреатиту при ендоскопічному обстеженні та під час оперативних втручань, а також при санаціях черевної порожнини

Групи мікроорганізмів	Кількість виділених штамів			
	При ендоскопічному дослідженні, абс	%	Під час оперативних втручань і при санаціях черевної порожнини, абс	%
Факультативні анаероби	93	61,4 %	96	93,2 %
Облігатні анаероби	56	37,0 %	7	6,8 %
Гриби	2	1,6 %	0	0 %
Всього	151	100 %	103	100 %

Виділені штами мікроорганізмів представлено в основному факультативно-анаеробними бактеріями, віднесеними до видів: *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter cloacae*, *Burkholderia cepacia*, *Enterococcus avium*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus pseudintermedius*, *Streptococcus sanguinis*, *Kocuria kristinae*, *Kocuria rosea*, *Leuconostoc mesenteroides spp. cremoris*, *Bacillus cereus*.

Крім того, було виділено облігатно-анаеробні мікроорганізми, віднесені до видів: *Anaerococcus prevotii*, *Veillonella spp*, *Clostridium group*, *Clostridium innocuum*, *Clostridium sordellii*, *Peptoniphilus asaccharolyticus*, *Bacteroides ureolyticus*, *Fusobacterium spp*. Ще було виділено 2 штами *Candida spp*.

Як бачимо з таблиць 2 та 3, кількісний склад виділених мікроорганізмів як при ендоскопічному обстеженні так і під час оперативних втручань та при санаціях черевної порожнини різнився. Кількість облігатно-анаеробних бактерій при ендоскопічному обстеженні була більшою, ніж під час оперативних втручань та санаціях черевної порожнини.

Таблиця 2 – Виділені мікроорганізми та їх асоціації при ендоскопічному обстеженні

№ з/п	Виділені види мікроорганізмів та їх асоціації	Кількість штамів, абс
1	2	3
1	<i>Bacteroides ureolyticus</i>	2
2	<i>Clostridium sordellii</i>	2
3	<i>Peptoniphilus asaccharolyticus</i>	2
4	<i>Clostridium group</i>	2
5	<i>Veillonella spp.</i>	2
6	<i>Anaerococcus prevotii</i>	4
7	<i>Clostridium innocuum</i>	4
8	<i>Enterococcus faecium</i>	11
9	<i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Clostridium group</i>	2
10	<i>Escherichia coli</i> , <i>Bacteroides spp.</i>	4
11	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3
12	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Clostridium group</i>	1
13	<i>Acinetobacter baumannii</i>	3
14	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Bacteroides ureolyticus</i>	3
15	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Bacteroides ureolyticus</i>	1
16	<i>Bacillus cereus</i>	1

1	2	3
17	<i>Staphylococcus pseudintermedius</i>	1
18	<i>Enterococcus faecium, Escherichia coli, Anaerococcus prevotii</i>	3
19	<i>Enterococcus faecium, Klebsiella pneumoniae, Clostridium innocuum</i>	3
20	<i>Staphylococcus epidermidis, Escherichia coli, Clostridium group</i>	2
21	<i>Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa</i>	1
22	<i>Staphylococcus epidermidis, Burkholderia cepacia, Bacteroides ureolyticus</i>	1
23	<i>Staphylococcus epidermidis, Enterococcus faecium, Clostridium sordellii</i>	3
24	<i>Staphylococcus epidermidis, Klebsiella pneumoniae, Peptoniphilus asaccharolyticus</i>	3
25	<i>Escherichia coli, Streptococcus sanguinis, Bacteroides ureolyticus</i>	2
26	<i>Acinetobacter baumannii; Kocuria kristinae; Veillonella spp.</i>	2
27	<i>Staphylococcus epidermidis, Enterobacter aerogenes, Peptoniphilus asaccharolyticus</i>	3
28	<i>Candida spp., Enterococcus avium</i>	2
29	<i>Staphylococcus epidermidis, Enterococcus faecium, Acinetobacter baumannii, Bacteroides ureolyticus</i>	3
30	<i>Staphylococcus epidermidis, Klebsiella pneumoniae, Leuconostoc mesenteroides spp. cremoris, Veillonella spp.</i>	2

Таблиця 3 – Виділені мікроорганізми та їхні асоціації під час та після оперативних втручань та санацій черевної порожнини

№ з/п	Виділені види мікроорганізмів та їх асоціації	Кількість штамів, абс
1	<i>Anaerococcus prevotii</i>	1
2	<i>Enterococcus faecium</i>	10
3	<i>Kocuria rosea</i>	1
4	<i>Escherichia coli</i>	9
5	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2
6	<i>Staphylococcus aureus</i>	5
7	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7
8	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2
9	<i>Fusobacterium spp; Escherichia coli</i>	1
10	<i>Enterococcus faecium; Escherichia coli</i>	4
11	<i>Enterobacter cloacae; Escherichia coli</i>	2
12	<i>Enterococcus faecium; Klebsiella pneumoniae</i>	9
13	<i>Bacteroides ureolyticus</i>	3
14	<i>Clostridium sordellii; Escherichia coli</i>	2
15	<i>Staphylococcus epidermidis; Enterococcus faecium; Acinetobacter baumannii</i>	9

Це може бути пов'язано з тим, що облигатно-анаеробні мікроорганізми гинуть при потраплянні кисню в сальникову сумку після хірургічного втручання, або тому що пацієнти на етапі оперативного втручання вже імпірично отримували агресивну антибактеріальну терапію. Виділено 56 штамів облигатно-анаеробних мікроорганізмів при ендоскопічному дослідженні,

а під час та після оперативних втручань і при санаціях черевної порожнини виділили лише 7 штамів. Було виділено з матеріалу, який відбирався при ендоскопічному дослідженні, 93 штами факультативно-анаеробних мікроорганізмів, а під час оперативних втручань та санацій черевної порожнини виділено 96 штамів факультативно-анаеробних мікроорганізмів.

Зниження бар'єрної функції шлунково-кишкового тракту мікроорганізми з просвіту кишечника, які потрапляють у сальникову сумку в результаті транслокації. Як відомо з літературних джерел, бактеріальна транслокація з просвіту кишечника, яка відбувається внаслідок порушення бар'єрної функції кишкової стінки, що вважається основним механізмом виникнення гнійно-септичних ускладнень гострого панкреатиту [2].

Порівняння даних таблиць 2 та 3 доводить, що при ендоскопічному обстеженні мікрофлора була більш різноманітною, мікробні асоціації зустрічалися частіше, а анаеробні мікроорганізми були виділені в монокультурі у 18 пацієнтів. При дослідженні гною, взятого під час оперативних втручань та санації черевної порожнини з гнійного вмісту, анаеробні мікроорганізми виділені в монокультурі лише у 4 пацієнтів.

Оцінюючи отримані дані, можна зробити висновок, мікроорганізми, які представлені при гострому некротичному панкреатиті, варіабельні. Асоціації мікроорганізмів виділялися частіше. Рідше виділялися монокультури мікроорганізмів. У хворих із гострим некротичним панкреатитом було вивчено 254 клінічні штами мікроорганізмів, що склали 21 вид. У таблицях 2 та 3 наведені дані по числу вивчених штамів. Наведені види мікроорганізмів є основними збудниками гострого некротичного панкреатиту в обстежених хворих.

Проведення мікробіологічного дослідження в динаміці показало, що відбувається зміна якісного складу мікрофлори гнійного вмісту, отриманого під час та після оперативних втручань, порівняно з мікрофлорою, отриманою при ендоскопічному обстеженні.

При дослідженні гною під час та після оперативних втручань, встановлено, що мікрофлора гнійного некротичного панкреатиту частіше представлена мікроорганізмами родин Enterobacteriaceae, Pseudomonadaceae і Clostridiaceae. Тому можна зробити припущення, що контамінація підшлункової залози, що відбувалася з шлунково-кишкового тракту, при порушенні бар'єрних функцій слизової оболонки кишечника в результаті транслокації.

У дослідженні проаналізовано 254 культури факультативно-анаеробних та облигатно-анаеробних мікроорганізмів, які входили до 10 сімейств, та 2 культури грибів роду Candida.

Надалі планується прогнозування перебігу та комплексного лікування пацієнтів із гострим некротичним панкреатитом, спричиненим як факультативно-анаеробними, так і облигатно-анаеробними мікроорганізмами, що дозволить покращити результати лікування таких хворих.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що мікрофлора при гострому некротичному панкреатиті нестабільна, але види мікроорганізмів, що виділені, є основними збудниками гнійних ускладнень гострого панкреатиту в обстежених хворих.
2. Бактеріальна транслокація з просвіту кишечника внаслідок порушення бар'єрної функції кишкової стінки вважається основним механізмом виникнення гнійно-септичних ускладнень гострого некротичного панкреатиту, що підтверджують одержані результати.

ЛІТЕРАТУРА

1. Деллинджер Е. П. Инфекционные осложнения панкреатита. *Клиническая микробиология и антимикробная терапия*. Москва: Медицина, 2003. № 2. Т. 5. С. 108-118.
2. Третьяков Е. В., Варганов М. В., Нифонтова Е. Е. Современный взгляд на кишечную транслокацию бактерий как основную причину гнойно-септических осложнений при деструктивном панкреатите. *Успехи современного естествознания*. Пенза. 2013. № 9. С. 78-80.

3. Бойко В. В., Иванова Ю. В., Применение антибактериальной терапии при тяжелых интраабдоминальных инфекциях. *Клінічна хірургія*. Київ, 2011. № 4. С. 43-46.
4. Земсков В. С., Тишко А. Г., Арикьянец М. С. Неклостридиальная анаэробная инфекция при осложненном холецистите. *Вестн. хирургии*. С.Петербург. 1986. №9. С. 35-38.
5. Колесов И. И., Столбовой А. В., Кочетков А. В. Анаэробная инфекция в хирургии. Ленинград: Анатолия, 1989. С. 3-6.
6. Колкер И. И., Боршова О. К. Микробиологические аспекты проблем неклостридиальной анаэробной инфекции в хирургии. *Раны и раневая инфекция: тез. докл. II Всесоюз. конф.* Москва: Медицина, 1986. С. 204-206.
7. Кочеровец В. И., Столбовой А. В. Современная лабораторная диагностика сепсиса и септический сосотояний. *Ангиогенный сепсис: тез. докл. Всесоюз конф.* Ленинград: Анатолия, 1986. С. 23-24.
8. Кузин М. И., Костюченко М. Б., Кулешов С. Е. Анаэробная неклостридиальная инфекция в гнойной хирургии. *Раны и раневая инфекция: тез. докл. II Всесоюз. конф.* Москва: Медицина, 1986. С. 201-202.
9. Зубков Н. М. Сбор, транспортировка биологического материала и трактовка результатов микробиологических исследований. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. Москва: Медицина, 2004. Т. 6, №2. С. 143-154.

REFERENCES

1. Dellindzher E. P. Infekcionnye oslozhnenija pankreatita. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja terapija*. Moskva: Medicina, 2003. № 2. Т. 5. S. 108-118.
2. Tret'jakov E. V., Varganov M. V., Nifontova E. E. Sovremennyj vzgljad na kischechnuju translokaciju bakterij kak osnovnuju prichinu gnojno-septicheskij oslozhnenij pri destruktivnom pankreatite. *Uspehi sovremennogo estestvoznanija*. Penza. 2013. №9. S. 78-80.
3. Bojko V. V. Ivanova Ju. V., Primenenie antibakterial'noj terapii pri tjazhelyh intraabdominal'nyh infekcijah. *Klinichna hirurgija*. Kiyiv, 2011. № 4. S. 43-46.
4. Zemskov V. S., Tishko A. G., Arik'janec M. S. Neklostridial'naja anajerobnaja infekcija pri oslozhnennom holecistite. *Vestn. hirurgii*. S.Peterburg. 1986. №9. S. 35-38.
5. Kolesov I. I., Stolbovoj A. V., Kochetkov A. V. Anajerobnaja infekcija v hirurgii. Leningrad: Anatolija, 1989. S. 3-6.
6. Kolker I. I., Borshova O. K. Mikrobiologicheskie aspekty problem neklostridial'noj anajerobnoj infekcii v hirurgii. Rany i ranevaja infekcija: tez. dokl. II Vsesojuz. konf. Moskva: Medicina, 1986. S. 204-206.
7. Kocherovec V. I., Stolbovoj A. V. Sovremennaja laboratornaja diagnostika sepsisa i septicheskij sosotojanij. *Angiogennyj sepsis: tez. dokl. Vsesojuz konf.* Leningrad: Anatolija, 1986. S. 23-24.
8. Kuzin M. I., Kostjuchenko M. B., Kuleshov S. E. Anajerobnaja neklostridial'naja infekcija v gnojnoj hirurgii. *Rany i ranevaja infekcija: tez. dokl. II Vsesojuz. konf.* Moskva: Medicina, 1986. S. 201-202.
9. Zubkov N. M. Sbor, transportirovka biologicheskogo materiala i traktovka rezul'tatov mikrobiologicheskij issledovanij. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. Moskva: Medicina, 2004. Т. 6, №2. S. 143-154.

УДК.....

ВИМОГИ ДО ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ У “ВІСНИК ЗАПОРІЗЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОГО УНІВЕРСИТЕТУ” (СЕРІЯ “БІОЛОГІЧНІ НАУКИ”)

До друку приймаються статті українською, російською та англійською мовами, що відповідають тематиці серії видання й містять нові наукові результати, не опубліковані раніше.

За структурою стаття має відповідати вимогам, затвердженим постановою президії ВАК України від 15.01.2003 р. № 7-05/1 “Про підвищення вимог до фахових видань, внесених до переліків ВАК України”, тобто містити такі необхідні елементи:

- **постановка проблеми** у загальному вигляді та її зв’язок із важливими науковими чи практичними завданнями;
- **аналіз останніх досліджень і публікацій**, в яких започатковано розв’язання даної проблеми і на які спирається автор;
- **виділення не вирішених раніше частин загальної проблеми**, котрим присвячується означена стаття;
- **формулювання цілей статті**;
- **виклад основного матеріалу дослідження** з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;
- **висновки** з даного дослідження і **перспективи подальших досліджень** у даному напрямку.

Виклад матеріалу статті має бути послідовним, логічно завершеним, із чіткими формулюваннями, що виключають подвійне тлумачення або неправильне розуміння інформації; мова тексту має відповідати літературним нормам, бути професійною і лаконічною. Автор зобов’язаний забезпечити високий науковий рівень викладеного матеріалу, повноту і системність висвітлення питання, достовірність результатів і даних, що наводяться, правильність цитування та посилань на літературні джерела. Статті публікуються мовою оригіналу.

1. МАКЕТ СТОРІНКИ

Для оригінал-макета використовується формат А4 з полями з усіх боків - 2 см. Для виділення окремих елементів статті застосовуються такі гарнітури, розміри шрифтів та начертання:

- для УДК: Times New Roman, - 12 пт, нежирний, усі прописні;
- заголовок статті - 14 пт, напівжирний по центру;
- для прізвищ, ініціалів авторів, - Times New Roman 12 пт, усі строчні;
- назв і адрес організацій: Times New Roman, - 12 пт, усі строчні, *курсивом*;
- адреси електронної пошти: Times New Roman, - 12 пт, усі строчні;
- для заголовків анотацій, прізвищ авторів, назв і адрес організацій та тексту анотацій: Times New Roman, - 10 пт, *ключові слова* - *курсивом*, міжрядковий інтервал - одинарний;
- основного тексту, виносок, посилань, підписів до рисунків та надписів над таблицями: Times New Roman, - 14 пт.
- для підзаголовків - 14 пт, напівжирний, усі прописні;

Інтервал між абзацами - 6 пт, міжрядковий інтервал - полуторний.

У разі необхідності для шрифтових виділень у таблицях і рисунках дозволяється застосовувати шрифт Courier New. Для стилістичного виділення фрагментів тексту вживаються начертання: курсив, напівжирний, напівжирний курсив зі збереженням гарнітури, розміру шрифту та інтервалу абзацу.

2. ТИПОГРАФСЬКІ ПОГОДЖЕННЯ ТА СТИЛІ

УДК вказується в першому рядкові сторінки і вирівнюється за лівим краєм.

Заголовок статті набирається в наступному за УДК рядкові і вирівнюється по центру.

У третьому рядку з вирівнюванням по центру зазначаються **прізвища, ініціали авторів**.

У наступному рядку розміщується інформація щодо повної **адреси та назви організації, де працює (навчається) автор**, яка також вирівнюється по центру (*курсивом*).

Четвертий рядок містить *адресу електронної пошти авторів*, розташовану по центру.

Далі розміщуються **анотації** (по 5 речень кожна) **українською та російською мовами**

з ключовими словами. *Першою* слід розміщувати анотацію мовою оригіналу, *перед наступною анотацією* повинна бути вказана назва статті, прізвища та ініціали авторів, повна адреса та назва установи.

Із наступного абзацу послідовно набираються і вирівнюються по ширині заголовки статті **англійською мовою**, транслітеровані прізвища, ініціали авторів, назви і адреси організацій, які повинні бути представлені англійською мовою, у тому числі країна і місто, за винятком назви вулиці, яка подається транслітерацією.

Із наступного рядка розміщується розширена (**1,5 сторінки**) анотація з ключовими словами англійською мовою.

При поданні статті англійською мовою, анотації англійською, українською та російською мовами повинні бути однакові та інформативні. Їх обсяг повинен бути не більше п'яти речень.

Після анотацій з абзацу викладається основний текст статті.

Основний текст статті повинен мати такі розділи: **ВСТУП, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ, РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ, ВИСНОВКИ, ЛІТЕРАТУРА, REFERENCES**.

Заголовки наукових статей повинні бути інформативними та містити тільки загальноприйняті скорочення. У перекладі заголовків статей англійською не повинно бути ніяких транслітерацій, окрім неперекладних назв власних імен, приладів та інших об'єктів, що мають власні назви; також не використовується неперекладний сленг. Це стосується також анотацій і ключових слів.

Наприкінці розділу **ВСТУП** потрібно зазначити **мету дослідження**, а наприкінці розділу **РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** - **перспективи подальших досліджень**.

Ілюстрації мають бути оригінальними рисунками або фотографіями. Фотографії скануються у 256 градаціях сірого. Ілюстрації розташовуються у відповідних місцях тексту статті (по можливості угорі сторінки) і повинні бути підписані та послідовно пронумеровані арабськими цифрами: Рис. 1, Рис. 2. Номер рисунку та підпис розташовуються безпосередньо під рисунком. Кожен рисунок та підписи до нього включаються до тексту публікації. Створення графічних об'єктів може здійснюватися будь-яким графічним редактором у форматі ВМР файлів. Виконання рисунків засобами Microsoft Word здійснюється через використання команд панелі "Рисование". Підписи здійснюються командою "Надпись". Усі графічні компоненти рисунка і підписи об'єднуються командою "Группировать" (меню "Действия" на панелі "Рисование") і подаються у вигляді одного графічного об'єкта, прив'язаного до тексту з обтіканням зверху і знизу. Ілюстрації мають бути підготовані та масштабовані таким чином, щоб розміри букв тексту на ілюстраціях не перевищували розмір букв основного тексту статті більш ніж на 50%.

Таблиці розташовуються у відповідних місцях тексту статті (по можливості угорі сторінки) і повинні мати назву та бути послідовно пронумеровані арабськими цифрами: Таблиця 1, Таблиця 2. Номер та назва таблиці розташовуються безпосередньо над таблицями.

Посилання на літературні джерела послідовно нумеруються арабськими цифрами в порядку появи в тексті статті і зазначаються у квадратних дужках, в яких вказуються порядковий номер джерела. Перелік літературних джерел мовою оригіналу подається в порядку їх нумерації після основного тексту статті з підзаголовком: «**ЛІТЕРАТУРА**», який вирівнюється по центру. Список літератури оформлюється відповідно до ДСТУ 8302:2015 "Інформація та документація. Бібліографічне посилання. Загальні положення та правила складання".

Із наступного абзацу подається перелік літературних джерел латиницею з підзаголовком: «**REFERENCES**», який вирівнюється по центру.

Анотації, ключові слова, основний текст статті, перелік літературних джерел мовою оригіналу та латиницею вирівнюються за лівим та правим краями.

При оформленні статті не допускається:

- підкреслювання в заголовках, підписах і надписах;
- початок сторінки незавершеним рядком;
- переноси слів у тексті статті;
- закінчення сторінки одним або декількома порожніми рядками, за винятком кінця статті та випадків, спричинених необхідністю уникнення висячих підзаголовків та початку абзацу в кінці сторінки;
- часте використання виносок, які повинні розглядатися як виняток і вживатися тільки у випадку дійсної необхідності).

Прийом статей до друку здійснюється редакційною колегією Вісника ЗНУ при наявності таких документів:

- 1) **текст статті (електронний, у форматі doc, docx)** надсилається електронною поштою. Назва файлу повинна містити транслітероване прізвище першого автора: (наприклад: Ivanov_stattya. doc, docx);

- 2) **відомості про автора** (авторів), що містять таку інформацію: прізвище, ім'я, по батькові; місце роботи або навчання; посада, науковий ступінь, вчене звання; адреса для листування; контактні телефони з кодом міста, або мобільний; (наприклад: Ivanov_avtor.doc, docx);
- 3) **витяг із протоколу** засідання кафедри/відділу/лабораторії щодо рекомендації статті до друку.

Оплата за публікацію здійснюється після прийняття рішення редакційної колегії про рекомендацію статті до друку. Згідно з вимогами до друку приймаються статті обсягом до 12 сторінок. Якщо стаття має більший обсяг, кожна сторінка (13-та, 14-та тощо) сплачуються додатково.

Статті, рекомендовані до друку редакційними колегіями, проходять редагування, коригування та технічну верстку згідно з видавничим форматом і шаблонами видання.

Нагадуємо:

До публікації приймаються статті, що відзначаються високим науковим рівнем підготовки, містять глибокий самостійний аналіз сучасних проблем розвитку науки.

У статтях і повідомленнях висловлені погляди їхніх авторів, які не завжди збігаються з поглядами редакції.

Автор несе відповідальність за достовірність фактичних даних та інформації, що містяться в статтях, чіткість викладу тексту, цитування, а також за мовностилістичний рівень написання матеріалів.

Редакційна колегія здійснює зовнішнє та внутрішнє рецензування статей та залишає за собою право відмовляти в їх опублікуванні у разі, коли статті не відповідають вимогам.

Відповідальні редактори: *Задорожня Вікторія Юліївна – 097-166-25-85; 098-549-01-09*

Лебедєва Наталія Іванівна – 050-970-03-01

Електронна пошта: visnik.znu.bio@gmail.com; lebnatalya@ukr.net

Адреса редакційної ради біологічного факультету: 69600, Україна, Запоріжжя, вул. Гоголя, 62 (III корпус ЗНУ), к. 107.

Збірник наукових праць

Вісник Запорізького національного університету
Біологічні науки

№ 2, 2017

Технічний редактор *О. М. Міхеєва*

Верстка, дизайн-проробка, оригінал-макет і друк
виконані у редакційно-видавничому відділі
Запорізького національного університету
тел. (061) 289-12-98

Підписано до друку 27.12.2017. Формат 60 x 90/8.
Папір Data Copy. Гарнітура “Таймс”.
Друк ризографічний. Ум.-друк. арк. 10,1.
Замовлення № 175. Наклад 100 прим.

Запорізький національний університет
69600, м. Запоріжжя, МСП-41
вул. Жуковського, 66

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи
до Державного реєстру видавців, виготівників
і розповсюджувачів видавничої продукції
ДК № 2952 від 30.08.2007 р.