

УДК 616.831-005.4-085.2/.3:[615.036.8 + 612.085.2]

Ф. О. Волох

## МОНІТОРИНГ КЛІТИННОЇ БЕТА-АДРЕНОРЕЦЕПЦІЇ В ПРОГНОЗІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГІПЕРТЕНЗИВНУ ДИСЦИРКУЛЯТОРНУ ЕНЦЕФАЛОПАТІЮ ПОЧАТКОВИХ СТАДІЙ

Ф. А. Волох

Мониторинг клеточной бета-адренорецепции в прогнозе лечения больных гипертензивной дисциркуляторной энцефалопатией начальных стадий

F. O. Volokh

## Monitoring of cellular beta-adrenergic receptors in treatment of patients with early- and middle-stage hypertensive encephalopathy

В роботі подані результати дослідження клітинної бета-адренорецепції осіб з хронічними церебральними ішеміями гіпертензивного генезу (дисциркуляторна енцефалопатія) в динаміці медикаментозного лікування. Метою було вивчення зв'язку цереброваскулярних розладів з індивідуальними особливостями стресової системи. Як метод дослідження було обрано метод зміни осмотичної резистентності мембран еритроцитів під впливом бета-блокатора (пропранолол). Аналіз даних, отриманих у дослідженні хворих на гіпертензивну форму дисциркуляторної енцефалопатії ( $n = 81$ ) та осіб контрольної групи ( $n = 33$ ), полягав у міжгруповому та внутрішньогруповому порівнянні показників, отриманих тричі впродовж двох місяців на різних етапах лікування. Отримані результати показали, що показники бета-адренореактивності (бета-АРМ) дозволяють швидко та надійно диференціювати стадії перебігу захворювання на клітинному рівні, залежать від фізіологічного стану та статі пацієнтів, й можуть бути об'єктивним діагностично-прогностичним критерієм оцінки ефективності лікування, та дозволяють оптимізувати підходи до профілактики розвитку прогресування порушень мозкового кровообігу.

**Ключові слова:** бета-адренореактивність, еритроцити, дисциркуляторна енцефалопатія, гіпертензія, ефективність лікування

В работе представлены результаты исследования клеточной бета-адренорецепции лиц с хроническими церебральными ишемиями гипертонического генеза (дисциркуляторная энцефалопатия) в динамике медикаментозного лечения. Целью являлось изучение связи цереброваскулярных расстройств с индивидуальными особенностями стрессовой системы. В качестве метода исследования был выбран метод изменения осмотической резистентности мембран эритроцитов при воздействии бета-блокатора (пропранолол). Анализ данных, полученных в исследовании больных гипертензивной дисциркуляторной энцефалопатией ( $n = 81$ ) и лиц контрольной группы ( $n = 33$ ), заключался в межгрупповом и внутригрупповом сравнении показателей, полученных трижды в течение двух месяцев на разных этапах лечения. Полученные результаты показали, что показатели бета-адренореактивности (бета-АРМ) позволяют быстро и надежно дифференцировать стадии течения заболевания на клеточном уровне, зависят от физиологического состояния и пола пациентов, и могут служить объективным лечебно-прогностическим критерием оценки эффективности лечения, и позволяют оптимизировать подходы к профилактике развития прогрессирования нарушений мозгового кровообращения.

**Ключевые слова:** бета-адренореактивность, эритроциты, дисциркуляторная энцефалопатия, гипертензия, эффективность лечения

The paper deals with the results of the study on cellular beta-adrenergic receptors in patients with chronic cerebral ischemia of hypertensive genesis (hypertensive encephalopathy) during drug therapy. The goal was to study the relationship of cerebrovascular disorders with the individual characteristics of the stress system. To estimate the beta-adrenergic receptors activity the osmotic fragility test (beta-ARM index of erythrocytes' membrane upon beta-blocker exposure) has been used. Analyzing the data obtained in the study of patients with hypertensive encephalopathy ( $n = 81$ ) and controls ( $n = 33$ ) consisted in within- and between-group comparison of the indices obtained thrice during 2 months at different stages of treatment. The obtained results showed that beta-ARM indices allow to differentiate various stages of the disease at the cellular level, depend on the physiological state and sex of patients, and can serve as an objective therapeutic-prognostic criterion for evaluating the treatment efficiency, thus allow optimizing approaches to prevent the development of cerebrovascular disorders.

**Key words:** beta-adrenergic activity, erythrocytes, hypertensive encephalopathy, treatment efficiency

Хронічні церебральні ішемії (ХЦІ) є однією з найбільш поширених форм цереброваскулярної патології в усьому світі [1, 2]. В основі формування ХЦІ лежить патологічне ремоделювання церебральних судин, що характеризується гіпертрофією і дегенерацією їхніх стінок. Внаслідок подальшого звуження просвіту судин [3] виникає їх гіпертонічний стеноз та з'являються зони ішемії мозкової тканини, найбільш типовим проявом яких вважають виникнення невеликих фокальних ушкоджень, а потім і лакунарних інфарктів головного мозку [4]. Значне місце в структурі судинних захворювань головного мозку займають хронічні порушення мозкового кровообігу, що позначаються у вітчизняній літературі терміном «дисциркуляторна енцефалопатія» (ДЕ) й є синдромом хронічного прогресуючого багатоголищцевого або дифузного ураження головного мозку різної етіології, що проявляється різноманітними неврологічними,

нейропсихологічними і психічними порушеннями, які розвиваються внаслідок повторних гострих порушень мозкового кровообігу та/або хронічної недостатності кровопостачання головного мозку [5, 6].

Основою патогенезу ДЕ можуть бути артеріальна гіпертензія (АГ) [7, 8], атеросклероз, цукровий діабет, кардіальна патологія, захворювання крові, системні васкуліти та ін. Однак найбільше етіологічне значення в розвитку ДЕ мають АГ та атеросклероз, тому виокремлюють її атеросклеротичну та гіпертензивну (ГДЕ) форми. Втім найчастіше АГ поєднується з атеросклерозом мозкових судин, що сприяє подальшому погіршенню кровопостачання головного мозку і призводить до прогресування захворювання [6]. У цьому разі говорять про ДЕ змішаного генезу. Також однією з головних причин, що призводять до порушення гемодинаміки головного мозку, є змінення реологічних властивостей крові, ураження ендотелію судин та реакцій рецепторних систем судинної стінки на вазодепресорний вплив, функції яких порушуються

задовго до прояву клінічних та морфологічних ознак захворювань [9]. Патогенез багатьох захворювань, зокрема кардіоваскулярної етіології, сьогодні розглядають з позицій дизрегуляції важливих регуляторних систем, як-от симпатoadреналова (САС) та ангіотензин-адреналова [6, 9, 10]. Методи та підходи до оцінювання цих регуляторних систем різноманітні, кожен з яких має свої переваги й недоліки. Наприклад, визначення концентрації катехоламінів в плазмі крові без урахування добового профілю лише відносно характеризує активність САС, і до того ж є складним у виконанні [10]. Втім на сьогоднішній день все ще немає єдиного підходу до визначення активності САС, отже немає й однозначної відповіді щодо правильного вибору методу, тому дослідники використовують як прямі, так і непрямі методи.

Одним з таких методів оцінювання САС є вивчення клітинної адренорецепції з використанням еритроцитів, адже було встановлено, що між змінами адренореактивних властивостей тканин організму (мембранних і клітинних структур під дією катехоламінів) та клітин крові, зокрема еритроцитів та тромбоцитів, є сильний взаємозв'язок [10, 11]. Також відомо, що тривала або інтенсивна ендогенна стимуляція катехоламінами призводить до зниження кількості клітинних адренорецепторів (АРц), при цьому їхні щільність на мембрані та функціональний стан суттєво змінюються [11]. Останнє є проявом десенситизації або десенсибілізації рецепторів [12]. Численні результати досліджень щодо ролі регуляторних клітинних систем в етіології різних патологій [11, 13—18] свідчать на користь такого підходу. Вивчення причинно-наслідкових зв'язків між активністю катехоламінів і показниками бета-адренореактивності мембран еритроцитів (бета-АРМ) дозволили встановити посилення кореляції рівня АРц десенситизації з підвищенням в крові адреналіну та встановити той факт, що будь-які зміни життєвої функції клітини в організмі залежать від стану еритроцитів, відображаючись у їхніх якісних та функціональних характеристиках, що передусім свідчить про можливу наявність глибокого двостороннього зв'язку між морфологічними змінами еритроцитів і станом організму [14—16, 19, 20]. Усе це є підставою вважати бета-АРМ системним показником адренореактивності організму.

Отже, дослідження взаємозв'язків між ланками регуляторної системи та уточнення механізмів патогенезу ГДЕ є важливим актуальним завданням, вирішення якого потребує оптимізації діагностичних та терапевтичних заходів, а також прогнозу ХЦІ в динаміці їх перебігу. Крім того, вивчення зв'язку цереброваскулярних розладів з індивідуальними особливостями стресової системи є перспективним завданням, адже дозволяє оптимізувати та персоналізувати підходи до профілактики розвитку прогресування порушень мозкового кровообігу.

В цій роботі наведені результати вивчення структурно-функціонального стану бета-адренорецепторної системи як одного з критеріїв функціонування мембранно-рецепторного комплексу, що відіграє важливу роль у патогенезі кардіocereбральних захворювань. Метою цього дослідження було визначення діагностично-прогностичних критеріїв тяжкості перебігу ХЦІ гіпертензивного генезу з використанням методу зміни осмотичної резистентності мембран еритроцитів під впливом бета-блокаторів (ББ) [21], що дозволяє оперативно та надійно оцінити стан САС на клітинному рівні та дозволяє оцінити ефективність проведеної терапії з урахуванням структурно-функціонального стану бета-АРМ хворих на ГДЕ I і II стадії.

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

Під час відбору хворих враховували такі критерії: артеріальна гіпертензія (артеріальний тиск більш ніж 140/90 мм рт. ст.); вік до 65 років; перша доба надходження у стаціонар; відсутність захворювань ендокринної системи; відсутність медикаментозного фону (бета-блокатори) на момент госпіталізації пацієнтів. Етичні процедури дослідження відповідали юридичним і етичним нормам, передбаченим Декларацією Гельсінкі і принципами Належної клінічної практики (GCP).

Для аналізу та порівняльної характеристики даних клінічних та додаткових методів дослідження пацієнти були поділені на групи: *група 1* — хворі на ГДЕ I ст. — 33 особи; *група 2* — хворі на ГДЕ II ст. — 48 осіб; *контрольна група* — 33 особи без клінічних ознак церебральної патології та які відповідали критеріям відбору для досліджуваних груп і не суперечили критеріям виключення. Середній вік контрольної групи становив  $55,8 \pm 13,2$  років серед чоловіків та  $62,2 \pm 8,1$  — серед жінок.

Статистичне оброблення експериментальних результатів проводили з використанням стандартних програм MS Excel 2007 та програмного середовища R/Deducer з пакетом статистичних алгоритмів, що використовують в медико-біологічних дослідженнях [22].

Дослідження функціонального стану бета-АРц проводили із використанням еритроцитів, вилучених натщесерце з венозної крові пацієнтів та стабілізованих антикоагулянтном (0,1 мл 0,5 М ЕДТА на 5 мл цільної крові). Показники бета-АРМ були експериментально отримані з використанням методу зміни осмотичної резистентності мембран еритроцитів під впливом ББ [21]. Цей метод ґрунтується на факті гальмування гемолізу еритроцитів, поміщених в гіпоосмотичне середовище, в присутності неселективного ББ (пропранолол). Результатами дослідження є парні вимірювання оптичної щільності (ОЩ) надосадової рідини суспензії еритроцитів на довжині хвилі  $\lambda = 540$  нм та порівняння дослідних зразків з контрольними (до яких не додавали ББ). При цьому співвідношення величин ОЩ дослідної проби до ОЩ контрольного зразка прийнято виражати у відсотках, а одиниці відсотків приймають за умовні одиниці (ум. од.) величини бета-АРМ. Згідно з методикою [21], референсні (норма) значення показника бета-АРМ для більшості здорових осіб (близько 93 %) лежать в діапазоні від 2 до 20 ум. од., що відображає підвищення осмотичної резистентності мембран еритроцитів унаслідок зв'язування ББ з функціональними бета-АРц. Знижений ступінь активності рецепторів (бета-АРМ більш ніж 20 ум. од.) є наслідком зменшення щільності бета-АРц, чутливих до блокатора внаслідок їх десенсибілізації, що також є проявом системної адаптації організму до стресу [12].

Дослідження рівня бета-рецепції було проведено тричі: до початку лікування, на 10 добу лікування та через 8—9 тижнів після виписки пацієнтів. Отримані величини бета-АРМ було зіставлене з показниками артеріального тиску (АТ). Розподіл досліджуваних характеристик на початку лікування наведено в табл. 1.

Таблиця 1. Середньогрупові характеристики досліджуваних груп, розподілені за рівнем артеріального тиску та показниками бета-АРМ

Група	Артеріальний тиск, мм рт. ст.		Показник бета-АРМ, ум. од.
	систоличний	діастолічний	
Контроль (n = 33)	117,2 ± 4,4	68,4 ± 2,1	16,1 ± 4,3
Група 1 (n = 33)	142,4 ± 3,3	92,2 ± 3,6	34,6 ± 12,8
Група 2 (n = 48)	163,0 ± 3,2	102,3 ± 2,0	42,2 ± 16,1

В результаті аналізу даних виявлено таку диференціацію середнього індексу бета-АРМ між групами. Зокрема, у контрольній групі спостерігається рівень адренореактивності у межах норми, показники бета-АРМ якої не пе-

ревищують 20 ум. од.; в групі 1 на початку дослідження середній показник становив 34,6 ум. од., що свідчить про знижений ступінь адренореактивності; та в групі 2 показник сягає ще більшого значення 42,2 ум. од. і відповідає низькому ступеню зв'язування блоатора адренорецепторами.

Отримані результати добре узгоджуються з даними інших авторів. В роботі [23] показники бета-АРМ були використані для валідації адренергічного стану пацієнтів з такою ж самою патологією (ДЕ) та здорових осіб з метою розподілу їх до різних груп порівняння.

Далі було проведено експериментальне вивчення показників бета-АРМ на 10 добу лікування у порівняльному аспекті з початковими даними (табл. 2). В контрольній групі показник бета-АРМ також було досліджено двічі через 10 діб.

Таблиця 2. Динаміка середніх показників адренергічної активності мембран еритроцитів (бета-АРМ) у досліджуваних групах в перший день та через 10 днів з моменту терапії

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

Примітки: s — стандартне відхилення; \* — статистично вірогідна різниця при p < 0,02

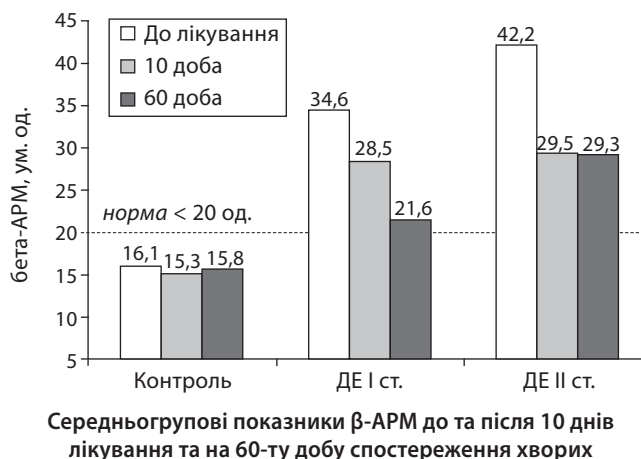
Зокрема, виходячи з табл. 2, можна спостерігати, що в групі 1 є залежність показника від статі та найбільш виразна вона серед чоловіків: якщо у жінок показник знизився в середньому на 5 ум. од. (13,8 %), то в чоловіків аж на 10 одиниць (32,3 %), тобто майже у 2,5 раза більше. В групі 2 індекси бета-АРМ зменшилися на 28,2 % і 32,1 % серед чоловіків та жінок, відповідно. Так само можна спостерігати різницю між показниками чоловіків та жінок у контрольній групі, але статистично вірогідного зменшення величини бета-АРМ на 10 добу не відбулося. Отже показник в усіх трьох випадках залежить від статі: у жінок він перевищує такий у чоловіків в деяких випадках на 3—4 одиниці, але ця різниця є статистично вірогідною (p < 0,02) лише в групі 1.

Отримані результати частково узгоджуються з літературними даними. Наприклад, в роботі [24] також було виявлено залежність показника адренореактивності хворих на ДЕ II ст. від статі і віку пацієнтів, але у чоловіків він помітно перевищував такий у жінок цієї вікової групи, до того ж з віком він знижувався незалежно від статі хворих. Автори також спостерігали нормалізацію показника бета-АРМ після проведеного курсу електрофорезу з мексидолом та впливу транскраніальних синусоїдальних модульованих струмів у більшості хворих (93 %). Причому автори відзначали, що у контрольній групі в 11 % випадків його значення не змінилося, а у 5 % пацієнтів з ГДЕ II ст. збільшилося на 4—7 ум. од. В роботі [25] автори також спостерігали нормалізацію параметра бета-АРМ у хворих старших вікових груп с серцевою недостатністю протягом 10—15 діб, що знизився під впливом лікування на 7—30 % порівняно з вихідними значеннями (в середньому на 24,6 %). Також вони відзначали, що при зниженні рівня бета-АРМ більш ніж на 35 % у двох пацієнтів подальше збільшення дози метопрололу супроводжувалося розвитком гіпотензії і брадикардії.

Отже, отримані результати свідчать про те, що показник бета-АРМ може бути об'єктивним прогностичним критерієм, що визначає ступінь гострої індивідуальної гемодинамічної реакції при введенні ББ на початковому етапі терапії.

Щодо динаміки АТ, то в групі 1 АТ знизився в середньому на 8,4 % (систоличний) та 13,1 % (діастолічний); в групі 2 динаміка цих показників склала відповідно 11 % та 10,8 %. При цьому в двох хворих з групи 2 після 10 діб лікування зберігалися скарги на запаморочення, поганий сон, сонливість та головний біль, й не відбулося вірогідного зниження рівня АТ.

Наступним етапом дослідження було повторне вивчення показників АРМ у більш віддаленому періоді спостереження. Найбільш важливим результатом цього етапу є виявлення подальшої нормалізації індексу бета-АРМ залежно від стадії захворювання. Рисунок ілюструє порівняння показників, отриманих на 10-ту та 60-ту добу.





Зокрема, якщо оцінювати динаміку бета-рецепції незалежно від статі, на 10 добу спостереження в групі 1 (ГДЕ I ст.) показник бета-АРМ знизився на 17,6 % ( $p < 0,03$ ), а в групі 2 (ГДЕ II ст.) — на 30,1 % ( $p < 0,001$ ). У більш тривалому періоді спостереження, на 60 добу, у групі 1 показник зменшився загалом на 37,6 % ( $p < 0,01$ ) та у групі 2 він залишився незмінним ( $p > 0,05$ ). Тобто ефект нормалізації бета-АРМ більш ефективний на початковій стадії перебігу ГДЕ. В контрольній групі протягом усього часу показник майже не змінився ( $p > 0,05$ ).

Отже очевидно, що ефект залежить від тяжкості перебігу захворювання, що дозволяє диференціювати різні стадії патології і контролювати стан здоров'я на клітинному рівні, й має велике значення для ранньої діагностики та прогнозу перебігу патології.

Позитивну динаміку проведеного лікування також було підтверджено даними комплексного неврологічного обстеження протягом курсу лікування. Спостерігалось поліпшення когнітивних здібностей, поліпшення настрою, зменшення плаксивості й емоційної лабільності, зменшення дизвегетативних проявів. В обох групах хворих зафіксовано позитивну динаміку показників шкали рівноваги Берг, що свідчить про поліпшення функції підтримки рівноваги під впливом проведеної медикаментозної терапії. В середньому, показники АТ і пульсу вірогідно стабілізувалися в усіх обстежуваних хворих, однак у 2 пацієнтів спостерігалися епізоди підвищення АТ, що вимагало збільшення дозування гіпотензивних препаратів.

За результатами дослідження стану мембранно-клітинного комплексу еритроцитів з метою виявлення функціональних змін, діагностики і прогнозу хронічних церебральних ішемії гіпертонічного генезу різних стадій (ДЕ I ст. та II ст.) в динаміці медикаментозної корекції показано, що показники бета-АРМ залежать від фізіологічного стану та статі пацієнтів, що добре узгоджується з літературними даними. Отримані дані дозволили диференціювати рівень клітинної бета-адренорецепції залежно від тяжкості перебігу захворювання, що становить великий інтерес для подальшого удосконалення діагностичного тесту з метою виявлення патологічних порушень на клітинному рівні. Виявлені ефекти характеру змін бета-адренорецепції в процесі лікування показали, що цей підхід може бути використаний як адекватна оцінка ефективності медикаментозної терапії.

#### Список літератури

1. Мищенко Т. С. Епидемиологія цереброваскулярних захворювань в Україні // Практична ангіологія. 2009. № 1/1. С. 5.
2. Increasing Trend in Admissions for Malignant Hypertension and Hypertensive Encephalopathy in the United States / L. A. Polgreen, M. Suneja, F. Tang [et al.] // Hypertension. 2015. Vol. 65. P. 1002—1007.
3. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges // Lancet Neurol. 2010. 9. P. 689—701.
4. Церебральна патологія у больных артеріальної гіпертонією. Діагностика і лічення / Мордовин В. Ф., Семке Г. В., Афанасьєва Н. Л. [и др.] // Успехи современного естествознания. 2010. № 12. С. 15—16. URL : <http://www.natural-sciences.ru/ru/article/view?id=15375>
5. Мищенко Т. С., Шестопалова Л. Ф. Дисциркуляторна енцефалопатія: сучасні погляди на патогенез і діагностику // Здоров'я України. 2006. № 8. URL : <http://www.health-ua.com/articles/1365.html>
6. Головач І. Ю. Дисциркуляторна енцефалопатія: деякі патогенетичні, клінічні та лікувальні аспекти // Ліки України. 2011. № 4 (150). С. 60—67.
7. Bonovich D. C. Hypertension and Hypertensive Encephalopathy, chapter 9. In: The Interface of Neurology & Internal Medicine / ed. by José Biller, Lippincott Williams & Wilkins, 2008. P. 67—71.

8. ТОВАЖНЯНСКАЯ Е. Л., БЕЗУГЛОВА И. О., ЯРОШ В. А. Гипертоническая энцефалопатия. Роль антигипертензивной терапии в профилактике и лечении // Международный неврологический журнал. 2014. № 2 (64). С. 93—99.

9. Малахов В. А. Початкові стадії хронічних церебральних ішемії. Х. : «Шуст», 2006. С. 125—126.

10. Малкова М. И., Булашова О. В., Хазова Е. В. Определение адренореактивности организма по адренорецепции клеточной мембраны при сердечно-сосудистой патологии // Практическая медицина. Кардиология. 2013. 03(13) URL : <http://mfvt.ru/opredelenie-adrenoreaktivnosti-organizma-po-adrenoreceptii-kletочноj-membrany-pri-serdechno-sosudistoj-patologii>.

11. Стрюк Р. И., Длусская И. Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. М.: Медицина, 2003. 160 с.: ил.

12. Авакян О. М. Фармакологическая регуляция функции адренорецепторов. М.: Медицина, 1988. 256 с.

13. Постнов Ю. В., Орлов С. Н. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран. М.: Медицина, 1987. 192 с.

14. Адренергические лиганд-рецепторные взаимодействия — важное звено механизма ишемического повреждения миокарда / [Малая Л. Т., Бахова Л. К., Загоруйко Г. Е., Коптелов В. А.] // Физиол. журнал. 1988. Т. 34. № 5. С. 106—111.

15. Стрюк Р. И., Длусская И. Г. Прогностическая роль адренорецепции клеточных мембран в развитии гипертрофии левого желудочка у больных гипертонической болезнью // Кардиология. 2001. Т. 41, № 4. С. 44—48.

16. Молекулярные нарушения мембраны эритроцитов при патологии разного генеза являются типовой реакцией организма: контуры проблемы / Новицкий В. В., Рязанцева Н. В., Степовая Е. А. [и др.] // Бюллетень сибирской медицины, 2006. № 2. С. 62—69.

17. The role of  $\beta$ -adrenergic receptor signaling in the proliferation of hemangioma-derived endothelial cells / Y. Ji, S. Chen, K. Li [et al.] // Cell Division. 2013. Vol. 8. P. 1—11.

18. Коробова А. А. Динамика когнитивных и эмоциональных нарушений при лечении начальной дисциркуляторной энцефалопатии на фоне артериальной гипертензии бетаблокаторами в зависимости от адренореактивности // Неврология. 2009. Т. 13, № 1 (46). С. 107—112.

19. Роль активации аденилатциклазной системы эритроцитов в изменении микрореологических свойств их мембран / А. В. Муравьев, В. Б. Кошелев, О. Е. Фадюкова [и др.] // Биологические мембраны. 2011. Т. 28, № 3. С. 174—180.

20. Коркушко О. В., Мороз Г. З. Адренорецепторы в сердечно-сосудистой системе // Кардиология. 1989. Т. 7. С. 124—128.

21. Инструкция Бета-АРМ АГАТ. URL : <http://www.agat.ru/documents/instructions/4994/>

22. Fellows I. Deducer: A Data Analysis GUI for R // Journal of Statistical Software. 2012. 49(8). P. 1—15. URL : <http://www.jstatsoft.org/v49/i08/>.

23. Носатов А. В. Адренергическая активность мембран эритроцитов больных с дисциркуляторными энцефалопатиями в динамике комплексной терапии с применением КВЧ-аутогемотерапии // Український вісник психоневрології. 2015. Т. 23, вип. 1 (82). С. 49—53.

24. Пенюжкєвич Д. Ю. Новый метод восстановительного лечения больных с нарушениями церебрального метаболизма электрофорезом с мексидолом // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006. URL : <http://medi.ru/doc/a070162.htm>.

25. Курята А. В., Соля Е. В. Уровень активности бета-адренорецепторов, состояние функции эндотелия и мембран эритроцитов у больных старших возрастных групп с сердечной недостаточностью и их изменение под влиянием лечения // Український кардіологічний журнал. 2004. № 3. С. 60—65.

Надійшла до редакції 20.04.2018 р.

**ВОЛОХ Федір Олександрович**, асистент кафедри медичної реабілітації, спортивної медицини та лікувальної фізкультури, Харківської медичної академії післядипломної освіти, м. Харків, Україна; e-mail: kovalc-lena@yandex.ru

**VOLOKH Fedir**, Assistant of the Department of medical rehabilitation, Sports Medicine and Medical Physical Training of Kharkiv medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine; e-mail: kovalc-lena@yandex.ru