AN ASSESSMENT OF THE ROLE OF GENETIC AND ENVIRONMENTAL COMPONENT IN THE PATHOGENESIS OF RADIATION-RELATED AND IODINE-DEFICIENCY GOITER IN CHILDREN

O.Z.Hnateiko, N.R.Kostsyk, N.S.Lykianenko, S.O.Pechenyk, Z.V.Osadchuk, N.I.Kitsera, Z.M.Fedoryshyn

Abstract. Children's endocrine system, the thyroi gland, in particular are negatively influenced by both an unfavourable ionizing radiation back ground and iodine deficiency in the svil that may be consolidated at the genetic level. Both the genetic and environmental involemental in the pathogenesis of thyropathies have been calculated in children with radiation-related and endemic goiters. The protien-boung iodine level has also been evaluated in these groups of children.

Key words: environment, ecology, children, goiter.

Institute of Hereditary Pathology (Lviv)

Buk. Med. Herald. – 2004. – Vol.8, №3-4.- P.140-144

Надійшла до редакції 17.07.2004 року

УДК 616.36:616-053.34]:575

Ю.Д.Годованець

ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ АПОПТОЗУ ПЕЧІНКИ ПРИ ТЯЖКИХ ФОРМАХ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

Кафедра акушерства, гінекології та перинатології (зав. – проф. О.В.Кравченко) Буковинської державної медичної академії

Резюме. Обговорюються патогенетичні основи формування апоптозу печінки при тяжких формах перинатальної патології в новонароджених дітей. Результати проведених досліджень свідчать, що на фоні реалізації факторів антенеринатального ризику за умов патологічного пологового "оксидативного стресу" в дітей виникають різного ступеня тяжкості синдроми дизадаптації у ранньому неонатальному періоді. Найбільш важкі випадки супроводжуються значними метаболічними порушеннями, які до певної міри зумовлені дисфункцією гепатобіліарної системи на фоні дизрегуляції імунної та антиоксидантної систем організму. Вивчення основ формування апоптотичного процесу в печінці новонароджених дітей є суттєвим доповненням до розуміння тяжкості перебігу перинатальної дизадаптації, надає змогу в подальшому говорити про можливості своєчасної терапевтичної корекції з урахуванням стадійності виникнення патології.

Ключові слова: новонароджені діти, печінка, імунітет, антиоксидантна система, апоптоз.

Вступ. Останнім часом зросла зацікавленість дослідників щодо процесів програмованої смерті [2]. Клітинна смерть є необхідним і важливим елементом формування і функціонування багатоклітинних організмів, оскільки разом з процесами проліферації і диференціювання є найбільш важливим станом життєдіяльності клітин. Протягом ембріо- та онтогенезу в організмі щоденно гине значна кількість клітин, але цей процес може відбуватися у вигляді різних форм. Для визначення окремих форм загибелі клітин у сучасній літературі використовуються терміни: програмована смерть, апоптоз і некроз [12]. Класифікація клітинної смерті базується переважно на морфологічних, а також етіопатогенетичих і біохімічних принципах.

Реалізація факторів перинатального ризику, патологічний пологовий "оксидативний стрес" (ОС) є основою формування тяжких клінічно виражених синдромів дизадаптації новонароджених на першому тижні життя.

Основним етіологічним фактором гіпоксії в антенатальному періоді є плацентарна недостатність, яка зумовлює порушення гемодинаміки, метаболізму, викликає

© Ю.Д.Годованець, 2004

дефіцит транспорту, кисневий та енергодефіцит, порушуючи внутрішньоутробний розвиток плода. Тривала гіпоксія призводить до активації анаеробного гліколізу, перерозподілу кровообігу з переважним кровозабезпеченням життєво важливих органів (головний мозок, серце, надниркики) та відповідно зниженням оксигенації печінки, кишечнику, нирок, шкіри; спостерігається підсилення тканинного метаболічного ацидозу. Гіпоксія тяжкого ступеня викликає зрив механізмів компенсації, що супроводжується виснаженням симпато-адреналової системи та кори надниркиків, артеріальною гіпотензією, брадикардією, колапсом, збільшенням проникливості судинної стінки та клітинних мембран, гемоконцентрацією, сладж-синдромом, утворенням внутрішньосудинних тромбів, виходом рідкої частини крові в інтерстицій, гіповолемією та дизелектремією [1].

Відповідно до концепції аварійного регулювання в стресовій ситуації організм приносить у жертву частину функцій, які потребують великих енергетичних затрат; відбувається розвиток інтенсивної імунної відповіді для використаня основних ресурсів заради збереження сталості гомеостазу. На органному та системному рівнях в умовах гіпоксії суттєве значення має відповідний функціональний стан провідних систем органів, до яких відноситься гепатобіліарна система.

Одним із найважливіших механізмів ураження тканини печінки при гіпоксії є пероксидне окиснення ліпідів та білків (ПОЛ та ПОБ), дисфункція системи імунітету. Накопичений значний науковий матеріал щодо відношень ОС, продукції цитокінів, програмованій загибелі клітин і фіброгенезу, які є однотипними за багатьох причин [3,6]. За умов патологічного пологового ОС в організмі новонародженого відмічається дисбаланс прооксидантної (ПОС) та антиоксидантної (АОС) систем. Підвищена активація окисно-відновних реакцій спричиняє генерацію активних форм кисню (АФК), які мають високу реакційну здатність, спроможні викликати окисну модифікацію білків, ліпідів, нуклеїнових кислот та вуглеводів [7].

Основою реакції імунної системи при патологічному пологовому ОС є перерозподіл імунокомпетентних клітин, що забезпечує найбільш сприятливі умови для розвитку оптимальної імунної відповіді. Відмічається зменшення синтезу медіаторів міжклітинної взаємодії, зменшення на мембрані клітин молекул адгезії та посилення запрограмованої загибелі клітин (апоптозу) під впливом кортикостероїдів [7,13].

Відновлення печінки після негативного впливу гіпоксії, реакція на різні екзо- та ендогенні фактори, враховуючи комплексність провідних функцій органа, потребують поглибленого вивчення цього патофізіологічного процесу. Чисельні біологічні субстанції, які мають ендокринний, паракринний та/або автокринний вплив, є лише окремими ланками патогенезу процесів регенерації або апоптозу клітин печінки [4,14,15].

Мета роботи. Вивчити особливості функціонування гепатобіліарної системи у новонароджених дітей при патології перинатального періоду.

Матеріал і методи. Проведено аналіз 64 історій розвитку новонароджених дітей у ранньому неонатальному періоді за наявності клінічної дизадаптації на фоні реалізації факторів анте- та перинатального ризику (I група дослідження) та 64 індивідуальні карти вагітних та породіль. При цьому IA групу створили діти за наявності тяжких форм дизадаптаційних синдромів, IB групу – новонароджені, які мали середній ступінь тяжкості ранньої неонатальної дизадаптації. Контрольну групу становили 30 здорових новонароджених дітей за відсутності в анамнезі в матерів патологічних відхилень періоду гестації та пологів (II група спостереження).

Середня маса тіла дітей обох груп при народженні становила 3350 г, середня довжина тіла – 54,3 см, окружність голови – 32 см, окружність грудної клітки – 31 см. За статтю було 53,1% дівчаток та 46,9% - хлопчиків. Оцінка загального стану за шкалою Апгар на 1-5-й хвилинах після народження в дітей I групи - 3-6 балів, у дітей II групи відповідно 7-9 балів.

Аналіз перебігу гестаційного періоду в жінок I дослідної групи свідчив про суттєвий відсоток хронічної фетоплацентарної недостатності та внутрішньоутробної гіпоксії плода (48,4% випадків), загрози переривання в різні терміни (39,1% випадків), гестозу (18,8% випадків), прееклампсії (14,1% випадків), обтяженого акушерського анамнезу (17,2% випадків). У трьох жінок (4,7%) мало місце багатоводдя, в однієї жінки – маловоддя. У шести випадках (9,4%) відмічена ізосенсибілізація за АВО. В анамнезі в 17,2% жінок був діагностований хронічний аднексит, у 7,8% - кольпіт, у 6,3% - ерозія шийки матки. Сім жінок дослідної групи (10,9%) були носіями хронічних інфекцій, у тому числі – токсоплазмозу, уреаплазми; сім жінок (10,9%) - носіями стафілокока.

У значної частини жінок I групи мали місце екстрагенітальні захворювання. Так, у 43 жінок (67,2%) була діагностована анемія, у 18 (28,1%) - патологія щитоподібної залози, у 15 (23,4%) - хронічний пієлонефрит, у 13 (20,3%) - нейроциркуляторна дистонія, у 12 (18,8%) - хронічний холецистит. По одному випадку відмічали ревматизм, нефроптоз, хронічний цистит та псоріаз.

Основна частина дітей дослідної групи була народжена природним шляхом, 17 дітей (26,6%) - шляхом кесарева розтину. У 46,9% пологів відмічалося передчасне відходження навколоплідних вод, у 28,1% випадках пологи були швидкими. У 18,8% жінок загальна тривалість пологів була більше 12 годин. Аномалії пологової діяльності діагностовані у 48,4% випадків, 46,9% жінок була виконана епізо- та перинеотомія. Пологостимуляція здійснена 23,4% жінок. Знеболення пологів застосовувалось у 46,9% жінок (каліпсол, епідуральна анестезія тощо).

Прояви клінічної дизадаптації в дітей I дослідної групи на першому тижні життя були зумовлені асфіксією середнього та тяжкого ступеня у 56,3% випадків (36 ч.), гемолітичною хворобою новонароджених - у 23,4% випадків (15 ч.), внутрішньоутробним інфікуванням/сепсисом - у 14,1% випадків (9 ч.). Прояви неонатальної енцефалопатії були відмічені у всіх 64 дітей I дослідної групи, у тому числі в 58 новонароджених (90,6%) був виставлений діагноз гіпоксично-ішемічного ураження, у шістьох дітей (9,4%) – гіпоксично-травматичного ураження та у двох дітей (3,1%) - гіпоксично-метаболічного ураження центральної нервової системи (ЦНС). У чотирьох (6,3%) дітей була діагностована уроджена вада серця, у двох дітей (3,1%) мала місце аспіраційна пневмонія та у двох дітей (3,1%) – синдром дихальних розладів (СДР) змішаного генезу. У поодиноких випадках у новонароджених основної групи дослідження була діагностована геморагічна хвороба новонароджених, постгеморагічна анемія, уроджені вади розвитку. Серед транзиторних станів у чотирьох дітей (6,3%) була відмічена кон'югаційна жовтяниця.

Новонародженим дослідних груп був проведений комплекс методів біохімічного обстеження сироватки крові за мікрометодиками з використанням біохімічного аналізатора "ULTRA" фірми "Коне", Фінляндія (реактиви фірми) та апарата для електрофорезу "PARAGON" фірми "Бекман", Австрія (реактиви фірми) в умовах обласного діагностичного центру (м.Чернівці).

Перелік параклінічних методів також включав показники прооксидантної системи (ПОС) та системи антиоксидантного захисту організму (АОЗ). У тому числі, рівень пероксидного окиснення білків (ПОБ), активність каталази, церулоплазміну, рівень HS-груп еритроцитів та сироватки крові. Використовувалися загальноприйняті методи дослідження (Травіна О.В., 1955; Андреєва І.М., 1988; Королюк М.А., 1988; Мещишен І.Ф., 1998, 2002).

У ході проведеного дослідження вивчені показники рівня IL1β і IL6 та рівень CD2, CD14, CD54 у сироватці крові новонароджених дітей. Вибраний комплекс був мотивований результатами клінічних та експериментальних досліджень, що підтверджують участь різних ланок імунної системи в каскаді реакцій організму новонароджених в умовах "окиснювального стресу" (ОС) та дії несприятливих перинатальних факторів [8,11].

Рівень IL1β та IL6 сироватки крові вивчався за допомогою твердофазного імуноферментного методу з використанням набору реагентів ProCon IL1β та IL6 фірми ООО "Протеиновий контур" (С.Петербург) в умовах лабораторії центру репродукції людини БДМА. Популяційний склад лімфоцитів (загальна кількість Т-лімфоцитів, розшифровка CD2, розшифровка CD14, розшифровка CD54) проводилися за допомогою FITS-мічених моноклональних антитіл на проточному цитофлюориметрі.

Статистичний аналіз проведений із використанням пакету прикладних програм "Statgraf", вірогідність відмінностей оцінювалася за критерієм Стьюдента (t) при $p<0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Беручи до уваги спорідненість реакції організму дитини на гіпоксичні умови та запальний інфекційний процес [10], каскад реакцій патологічного пологового ОС передбачає також ступінчастий характер. Механізм "окиснювального стресу", як патогенетичної ланки патологічних процесів в організмі новонародженого, в умовах раннього неонатального періоду представлений на рисунку [7].

Гіпоксія тяжкого ступеня викликає порушення з боку багатьох систем органів, зміни цілого ряду обмінних процесів, що призводить до дестабілізації гомеостазу. Суттєву роль при цьому відіграє гепатобіліарна система і зокрема печінка, беручи до уваги комплексний характер її функцій (екскреторна, синтезувальна, ендокринна, імунна, кровотворна, захисна, резервуарна тощо). Виникнення патологічних змін

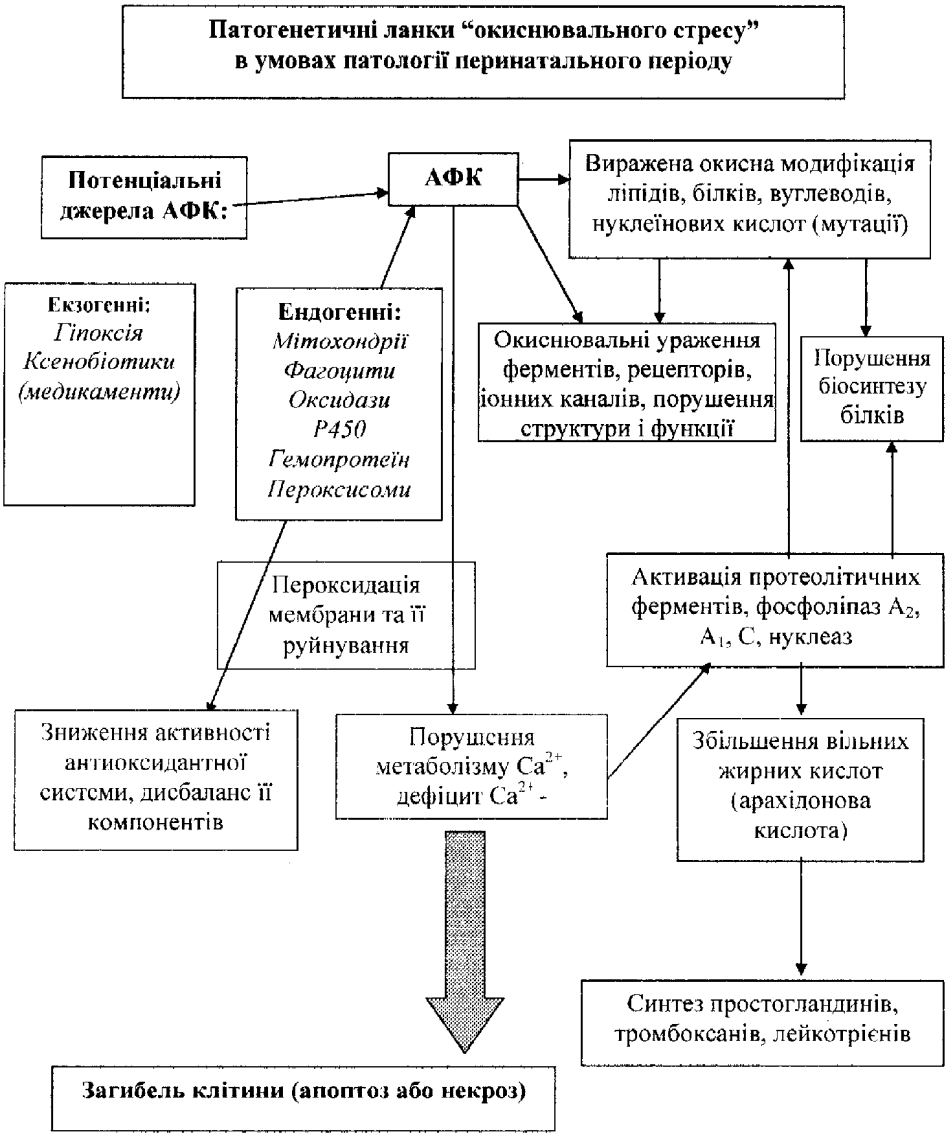

Рис. Патогенетичні ланки "окиснювального стресу" в умовах патології перинатального періоду (Дубинина Е.Е., 2001; зі змінами Годованець Ю.Д.)

печінки в новонарожених може бути пов'язано як із прямою токсичною дією ендотоксичних сполук, так і бути вторинним наслідком первинних пошкоджень у вогнищі ураження та спричинених ними порушень гомеостазу.

Враховуючи комплексну функціональну незрілість компонентів імунного захисту в новонароджених, умови пологового ОС, за реалізації факторів ризику гіпоксії мають місце більш виражені зміни функціонування основних регулюючих ланок імунітету, що відповідно зменшує можливості фізіологічної адаптації систем органів та організму в цілому в дітей на першому тижні життя, викликає різного ступеня тяжкості синдроми дизадаптації.

Як реакція печінки на ОС відбувається синтез і секреція первинних медіаторів запалення -- цитокінів, серед яких провідне місце належить TNF-α, IL6 та IL8. Основу наступних запальних реакцій складає клітинна тріада - гепатоцити, ендотеліальні клітини синусоїдів та купферовські клітини. Купферовські клітини – основні продуценти TNF-α, IL6 та IL8. При залишковій продукції TNF-α він виходить із печінки в системну циркуляцію.

Отримані результати свідчать про вірогідне підвищення рівня показників IL6 у сироватці крові новонароджених, які мали клінічні прояви дизадаптації в ранньому неонатальному періоді, що підтверджує дані літератури про запуск каскаду реакцій

інтерлейкінів в умовах пологового ОС [12]. При цьому якщо в дітей I В групи рівень IL6 становив 4,16±0,04 пкг/мл, то в дітей I А групи – 2,19±0,1 пкг/мл, при p<0,05 за вірогідною відмінністю з показниками в дітей II контрольної групи спостереження - 1,14±0,1 пкг/мл. Більш виражені зміни показника у групі дітей із середньою тяжкістю стану, мабуть, зумовлюють відносну компенсацію, чого не відмічається в дітей при значній тяжкості дизадаптаційних процесів.

Окрім продукції цитокінів, за даними літератури, мають місце наступні реакції: порушується печінковий кровообіг, що зумовлено вивільненням вазоконстриктора ендотеліну-1; вогнищеві оклюзії печінкових синусоїдів тромбоцитами, активованими купферовськими клітинами; загибель ендотеліальних клітин та лейкоцитів, формуються фібринозні мікротромби в синусоїдах; апоптоз та некроз печінки внаслідок ішемії [8].

У кліренсі ендотоксинів і реакції на їх надходження в печінку беруть участь наступні механізми: відбувається швидка маргінація та адгезія нейтрофілів у синусоїдах; на поверхні ендотеліальних, купферовських, синусоїдальних, зірчастих клітин Іто та безпосередньо гепатоцитів відбувається експресія міжклітинних молекул адгезії – intracellular adhesion molecule (ICAM-1).

Експресія цих молекул також індукується TNF-α, IL6 та IL8. Крім міжклітинних адгезійних молекул у процесі реакції на цитоплазматичній мембрані нейтрофілів та інших клітин експонуються нейтрофільні адгезивні інтегрини, які зв'язуються з ICAM-1 на поверхні клітин печінки. Індуктором цього процесу також є TNF-α, що займає ключову позицію в розвитку запальної реакції печінки незалежно від етіологічної причини.

За нашими даними, відносна кількість CD54-асоційованих лімфоцитів (ICAM-1) у новонароджених за умов середнього ступеня тяжкості синдромів дизадаптації (IB група) становила 1,0±0,01%, у дітей з вираженою тяжкістю стану (IA група) – 0,54± 0,05% за норми в контролі (II група)– 0,87±0,08%, p<0,05 IA:II.

До дії несприятливих факторів, що індукують апоптоз, високочутливими є Т-кілери та NK-клітини [8]. За результатами наших спостережень, відносна кількість CD2 асоційованих Т-кілерів та NK-клітин вірогідно збільшувалася в новонароджених за умов зростання тяжкості стану. Так, якщо в дітей I В групи спостереження вона становила 34,9±1,7%, то в дітей I А групи – 46,6±2,8%, (p<0,05 IBгр.:IAгр.), за норми в дітей контрольної групи – 30,5±1,09% (p<0,05 IBгр.,IAгр.:IIгр.).

Другий медіатор запалення, який вивільняється купферовськими клітинами і гепатоцитами - IL8. Його індукція спостерігається при ендотоксемії, реперфузійному синдромі. Важливим є те, що молекула IL8 є потентним хемоатрактантом нейтрофілів. Молекули ендотоксинів та TNF-α індукують нейтрофіли до вивільнення ряду біологічно активних молекул. Вивільняється та концентрується в ділянці запалення значна кількість пероксиду водню (H_2O_2), активних радикалів кисню (O_2), еластази, внаслідок чого інгібується активність каталази пероксисом (у більшості в гепатоцитах) та пригнічується гепатоцелюлярна активність нейтралізації пероксиду водню та інших активних радикалів кисню, що утворюються в реакції пероксидації [8].

Порушення балансу показників ПОС та АОС у комплексі з транзиторною недостатністю системи імунітету спричиняє розвиток патологічного "окиснювального стресу". В організмі новонародженого має місце підвищення генерації активних форм кисню (АФК), що мають високу реакційну здатність, викликають окисну модифікацію білків, ліпідів, нуклеїнових кислот та вуглеводів. Недостатня активність механізмів антиоксидантного захисту (АОЗ) є однією з причин, що призводять до дестабіліазції клітинних мембран.

Отримані результати досліджень показників про-та антиоксидантної систем організму новонароджених дітей груп спостереження в ранньому неонатальному періоді свідчать, що в умовах патологічного пологового оксидативного стресу в дітей за умов тяжкості загального стану має місце підвищення активності каталази сироватки крові (відповідно 3,25±0,3 Е/хв 1г білка у дітей I В групи та 4,54±0,4 Е/хв 1г білка в дітей I А групи спостереження, при p<0,05) при вірогідній відмінності в порівнянні з контролем – 1,54±0,1 Е/хв 1г білка. Зростання тяжкості загального стану супроводжується також недостатністю активності церулоплазміну. Так, якщо за середнього ступеня дизадаптаційних синдромів активність церулоплазміну становила 70,52±4,9 Е1г білка, то за тяжких синдромів дизадаптації - 35,6±1,1 Е1г білка, p<0,05 у порівнянні з контролем – 43,6±3,6 Е1г білка (IAгр.:IIгр., p<0,05). Слід відмітити також вірогідні зміни активності ГГТ у сироватці крові новонароджених за умов дестабілізації стану. Так, якщо в дітей контрольної групи на фоні фізіологічної адаптації в умовах пологового ОС активність ГГТ становила 90,8±8,7 Од/л, то у дітей I В та I А груп відповідно 95,3±8,4 Од/л та 118,9±8,1 Од/л, при p <0,05 IA:II.

Враховуючи відносну функціональну та морфологічну незрілість печінки, у дітей після народження спостерігається більш виражена окиснювальна модифікація білка, відбувається його денатурація та руйнування ферментних систем. Це призводить до збільшення проникливості клітинних мембран, інактивації ферментів, інгібування мітозу клітин, що відповідно спричиняє синдром цитолізу [9,16]. За нашими даними, рівень ПОБ у сироватці крові новонароджених за умов фізіологічної адаптації дорівнював 73,4± 2,9 Е/г білка, у дітей І В групи – 63,8±1,5 Е/г білка, у дітей І А групи – 66,3±0,6 Е/г білка, при $p<0,05$ IBгр.,IAгр.:IIгр. Це пояснюється тим, що показник ПОБ є комплексним і включає також активність металовмищуючих ферментів, яка за умов гіпоксії є недостатньою [9].

Купферовські клітини індукують прискорений апоптоз циркулюючих та попадаючих у синусоїди нейтрофілів. Продукти апоптотично зруйнованих нейтрофілів поступають у циркуляцію та впливають на синусоїдальні клітини та гепатоцити. Крім того, IL1β стимулює експресію манози на синусоїдальних ендотеліальних клітинах. Це призводить до збільшення захвату цими клітинами манолізованих молекул. Манолізовані молекули містяться на поверхні клітин патогенів. Внаслідок зв'язування манолізованих молекул на поверхні синусоїдальних ендотеліальних клітин підвищується потенціал токсиніндукованого паренхіматозного запалення.

Під впливом токсинів купферовські клітини і гепатоцити виділяють IL8, який стимулює нейтрофіли. На поверхні нейтрофілів під впливом TNF-α та ILβ відбувається еспресія інтегринів. На поверхні купферовських клітин, гепатоцитів та ліпоцитів (зірчастих клітин Іто) відбувається експозиція міжклітинних молекул адгезії. У подальшому TNF-α стимулює вивільнення нейтрофілами пероксиду водню та активних радикалів кисню. Взаємодія інтегринів та міжклітинних молекул адгезії забезпечує подальше вивільнення цитокінів, у тому числі IL8. По суті це є замкнута система, яка підтримує запальну реакцію.

Який зв'язок цитокінів та гепатоцелюлярних функцій?

IL6 стимулює синтез та вивільнення в циркуляторне русло білків гострої фази: фібриногену, гаптоглобіну, α_2-мікроглобуліну та орозомукоїду. У періоді активної секреції цитокінів печінка утворюється з органа, який повинен видаляти органічні аніони з циркуляції, в орган, що збільшує їх вміст. По суті печінка перетворюється в основне джерело утворення кислих валентностей (лактату), що призводить до зниження pH артеріальної крові [8].

Залишкова секреція TNF-а призводить до збільшення об'єму гепатоцитів приблизно на 20% та зумовлює швидке формування гепатомегалії. TNF-α стимулює захват гепатоцитами амінокислот. IL6 стимулює синтез білків гострої фази. Внаслідок впливу TNF-α порушується мітохондріальне дихання (роз'єднуються окиснення та фосфорилювання) і відбувається індукція гепатоцелюлярного апоптозу – другого поряд з некрозом шляху загибелі клітин [8].

Вивільнення купферовськими клітинами TNF-α та IL6 стимулюється IL1b. Спільно TNF-α та IL1β призводять до пригнічення захвату гепатоцитами жовчних кислот та їх каналікулярної секреції. Розвивається халестаз без деструкції гепатоцитів. Одночасно пригнічується активність канальцевого транспорту cMOAT/MRP_2, і каналікулярної секреції органічних аніонів, у тому числі кон'югатів білірубіну. Розвивається гіпербілірубінемія.

TNF-α стимулює захват амінокислот Na^+-залежними переносниками. Накопичення натрію призводить до набряку клітини. TNF-α спільно з IL6 стимулює синтез білків гострої фази, які виходять у циркуляцію Порушується продукція енергії клітиною, відбувається індукція апоптозу. TNF-α спільно з IL8 порушує захват Na^+-залежним транспортером жовчних кислот і секрецію солей жовчних кислот та органічних іонів у жовчні канальці.

Отриманий нами в ході проведених досліджень рівень IL1β має вірогідні відмінності в дітей груп спостереження. При цьому, якщо в дітей контрольної групи показник IL1β у сироватці крові становив 16,8±1,6 пкг/мл, за умов середнього ступеня дизадаптації - 27,2±2,3 пкг/мл, у тяжких випадках мав тенденцію до зниження – відповідно 21,1±0,5 пкг/мл, при $p<0,05$ IBгр.:IIгр.

Яким чином ендотоксини сигналізують про свою присутність та стимулюють клітини печінки до продукції цитокінів?

Важливим компонентом у цьому процесі є CD14 плазматичної мембрани. Він зв'язує своєрідний компекс ендотоксин-ліпополісахарид-зв'язуючий білок плазми з рецептором CD14 гепатоцитів. Відбувається активація ядерного фактору транскрипції NF-kB, який у неактивній формі зв'язаний з цитозольним білком Ik-Bc. Далі білок NF-kB зв'язується з регуляторними генами прозапальних цитокінів, спосте-

рігається індукція TNF-α, IL6 та пептидів-хемоатрактантів для нейтрофілів та моноцитів.

Результати дослідження відносної кількості CD14-асоційованих моноцитів у дітей груп спостереження показали більш виражену тенденцію до зростання показника в дітей I В групи (20,4±1,90%) та зниження показника в дітей I А групи (18,3± 0,9%) за норми у новонароджених II групи 17,4±1,5%.

Проти ендогенного внутрішньоклітинного окисного стресу існують певні механізми захисту. Ендотоксин прискорює елімінацію активних радикалів кисню ендотеліальними і купферовськими клітинами печінки внаслідок підвищення експресії рецепторів глюкози (GLUTI), індукції ферменту глюкозо-6-фосфатдегідрогенази для включення глюкози в гексозо-монофосфатний шунт та генерації NADPH, індукції супероксиддисмутази і глютаїонпероксидази, які беруть участь у знешкодженні активних форм кисню (АФК).

До протизапальних механізмів відноситься також локальна та системна дія IL10, який також носить назву макрофагопригнічувального фактору. Він інгібує залишкову продукцію TNF-α. Механізм його дії зумовлений вклю-чен-ням циклічного аденозинмонофосфату (cAMP). Про це свідчить те, що аналоги cAMP, а саме дибутирил cAMP, пригнічують індуковане ендо-токсином вивільнення TNF-α.

У фармакологічних дозах cAMP покращує функцію печінки в умовах ендотоксемії: збільшується печінковий кровообіг, стимулюється глюко-неогенез, підвищується тік жовчі.

Протизапальну дію мають ліпопротеїни, що зв'язують ендотоксини та знижують їх гепатотоксичність. Внаслідок впливу ендотоксину відбувається індукція рецепторів глюкози, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, супероксид-дисмутази, глютатіонпероксидази. IL10 інгібує продукцію макрофагами TNF-α, а циркулюючі ліпопротеїни стимулюють ендоцитоз, захоплюють ендотоксини та виводять їх у жовчний тік.

Однією з ключових проблем гепатології є холестаз. TNF-α та IL1b пригнічують гепатоцелюлярне утворення жовчі і викликають холестаз. Збільшення плазмового рівня TNF-α призводить до пригнічення Na^+-залежного транспорту жовчних кислот. Високий рівень жовчних кислот викликає генералізовану імуносупресію. TNF-α пригнічує секрецію цитокінів купферовськими клітинами, що зумовлює пригнічення реакцій мобілізації нейтрофілів та їх маргінацію в печінці. У подальшому це блокує міграцію лейкоцитів в осередок запалення, порушує функцію ізоляції та елімінації ендотоксинів.

Під впливом цитокінів розвивається внутріщньоклітинний холестаз. Експозиція інтегринів та молекул адгезії на поверхні жовчних канальців, хемоатрактанти притягують сюди значну кількість Т-клітин та нейтрофілів. Індукція цитокінів, а саме TNF-α, відбувається самими епітеліоцитами жовчних канальців. Це сприяє деструкції їх епітеліальної вистілки та виходу жовчних кислот та компонентів жовчі в просвіт і циркуляцію.

Висновки.

1. Запалення паренхіми печінки є наслідком цитокінопосередкованої активації синусоїдальних клітин, експресії ними молекул адгезії, подальшого локального вивільнення прозапальних цитокінів та мобілізації циркулюючих лейкоцитів.

2. Ключову роль у розповсюдженні паренхіматозного запалення відіграють купферовські клітини. Синусоїдальні ендотеліальні клітини, зірчасті клітини Ito та резистентні кілерні клітини (pit-клітини) розширюють прозапальне мікрооточення.

3. Гепатоцити самостійно еспресують адгезивні молекули і виділяють прозапальні цитокіни. Екзогенні лейкоцити (нейтрофіли), Т-лімфоцити і циркулюючі макрофаги "маргінують" до синусоїдального епітелію та здатні проникати в паренхіматозний простір. Вказані клітини додатково вивільняють прозапальні цитокіни та вільні радикали, що мають пошкоджувіальну дію, викликаючи локальне скупчення потенційних патогенів.

Перспектива подальших досліджень. Подальші дослідження повинні проводитися у напрямку вивчення впливу інших показників імунної та антиоксидантної систем на процеси апоптозу печінки, дослідження ролі у цьому процесі нервової та ендокринної систем.

Література. 1. *Барашнев Ю.И.* Гипоксическая энцефалопатия: гипотезы патогенеза церебральных расстройств и поиск методов лекарственной терапии//Рос.вестн. перинатол. и педиатрии.- 2002. - №1.- С.6-13. 2. *Бондаренко Г.І.* Програмована смерть. Апоптоз і некроз: загальні риси і відмінності (огляд літератури) // Перинатологія і педіатрія.-2001.-№2.-С.45-47. 3. *Виноградова Т.В., Ружицкая Е.А., Семёнов А.В.* Функциональная клиническая иммунология в

педиатрии // Рос.вестн. перинатологии и педиатрии.-2002. - №5. - С.51-53. 4. *Гарбузенко Д.В., Попов Г.К.* Механизмы регуляции регенерации печени // Рос.ж. гастр., гепатол., колопр. - 2001. -№1.-С.21-25. 5. *Гріжанова Л.О.* Анаеробний гліколіз і вільнорадикальне окиснення ліпідів у недоношених новонароджених із внутрішньошлуночковими крововиливами // Одес.мед.ж.-2000.-№6/6.-С.78-80. 6. *Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С.* Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике // Цитокины и воспаление. – 2003. - Т.2, №3. - С.20-35. 7. *Дубинина Е.Е.* Роль активных форм кислорода в качестве сигнальных молекул в метаболизме тканей при состояниях оксилительного стресса // Вопросы мед.химии.-2001. - Т.47, №6. - С.561-581. 8. *Ивашкин В.Т.* Клеточная и молекулярная биология воспаления печени // Рос. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 1998.- №5. - С.13-16. 9. *Мещишен І.Ф., Польовий В.П.* Механізм окислювальної модифікаії білків // Бук.мед.вісник. - 1999. - Т.3. - №1. - С.196-204. 10. *Суліма О.Г.* Сучасні аспекти профілактики, діагностики, лікування гіпоксії плода і асфіксії новонароджених // Нова медицина.-2002.-№1.-С.21-26. 11. *Шунько Є.Є., Кончаковська Т.В.* Роль TNF-a, IL1b та IL6 у гіпоксично-ішемічному ураженні центральної нервової системи новонароджених // Педіатрія, акушерство та гінекол.- 2002. - №1. - С.15-18. 12. *Bowen I.D., Bowen S.M.* Mitosis and Apoptosis // New Book Information.-1997.-V.10. - P.8-10. 13. *Sell S.* Immunology, Immunopathology and immunity.- Apleton and Lange, Stamford, Connecticut, 1996. - 1014p. 14. *Stiehm E.R.* Immunologic disorders in infants and children.-Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: W.B.Saunders Company, 1996. - 1084p. 15. *Taub R., Greenbaum L.E., Peng Y.* Transcriptional regulatory signals define cytokine-dependent and –independent pathways in liver regeneration // Semin.Liver Dis.-1999.-Vol.19,№2.-P.117-127. 16. *Urbano A., McCaffrey R., Foss F.* Isolation and characterization of NUC70, a cytoplasmic, hematopoetic apoptosic endonuclease // J.Biol. Chem.-1998.-V.273. - P.34820-34827.

PATHOGENETIC ASPECTS OF LIVER APOPTOSIS WITH SEVERE FORMS OF PERINATAL PATHOLOGY IN NEWBORN INFANTS

Yu.D.Hodovanets'

Abstract. Pathogenetic principles of the formation of liver apoptosis in case of severe forms of perinatal pathology in newborn infants are discussed. The results of the trials carried out by the author suggest that dysadaptation syndromes of a varions degree of severity arise in infants under the conditions of pathological parturient "oxidative stress" against a background of realizing the factors of anteperinatal risk at an early stage of the neonatal period. The severest cases are accompanied by considerable metabolic disorders that are associated to a certain extent, with a dysfunction of the hepatobiliary system due to a dysregulation of the body's immune and antioxidant systems. A study of the principles of the apoptotic process formation in the liver of newborn infants is an essential supplement for the purpose of understanding the severity of the course of perinatal dysadaptation, making it possible to speak of possibilities of a timely therapeutic correction and allowing for staging of pathology origin.

Key words: newborn infants, liver, immunity, antioxidant system, apoptosis.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2004. – Vol.8. №3-4.- P.144-151

Надійшла до редакції 16.08.2004 року