

**Мета дослідження** — визначити вплив радіоїодтерапії на цитотоксичну активність НК-клітин у хворих на диференційований рак щитоподібної залози залежно від віку та наявності віддалених метастазів.

**Матеріал і методи дослідження.** Досліджували активність НК-клітин у прооперованих хворих на ДРЩЗ. Враховуючи вік, було сформовано 3 групи хворих. Першу групу дітей та підлітків становили 24 хворих віком від 13 до 18 років, середній вік становив  $(16,0 \pm 0,3)$  року, другу групу — 42 молодих пацієнти віком від 19 до 39 років  $(27,9 \pm 0,8)$ , третю групу — 37 хворих старшого віку — від 40 до 71 року  $(53,0 \pm 1,4)$ . Залежність функції НК-клітин від наявності віддалених метастазів досліджували у хворих віком 19–39 років, які були розподілені на 2 групи: 26 хворих без віддалених метастазів (середня кількість курсів —  $1,3 \pm 0,2$  курсу РІТ), та 23 хворих із віддаленими метастазами (середня кількість курсів —  $6,7 \pm 0,6$  курсу РІТ). Активність НК-клітин визначали цитотоксичним методом. Оцінку показника здійснювали за допомогою спектрофотометрії.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Визначення активності НК-клітин у різних вікових групах виявило найбільш низький показник у хворих на ДРЩЗ старшого віку як до, так і після курсу РІТ (до —  $(21,6 \pm 0,2)$  %, після  $(18,0 \pm 0,7)$  %,  $p < 0,001$ ). Ступінь зниження активності НК-клітин у хворих на ДРЩЗ через 6 діб після РІТ порівняно з вихідним значенням найбільший у групі дітей та підлітків (на  $24,3$  %). У молодих хворих із віддаленими метастазами ДРЩЗ активність НК-клітин до й після курсу РІТ нижча (до —  $(20,2 \pm 1,3)$  %, після —  $(14,6 \pm 0,8)$  %), ніж у молодих пацієнтів без віддалених метастазів (до —  $(27,5 \pm 1,6)$  %, після —  $(25,9 \pm 1,8)$  %).

**Висновки.** Істотне зниження активності НК-клітин через 6 діб після радіоїодтерапії в дітей та підлітків, а також пацієнтів старшого віку, хворих на диференційований рак щитоподібної залози, свідчить про радіочутливість функціональної здатності цих клітин. Результат дії радіоїоду на активність НК-клітин залежить від віку та наявності віддалених метастазів. Для визначення строків відновлення порушеного показника доцільно визначити активність НК-клітин у динаміці.

УДК 612.826.33.017.2:612.67.017.1

Захарчук О.І.<sup>1</sup>, Пішак О.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Кафедра медичної біології, генетики та фармацевтичної ботаніки

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

<sup>2</sup> Кафедра безпеки життєдіяльності

Чернівецький національний університет

ім. Ю. Федьковича

### ВІКОВА ЗАЛЕЖНІСТЬ ЗВ'ЯЗКІВ ШИШКОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ З ХРОНОРИТМІЧНИМИ ЗМІНАМИ ІМУНОСТРУКТУРНОГО ГОМЕОСТАЗУ

Епіфіз (шишкоподібна залоза, ШЗ) відіграє важливу роль у синхронізації циркадіанної ендокринної

функції в людини та ссавців. У наукових дослідженнях останніх років велика увага приділяється ролі ШЗ у нейроендокринній регуляції функцій організму вивченню участі органа в розвитку загального адапційного синдрому. При старінні циркадіанні й сезонні коливання показників життєдіяльності організму поступово згасають, акрофази стають менш стабільними.

Практичне значення мають геронтологічні аспекти циркадіанних та сезонних показників імуноструктурного гомеостазу, механізми впливу зміненого освітлення на функції системи неспецифічного імунітету.

**Мета дослідження** — вивчити вплив епіфізектомії на особливості динаміки циркадіанних і сезонних ритмів показників неспецифічної імунологічної адаптації організму та виявити характер впливу шишкоподібної залози на ритмостаз природного неспецифічного імунітету при старінні організму.

**Матеріал і методи дослідження.** Експеримент проведений на 160 білих лабораторних щурах-самцях двох вікових груп: статевозрілих (дорослих) віком 12–15 міс. і масою 140–180 г та старих віком 24 міс старших масою 200–250 г і більше.

У дослідження брали псевдооперованих щурів які поряд з інтактними становили контрольну групу та епіфізектомованих тварин на 15–20-ту добу після видалення ШЗ. Епіфізектомію у щурів проводили: У. Kitay і М. Altschule (1954) у модифікації В.П. Пішка (1974).

Дослідження проводили на дорослих та старих щурах-самцях, яких утримували при світловому режимі 12 год світло — 12 год темрява. Для характеристик сезонного ритму дослідження проводили впродов двох років навесні (квітень, травень), влітку (липень, серпень), восени (жовтень, листопад) та взимку (серпень, лютий).

З метою вивчення ефекту дії на функцію систем неспецифічної адаптації організму гормону мелатоніну епіфізектомованим та контрольним щурам вводили внутрішньоочеревинно синтетичний мелатонін у дозі 100 мкг на 100 г маси тіла, розведений 0,2 м ізотонічного розчину натрію хлориду.

Для визначення впливу зміненого освітлення тварин утримували за умов регульованого світлового режиму: 72 год — темрява та 72 год — світло.

Досліджували: активність сироваткового комплексу, яку визначали фотометричним методом за 50% гемолізом (од/мл), концентрацію сироваткового лізциму (мкг/мл) визначали турбодиметричним методом за Перрі в модифікації Грант (1983), загальну кількість лейкоцитів ( $10^9$ /л) периферичної крові визначали з А.Я. Альтгаузенем (1964), НСТ-тест (%) проводили з С.У. Пастером (1989), мілопероксидазну активність нейтрофілів (од.) досліджували за методом Т. Попова Л. Нейковської (1971), рівень глікогену (од.) в лейкоцитах визначали за І. Тодоровим (1966), фагоцитарну активність (%) і фагоцитарний індекс (од.) поліморфноядерних лейкоцитів вивчали в присутності об'єкта фагоцитозу (жива добова культура стафілококу (Э.У. Пастер и соавт., 1989).

**Результати дослідження та їх обговорення.** За результатами проведених досліджень всі показники, що мали характерні сезонні зміни циркадіанного ритму, тією чи іншою мірою залежали від наявності ШЗ. Встановлено характерні вікові відмінності.

Циркадіанний ритм сироваткового комплексу найбільш характерних змін зазнавав навесні. Рівень показника внаслідок епіфізектомії знижувався, особливо вночі, як у дорослих, так і у старих шурів. В останніх зменшувалась амплітуда коливань. Після видалення ШЗ сезонний ритм мав низьку амплітуду, зменшувався мезор. Знижувався рівень показника у старих шурів. Після уведення мелатоніну комплементарна активність зростала в усіх групах тварин. Постійне світло призводило до зниження активності сироваткового комплексу, а мелатонін нормалізував цей показник. За умов постійної темряви мелатонін викликав зростання активності комплексу в епіфізектомованих дорослих та старих шурів.

Наші дослідження вказують на наявність ритміки системи комплексу та зниження його внаслідок епіфізектомії. Циркадіанний ритм активності сироваткового комплексу залежить не тільки від віку тварин та цілісності ШЗ, але й від сезону, що особливо характерно навесні та влітку. Система комплексу, як один із показників неспецифічної адаптації, що тісно пов'язана з функціонуванням імунної системи, має вагому залежність від пінеальної регуляції, про що свідчать середньодобові та середньорічні показники.

Вміст сироваткового лізоциму в дорослих шурів після пінеалектомії зменшувався, в старих — зростав, також спостерігалось нівелювання циркадіанного ритму. Сезонний ритм внаслідок видалення ШЗ змінювався: в старих шурів міні-фаза зміщувалась на осінь. Слід вказати на суттєву роль лізоциму, вміст якого зростав при старінні, що є компенсаторним механізмом, направленим на активацію ферментативної активності фагоцитів, і, насамперед, лізосомального ферменту — муромідази, що розкладає стінки бактерій.

Після пінеалектомії спостерігалась лейкопенія як у дорослих, так і в старих шурів. Зменшувалась фазність циркадіанного ритму, зміщувалися акрофаза й міні-фаза. Сезонний ритм лейкоцитів у старих тварин втрачався, внаслідок видалення ШЗ спостерігалось зміщення його акрофази на осінь, а фаза мінімуму зсувалась на весну.

НСТ-тест характеризує активацію метаболізму нейтрофілів і, особливо, функцію гексозомонофосфатного шунта та пов'язаний із ним синтез вільних радикалів, необхідних для успішного здійснення фагоцитозу. Циркадіанний ритм НСТ-тесту у дорослих епіфізектомованих шурів не відрізнявся від контрольних груп. Суттєвим було зниження рівня показника як у контролі, так і, особливо, в старих епіфізектомованих тварин. Уведення мелатоніну дорослим тваринам викликало зняття даних показника НСТ-тесту в контролі та нормалізувало в пінеалектомованих. У старих шурів мелатонін викликав збільшення рівня НСТ-тесту в усіх групах. НСТ-тест у тварин, що пе-

ребували при тривалому освітленні, зазнавав істотних змін тільки у старих шурів. Після уведення мелатоніну мала місце тенденція до зростання рівня НСТ-тесту в статевозрілих, і статистично вірогідно збільшувався показник у старих епіфізектомованих шурів.

Циркадіанний ритм вмісту глікогену в нейтрофілах у статевозрілих шурів після епіфізектомії суттєвих відмінностей не мав, а в старих вірогідно знижувався та згладжувалась амплітуда коливань у тварин з видаленою ШЗ. Уведення мелатоніну супроводжувалося зростанням вмісту глікогену в пінеалектомованих дорослих і старих шурів.

Функція нейтрофілів залежить не тільки від енергозабезпечення. Важливими моментами є бактерицидні властивості та руйнування пероксиду водню, що зумовлено мієлопероксидазною активністю нейтрофілів периферичної крові. Циркадіанний ритм активності мієлопероксидази характеризувався міні-фазою в ранковий час у всіх трьох групах старих шурів. Особливо низькою залишалась активність ферменту в усі добові періоди в старих пінеалектомованих шурів. Суттєвих вікових змін зазнавав цей показник і залежно від пори року.

Циркадіанний ритм фагоцитарної активності нейтрофілів навесні в дорослих епіфізектомованих шурів характеризувався зміщенням фаз максимуму й мінімуму, дещо знижувався рівень показника. У старих тварин вірогідно гальмувалася фагоцитарна активність, а видалення ШЗ призводило до порушення фазності добової кривої, показники вірогідно знижувалися й у всі часові проміжки доби. Мелатонін стимулював активність фагоцитозу як у дорослих, так і в старих контрольних тварин. Така ж направленість змін спостерігалась в обох групах епіфізектомованих шурів. Отже, за відсутності ШЗ ефекти мелатоніну не залежать від фотоперіоду. Після тривалої темряви уведення мелатоніну призводило до певного зниження рівня фагоцитозу в контрольних дорослих і старих шурів, а в пінеалектомованих мала місце тенденція до стимуляції фагоцитарної активності, особливо в старих тварин.

Фагоцитарна реакція як центральний ланцюг системи неспецифічної імунологічної адаптації організму є інтегральним показником і належить до найбільш функціонально активних механізмів захисту. При порушенні певних ланок системи неспецифічного імунітету компенсація, очевидно, здійснюється через механізм фагоцитозу.

**Висновок.** Різною направленістю біоритмологічних змін гуморальних і клітинних показників, на нашу думку, забезпечує найбільш повноцінне пристосування організму до циклічних змін зовнішнього середовища. Шишкоподібна залоза у ссавців причетна до регуляції циркадіанних ритмів системи неспецифічної адаптації організму, має вікові особливості й зберігається до глибокої старості. Регулюючи діяльність пінеальної залози на імуноструктурний гомеостаз здійснюється мелатоніном і, вочевидь, іншими біологічно-активними речовинами, що

продукуються цим органом. Результати досліджень зі змінним освітленням свідчать, що існує принципова можливість стимуляції мелатонінутворювальної функції шишкоподібної залози шляхом збільшення довжини темпового періоду, і, як наслідок, посилення роботи системи неспецифічної адаптації організму, що набуває особливої актуальності в геронтологічній практиці.

УДК 615.065:547.458.6+616.379-008.64-085-056.3:616-056.257

Каспрук Н.М.

Кафедра клінічної імунології, алергології та ендокринології

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

### АЛЕРГІЧНІ РЕАКЦІЇ НА ІНСУЛІН У ХВОРИХ ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Однією з актуальних проблем у діабетології є алергічні або подібні до алергічних реакції на інсулін. Узагалі медикаментозна алергія становить чималу проблему. Сьогодні до 25 % пацієнтів стаціонарів потерпають через несприйнятливості ліків. Як білок інсулін має тенденцію до активізування роботи імунної системи. Отже, не варто дивуватися, що він викликає різноманітні алергічні реакції — від локального алергічного дерматиту до анафілаксії.

Людський інсулін викликає менше алергічних реакцій, ніж свинячий. Значний відсоток пацієнтів, хворих на діабет, отримують у результаті введення інсуліну шкірні реакції та прояви алергії на рівні інших органів та систем. Часто такі реакції мінімальні та через якийсь час минають. Проте в пацієнтів-діабетиків антитіла до інсуліну з'являються зазвичай через декілька тижнів. Оскільки інсулін є життєво важливим препаратом, лікарі повинні знати особливості застосування інсуліну в пацієнтів з обтяженим алергологічним анамнезом. На щастя, зараз стають доступними декілька типів інсуліну, що можна рекомендувати хворим, які мають алергію на певний тип інсуліну. Дослідження на алергію може також допомогти обрати відповідний препарат інсуліну.

Крім того, в пацієнтів-діабетиків, які отримують НРІ-інсулін, що є інсуліном тривалої дії, у 40 разів підвищується ризик розвитку анафілаксії після операції на серці. Це відбувається тому, що протамін (препарат, який призначають для відновлення нормального згортання крові після операції на серці) міститься в НРІ-інсуліні, й тривала дія протаміну викликає в організмі чутливість до нього. Алергеном може бути не тільки інсулін, але й білкові (наприклад, протамін) і небілкові (наприклад, цинк) домішки, що входять до складу препаратів. Однак у більшості випадків алергія буває викликана самим інсуліном або його полі-

мерами, про що свідчать місцеві алергічні реакції людський інсулін і системні реакції на високоочищені інсуліни.

Для лікування цукрового діабету застосовують бичачий, свинячий та людський інсуліни. Людський інсулін менш імуногенний, ніж інсуліни тварин. Свинячий інсулін менш імуногенний, ніж бичачий. Бичачий інсулін відрізняється від людського двома амінокислотними залишками А-ланцюга й одним амінокислотним залишком В-ланцюга, свинячий по одному амінокислотному залишку В-ланцюга А-ланцюга людського й свинячого інсулінів і, тичні.

Крім справжніх алергічних реакцій зустрічаються також псевдоалергії. Псевдоалергічні реакції ребігають без участі антитіл, тому багато алергічних тестів бувають негативними. Гістамін та інші медіатори, що беруть участь в реалізації псевдоалергічних реакцій, — ті самі, що й при справжній алергії, і пояснюється схожість проявів справжньої алергії псевдоалергії.

**Метою дослідження** був аналіз ефективності терафену в хворих на метаболічний синдром з алергічною реакцією на різні види інсулінів, які попередньо недостатньо реагували на терапію іншими антигистаміновими препаратами.

**Матеріал і методи дослідження.** У дослідженні брали участь 20 хворих на метаболічний синдром алергічною та псевдоалергічними реакціями віком від 48 до 76 років. Виключались хворі з іншими сугучними захворюваннями в стадії декомпенсації; особі, які приймали кортикостероїди в період 2 тижнів початку дослідження. Тяжкість клінічних симптомів оцінювалась в балах за такими показниками: частота тривалої загострень, кількість і площа висипань, інтенсивність свербіж, потреба в додатковому прийомі медикаментів.

Усім хворим призначали Гістафен по 50 мг 2 рази на добу зі зміною інсулінів та з елімінаційним режимом щодо можливих провокуючих харчових алергенів. Тривалість терапії становила 21 день.

Клінічну ефективність оцінювали за допомогою щоденників самопостереження та повторних оцінок ступеня, в яких оцінювалась інтенсивність свербіж, вираженість шкірних висипань, порушення сну. Симптоми оцінювали за 3-бальною шкалою.

Аналіз результатів дослідження дозволив зробити такі висновки:

1. Гістафен високоефективний антигістамінний препарат для лікування шкірних проявів алергічних реакцій на інсулін у хворих на метаболічний синдром.

2. Клінічний ефект препарату Гістафен значно проявляється з 3-го дня прийому.

3. Препарат Гістафен добре переноситься: більшість хворих (87 %) відзначили хорошу переносимість препарату, в 2 пацієнтів (57 %) були відмічені незначні небажані явища (сухість слизових оболонок, нудота), що не потребували припинення прийому препарату призначення додаткового лікування.