

In the tissues of the salivary glands of rats under conditions of experimental burn shock indicators of tissue respiration and oxidative phosphorylation were determined. Respiratory and phosphorylation activity of mitochondria was determined by V. Chance and G.R. Williams.

*Results of the study and their discussion.* In conditions of experimental burn disease after the performing of burn shock in the acute period during the 1st day increase of the activity of tissue respiration  $V_3$  in 2 times was observed in the rats salivary glands tissues (in comparison with the control group). We found a decrease in the activity of tissue respiration  $V_3$  in the salivary glands tissues during the period of acute toxemia on the 7th day by 45%; on the 21st day by 60%. This indicates that the systems of compensation of the organism are depleted and enough metabolism does not occur, which leads to the accumulation of metabolic products in the salivary glands tissues. According to our data, on the 28th day, there is an increase in the activity of respiratory control in the tissues by 80% relative to the 21st day. On the 7th day there is an 80% inhibition of tissue respiration.

*Conclusion.* Thus, it was established that in the burn shock stage in the salivary gland tissues there is a violation of the processes of oxidative phosphorylation due to the accumulation of nonspecific toxins, which include components of the choline and prostaglandin system. These low molecular weight components affect the processes of both tissue metabolism and the respiratory chain in salivary gland tissues. Therefore, as in the salivary glands, the processes of tissue respiration is an energy-dependent cycle, the deterioration of the respiratory cycle occurs at disorder of the phospholipids formation due to the accumulation of metabolic products.

**Key words:** experimental burn illness, oxidizing phosphorylation, salivary glands.

Рецензент – проф. Костенко В. О.  
Стаття надійшла 28.09.2019 року

DOI 10.29254/2077-4214-2019-4-1-153-75-78

УДК 616.12-008:615.22

Власенко Н. А., Важничая Е. М.

### К ВОПРОСУ О ДЕЙСТВИИ КОФЕИНА НА ВЕГЕТАТИВНУЮ РЕГУЛЯЦИЮ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Украинская медицинская стоматологическая академия (г. Полтава)

pharma.umsa.poltava@gmail.com

**Связь публикации с плановыми научно-исследовательскими работами.** Работа выполнена в рамках плановой инициативной НИР кафедры экспериментальной и клинической фармакологии Украинской медицинской стоматологической академии «Фармакологічне дослідження біологічно активних речовин та лікарських засобів для корекції порушень гомеостазу різної етіології», № государственной регистрации 0117u004681.

**Вступление.** Кофеин является одним из самых известных веществ в мире. Он входит в состав кофе, чая и энергетизирующих напитков, применяется как лекарственный препарат с психостимулирующим и analeptическим действием [1,2,3]. Быстрый метаболизм и низкая токсичность [2,4,5] позволяют использовать кофеин в классическом учебном эксперименте, демонстрирующем его действие на ключевые параметры кровообращения и дыхания у человека [6]. Однако далеко не всегда ожидаемый эффект «вписывается» в концепцию типичного analeptического действия препарата, что традиционно объясняют индивидуальными особенностями действия кофеина [7]. При этом закономерно возникает и вопрос о том, как этот препарат влияет на тонус вегетативной нервной системы (ВНС), соотношение симпатки и парасимпатки. Большинство современных авторов считает, что прием кофеина способствует усилению симпатикотонии [8,9,10]. В то же время в литературе приводятся и противоположные данные о том, что кофеин увеличивает влияние парасимпатического отдела ВНС на кровообращение [11,12]. Препарат изучают у здоровых лиц и больных разного возраста и пола, в условиях стресса и физической нагрузки, в широком диапазоне доз и в разное время после введения [2-5,7-12], что объясняет разнообра-

зие полученных данных. Поэтому представляет интерес уточнить влияние однократного приема средней терапевтической дозы кофеина на тонус ВНС у молодых здоровых добровольцев.

**Цель исследования** – изучить действие однократного приема средней терапевтической дозы кофеина-бензоата натрия на вегетативный индекс Кердо и на этой основе оценить изменения тонуса ВНС.

**Объект и методы исследования.** В исследовании приняли участие 36 студентов-добровольцев в возрасте 20-22 лет. Среди них 20 мужчин и 16 лиц женского пола. Состав групп формировался стохастически. По данным санитарных книжек все участники были здоровы и не имели противопоказаний для приема кофеина. Кофе и энергетизирующие напитки они употребляли в небольших количествах (1-2 чашки) спорадически. Участники исследования предварительно были ознакомлены с возможными рисками от приема препарата и дали свое информативное согласие. Проведение исследования не вызвало возражений комиссии по биоэтике Украинской медицинской стоматологической академии.

Испытуемые принимали по 1 таблетке (200 мг) кофеина-бензоата натрия (Публичное акционерное общество «Научно-производственный центр «Борщаговский химико-фармацевтический завод», Украина), который относится к фармакотерапевтической группе «Психостимуляторы, средства для применения при синдроме нарушения внимания и гиперактивности, ноотропные средства. Код АТХ N06B C01». Доза препарата была выбрана как средняя терапевтическая, указанная в инструкции к применению кофеина-бензоата натрия [13].

До приема препарата и через 40 мин после него определяли частоту дыхания, число сердечных со-

кращений (ЧСС) и артериальное давление (АД) общепринятыми методами [14]. Для регистрации ЧСС и АД использовали полуавтоматический тонометр Microlife BP N2 Easy (Microlife, Швейцария) Vegetативный индекс (ВИ) Кердо (Kérdő I.) рассчитывали по формуле:  $VИ = (1 - \text{диастолическое АД} / \text{ЧСС}) \times 100$ , принимая, что положительные значения означают сдвиг вегетативного тонуса в сторону симпатического преобладания, отрицательные – в сторону парасимпатического [15].

Полученные данные обрабатывали с помощью стандартных компьютерных программ Statistica for Windows 8.0. С учетом нормального распределения показателей достоверность различий между группами оценивали с помощью критерия t Стьюдента. В отношении частоты положительных или отрицательных значений ВИ применяли непараметрический критерий «точный метод Фишера» (тмф) [16].

**Результаты исследования и их обсуждение.** До приема кофеина-бензоата натрия частота дыхания, ЧСС и АД у всех участников исследования находились в пределах нормы [14] и не различались у мужчин и женщин (табл.). В группах встречались положительные, отрицательные и нулевые значения ВИ, что свидетельствовало о том, что в этих выборках, сформированных случайным образом, исходно присутствовали лица с симпатикотонией, эутонией и парасимпатикотонией [15]. Однако средние значения ВИ и у мужчин и у женщин были отрицательными и существенно не различались, что указывало в целом на преобладание парасимпатической регуляции (табл.).

После приема кофеина-бензоата натрия у лиц мужского пола наблюдали повышение систолического и диастолического АД в равной мере на 6 мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ) (табл.). При этом ЧСС и частота дыхания не изменялись по сравнению с исходным уровнем. ВИ сохранялся отрицательным, но существенно возрастал по абсолютной величине ( $p < 0,05$ ), что можно расценивать как увеличение парасимпатикотонии и ее роли в регуляции кровообращения [15].

После приема препарата у лиц женского пола отмечали лишь увеличение систолического АД на 7 мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ) по сравнению с таковым до приема кофеина-бензоата натрия (табл.). Остальные показатели существенно не изменились по сравнению с исходным уровнем.

Под действием кофеина-бензоата натрия проявились гендерные различия в частоте дыхания и ВИ, которые после приема препарата были ниже ( $p < 0,05$ ) у лиц женского пола. Более интенсивное нарастание парасимпатикотонии у мужчин подтверждалось также частотой увеличения абсолютных значений отрицательных ВИ и (или) их появления на месте положительных и нулевых индексов, что имело место в 14 случаях из 20 против 5 случаев из 16 наблюдений в группе лиц женского пола ( $p_{\text{тмф}} < 0,025$ ).

**Таблица – Влияние разовой дозы кофеина-бензоата натрия (200 мг) на основные показатели дыхания, кровообращения и вегетативный индекс у молодых здоровых добровольцев (M±m)**

| Показатели                       | Группы испытуемых, принимавших кофеина-бензоат натрия |                   |                   |                        |
|----------------------------------|---|-------------------|-------------------|------------------------|
|                                  | 1. Мужчины (n=20)                                     |                   | 2. Женщины (n=16) |                        |
|                                  | 1.1. До приема  | 1.2. После приема | 2.1. До приема    | 2.2. После приема      |
| Частота дыхания, дыханий / 1 мин | 18,4±1,0  | 20,2±1,0          | 16,9±0,9          | 17,7±0,6 <sup>#</sup>  |
| ЧСС, ударов / 1 мин.             | 70,7±1,9  | 73,0±1,9          | 71,1±2,8          | 72,1±2,4               |
| АД систолическое, мм рт. ст.     | 119±2   | 125±2*            | 113±3             | 121±2*                 |
| АД диастолическое, мм рт. ст.    | 74±2  | 80±2*             | 72±2              | 74±2                   |
| ВИ, единицы                      | - 5,4±2,2   | - 13,1±3,1*       | - 2,3±1,4         | - 3,9±1,6 <sup>#</sup> |

**Примечание.** \* –  $p < 0,05$  по сравнению с той же группой до приема препарата (1.1-1.2 или 2.1-2.2); # –  $p < 0,05$  по сравнению с группой «мужчины» после приема препарата (1.2-2.2).

Как видим, при случайном формировании групп для клинического исследования не исключено преобладание в них лиц с превалированием того или иного отдела ВНС (в нашем случае – парасимпатикотония). Независимо от пола испытуемых, действие кофеина-бензоата натрия не проявлялось в отношении частоты дыхания и ЧСС, что, по-видимому, связано с выбором времени определения (40 мин после приема), когда концентрация лекарственного вещества в крови еще не достигает максимума [4,5]. В то же время небольшое увеличение АД при нормальном исходном АД является закономерным для кофеина как аналептика и развивается в результате его сосудистых и сердечных механизмов действия [8,10]. Нарастание парасимпатического влияния в системе кровообращения под действием кофеина у добровольцев-мужчин не противоречит данным литературы [11,12] и, очевидно, отражает более выраженное активирующее действие этого вещества на центр блуждающего нерва [17] при исходной парасимпатикотонии. Полученные результаты позволяют утверждать, что в исследованиях действия кофеина и его солей на человека, в том числе в упомянутом выше учебном эксперименте [6], группы должны быть рандомизированы не только по полу, но и по состоянию вегетативной регуляции, например, на основании ВИ Кердо.

#### Выводы

1. Кофеина-бензоат натрия в дозе 200 мг через 40 мин после приема внутрь увеличивает систолическое АД у молодых здоровых добровольцев обоего пола, а также повышает диастолическое АД и усиливает парасимпатикотонию у мужчин.

2. На фоне исходной парасимпатикотонии усиление парасимпатической регуляции в системе кровообращения под действием кофеина-бензоата натрия (200 мг) достоверно сильнее выражено у лиц мужского пола.

**Перспективы дальнейших исследований.** Изучение особенностей влияния кофеина на вегетативную регуляцию у лиц разного пола с исходной симпатикотонией в разные периоды фармакокинетики препарата будет предметом наших дальнейших исследований.

## Литература

1. Mitchell DC, Knight CA, Hockenberry J, Teplansky R, Hartman TJ. Beverage caffeine intakes in the U.S. Food and Chemical Toxicology. 2014 Jan;63:136-42.
2. Temple JL, Bernard C, Lipshultz SE, Czachor JD, Westphal JA, Mestre MA. The Safety of Ingested Caffeine: A Comprehensive Review. Front Psychiatry. 2017 May 26;8:80.
3. McLellan TM, Caldwell JA, Lieberman HR. A review of caffeine's effects on cognitive, physical and occupational performance. Neurosci Biobehav Rev. 2016;71:294-312.
4. Arnaud MJ. Pharmacokinetics and metabolism of natural methylxanthines in animal and man. Handb Exp Pharmacol. 2011;200:33-91.
5. Skinner TL, Jenkins DG, Leveritt MD, McGorm A, Bolam KA, Coombes JS, et al. Factors influencing serum caffeine concentrations following caffeine ingestion. J Sci Med Sport. 2014;17:516-20.
6. Bobyrov VM, Vazhnycha OM, Deviatkina TO, Lutsenko RV, Deviatkina NM. Farmakolohiia: praktykum: navchalnyi posibnyk dlia studentiv vyshchych medychnykh navchalnykh zakladiv. Vinnytsia: Nova Knyha; 2017. 352 s. [in Ukrainian].
7. Yang A, Palmer AA, de Wit H. Genetics of caffeine consumption and responses to caffeine. Psychopharmacology (Berl). 2010;211:245-57.
8. Riksen NP, Smits P, Rongen GA. The cardiovascular effects of methylxanthines. Handb Exp Pharmacol. 2011;200:413-37.
9. Gonzaga LA, Vanderlei LCM, Gomes RL, Garner DM, Valenti VE. Involvement of Cardiorespiratory Capacity on the Acute Effects of Caffeine on Autonomic Recovery. Medicina (Kaunas). 2019 May 23;55(5):E196.
10. Flueck JL, Schaufelberger F, Lienert M, Schäfer Olstad D, Wilhelm M, Perret C. Acute Effects of Caffeine on Heart Rate Variability, Blood Pressure and Tidal Volume in Paraplegic and Tetraplegic Compared to Able-Bodied Individuals: A Randomized, Blinded Trial. PLoS One. 2016 Oct 24;11(10):e0165034.
11. Crooks E, Hansen DA, Satterfield BC, Layton ME, Van Dongen HPA. Cardiac autonomic activity during sleep deprivation with and without caffeine administration. Physiol Behav. 2019 Aug 6;210:112643.
12. Monda M, Viggiano A, Vicidomini C, Viggiano A, Iannaccone T, Tafuri D, et al. Espresso coffee increases parasympathetic activity in young, healthy people. Nutr Neurosci. 2009 Feb;12(1):43-8.
13. Instruktsiia do medychnoho zastosuvannia likarskoho zasobu kofein-benzoat natriiu. UA/6199/01/01(22908) [Internet]. Likykontrol, 2019. [Onovleno 2019, tsytovano 2019 Ver.18]. Dostupno: likicontrol.com.ua/http://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?[22908] [in Ukrainian].
14. Muhin NA, Moiseev BC. Propedevtika vnutrennih boleznay: uchebnyk. 2-e izd., dop. i pererab. Moskva: GEOTAR-Media; 2008. 848 s. [in Russian].
15. Kérdö I. Ein aus Daten der Blutzirkulation kalkulierter Index zur Beurteilung der vegetativen Tonuslage. Acta neurovegetativa. 1966;29(2):250-68.
16. Gubler EV, Genkin AA. Primenenie neparametricheskikh kriteriev statistiki v mediko-biologicheskikh issledovaniyah. Izd. 2-e. Leningrad: Meditsina; 1973. 141 s. [in Russian].
17. Hibino G, Moritani T, Kawada T, Fushiki T. Caffeine enhances modulation of parasympathetic nerve activity in humans: quantification using power spectral analysis. J Nutr. 1997 Jul;127(7):1422-7.

### ДО ПИТАННЯ ПРО ДІЮ КОФЕЇНУ НА ВЕГЕТАТИВНУ РЕГУЛЯЦІЮ СИСТЕМИ КРОВООБІГУ

**Власенко Н. О., Важнича О. М.**

**Резюме.** У 36 здорових добровольців 20-22 років чоловічої та жіночої статі вивчали вплив одноразового прийому кофеїну-бензоату натрію (200 мг) на частоту дихання, частоту серцевих скорочень, артеріальний тиск (АТ) і вегетативний індекс Кердо. Показано, що початково у випробовуваних обох груп переважала парасимпатикотонія. Через 40 хв. після прийому всередину препарат збільшував систолічний АТ у осіб чоловічої і жіночої статі, а також підвищував діастолічний АТ і посилював парасимпатикотонію в чоловіків. Під дією кофеїну-бензоату натрію частота випадків підвищення тону парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи серед чоловіків була достовірно більше, ніж серед жінок.

**Ключові слова:** кофеїн, частота серцевих скорочень, артеріальний тиск, вегетативний індекс, парасимпатикотонія.

### К ВОПРОСУ О ДЕЙСТВИИ КОФЕИНА НА ВЕГЕТАТИВНУЮ РЕГУЛЯЦИЮ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ

**Власенко Н. А., Важничая Е. М.**

**Резюме.** У 36 здоровых добровольцев 20-22 лет мужского и женского пола изучали влияние однократного приема кофеина-бензоата натрия (200 мг) на частоту дыхания, частоту сердечных сокращений, артериальное давление (АД) и вегетативный индекс Кердо. Показано, что исходно у испытуемых обеих групп преобладала парасимпатикотония. Через 40 мин. после приема внутрь препарат увеличивал систолическое АД у лиц мужского и женского пола, а также повышал диастолическое АД и усиливал парасимпатикотонию у мужчин. Под действием кофеина-бензоата натрия частота случаев увеличения тону парасимпатического отдела вегетативной нервной системы среди мужчин была достоверно больше, чем среди женщин.

**Ключевые слова:** кофеин, частота сердечных сокращений, артериальное давление, вегетативный индекс, парасимпатикотония.

### ON THE EFFECT OF CAFFEINE ON THE AUTONOMIC REGULATION OF THE BLOOD CIRCULATION SYSTEM

**Vlasenko N. A., Vazhnychaya E. M.**

**Abstract.** Caffeine is one of the most famous substances in the world. The drug is studied in healthy individuals and patients of different ages and gender, under stress and physical exercises, in a wide range of doses and at different times after the administration. There is no clear answer in the literature how it affects the ratio of sympathetic and parasympathetic regulation in the body. Therefore, it is of interest to clarify the effect of caffeine on the autonomic regulation of blood circulation in young healthy volunteers.

**Research purpose** was to study the effect of a single average therapeutic dose of caffeine-sodium benzoate on the Kerdo vegetative index and to assess changes in the tone of the autonomic nerve system.

**Object and research methods.** The study involved 36 volunteer students aged 20-22 years, among them, 20 men and 16 females. The composition of the groups was formed stochastically. All participants were healthy, had

no contraindications for caffeine intake and gave their informed consent. They took 1 tablet (200 mg) of caffeine-sodium benzoate. Before taking the drug and 40 minutes after it, the respiratory rate, heart rate (HR) and blood pressure (BP) were determined by conventional methods. The Kerdo vegetative index (VI) was calculated. The obtained data were processed using standard computer programs Statistica for Windows 8.0. In relation to the frequency of positive or negative values of VI, the nonparametric criterion "Fisher's exact method" (TMF) was used.

*Research results and discussion.* Before taking caffeine-sodium benzoate, the respiration rate, HR and BP in all study participants were within normal limits and did not differ in men and women. The average values of VI in both men and women were negative and did not differ significantly, that indicated the predominance of parasympathetic regulation. After taking the drug, an increase in systolic and diastolic BP was observed in males ( $p < 0.05$ ). In this case, HR and respiratory rate did not change compared to the initial level. VI remained negative, but increased in absolute value ( $p < 0.05$ ), which can be regarded as an increase in parasympatheticotonia and its role in the regulation of blood circulation. After taking caffeine-sodium benzoate in women, only an increase in systolic BP was noted ( $p < 0.05$ ). Under the influence of caffeine, gender differences appeared in the respiration rate and VI, which after administration of the drug were lower ( $p < 0.05$ ) in females. A more intense increase in parasympatheticotonia in men was also confirmed by a greater frequency of an increase in the absolute values of negative VIs and (or) their appearance at the place of positive and zero indices ( $p_{TMF} < 0.025$ ) compared to that in women.

Thus, with the random formation of groups for a clinical study, it is possible that people prevail in them with the prevalence of one or another part of the autonomic nerve system (in our case, parasympatheticotonia). The increase in the parasympathetic effect in the blood circulation system under the action of caffeine in male volunteers, obviously, reflects the more pronounced activating effect of this substance on the vagus nerve centre on the basis of initial parasympatheticotonia.

*Conclusion.* The results obtained suggest that in studies of the effects of caffeine and its salts on humans, groups should be randomized not only by gender, but also by the state of autonomic regulation, for example, based on the Kerdo VI.

**Key words:** caffeine, heart rate, blood pressure, vegetative index, parasympatheticotonia.

Рецензент – доц. Луценко Р. В.  
Стаття надійшла 03.10.2019 року

DOI 10.29254/2077-4214-2019-4-1-153-78-82

УДК 616.24-002-053.3/.4-06-099-008.6-005.3-08]-079.8

Городкова Ю. В., Курочкин М. Ю.

### КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА СИНДРОМУ ЕНДОГЕННІ ІНТОКСИКАЦІЇ, СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ В ПРОЦЕСІ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ ПОЗАЛІКАРНЯНИХ УСКЛАДНЕНИХ ПНЕВМОНІЙ У ДІТЕЙ РАНЬОГО І ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ

Запорізький державний медичний університет (м. Запоріжжя)

gorodkovaju@gmail.com

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Дана робота є фрагментом НДР кафедри дитячих хвороб ЗДМУ «Особливості перебігу захворювань та розробка програм раціонального харчування, удосконалення лікувальних, реабілітаційних заходів і профілактики відхилень в стані здоров'я дітей різного віку мешканців промислового міста», № державної реєстрації 114U001397.

**Вступ.** Широке розповсюдження гострих пневмоній становить велику загрозу для дітей. Кожен рік вона забирає життя приблизно 1,1 млн. дітей у віці до 5 років у світі [1]. В Україні позалікарняна пневмонія в структурі дитячої летальності займає третє місце після перинатальної патології і вроджених вад розвитку [2]. Головними ланками патогенезу ускладнених пневмоній, які зумовлюють важкість перебігу і несприятливий прогноз, є гіпоксія та ендотоксикоз [3]. Синдром ендогенної інтоксикації виникає внаслідок виснаження природних систем детоксикації [4], отже ефективними мають бути екстракорпоральні методи детоксикації при ендотоксикозі [5], але використання дискретного плазмаферезу (ПФ) в терапії ускладнених пневмоній у дітей досі залишається суперечливим у зв'язку з можливим розвитком ускладнень при проведенні плазмаферезу та відсутністю достатньої кількості досліджень, що свідчать про його ефективність при тяжких бактері-

альних інфекціях. Одним з найчастіших ускладнень є порушення коагуляції [6]. Найсуттєвішими ланками патогенезу синдрому ендогенної інтоксикації визнають токсемію і ендотоксикоз. Токсемію слід розглядати як наявність і розповсюдження в циркулюючій крові та позасудинному просторі токсичних агентів у тій чи іншій концентрації, тоді як ендотоксикоз є закономірним наслідком несприятливого впливу значених чинників на органи і системи організму як цілого. Для визначення тяжкості перебігу пневмонії у дітей використовується інтегральне оцінювання гематологічних показників [7], але недостатньо досліджень при оцінці інтенсивної терапії ускладнених пневмоній. Залишаються нез'ясованим визначення ймовірних варіантів клінічного перебігу ендотоксикозу та їхня рання діагностика, розробка аргументованих критеріїв ефективності детоксикаційних лікувальних заходів. Отже недостатньо вивчені питання тяжкості перебігу, відсутність чітких науково-обґрунтованих показань для проведення плазмаферезу і принципів контролю за ефективністю інтенсивної терапії ускладнених пневмоній у дітей обумовлюють актуальність вивчення даної теми.

**Мета дослідження.** Підвищити ефективність методів інтенсивної терапії (ІТ) дітей раннього і дошкільного віку з позалікарняними пневмоніями ускладненого перебігу (ППУП) шляхом обґрунтуван-